

פרופ' יעקב פליישמן
המחלקה למחלות זיהומיות,
ביה"ס לרפואה של אוניברסיטת קליפורניה
לוס-אנג'לס (UCLA)

איידס - רקע מדעי

בשעתו בחרתי להתמחות במחלות זיהומיות ולא התכוונתי לעסוק באונקולוגיה או בהמטולוגיה. אחת הסיבות שהניעו אותי לבחור במחלות זיהומיות כתת-התמחות, היתה כי מחלות זיהומיות הוא מקצוע רפואי בו ניתן לעשות משהו ממשי למען החולה. אפשר לרפא אותו. ואז, בשנת 1981 התרחש ארוע קטן, ששינה לחלוטין את מהלך חיי.

איידס - דיווחים ראשונים

חמשת המקרים הראשונים של מחלת האיידס אובחנו בתחילת שנות השמונים במרכז הרפואי שעל יד אוניברסיטת קליפורניה שבלוס אנג'לס^{1,2} (UCLA). באותו זמן התמחיתי במחלקה למחלות מדבקות של UCLA ונקראתי להתייעצות אודות אחד החולים הללו. עד לאחרונה הוא היה אדם בריא שטס לעיתים קרובות בקו לוס אנג'לס - פריז. הוא נשלח אלינו לבירור מבי"ח סידרס-סיני בו היה מאושפז עקב כאבי גרון וקושי בבליעה. שם אובחנה אצלו פטרת הפה, וצילום בריום העלה חשד של זיהום פטרייתי (קנדידה) של הוושט. עברתי על הספרות המעודכנת ומצאתי קשר בין החשד לזיהום פטרייתי של הוושט לבין דיווח קודם מרופאי בי"ח מיימונידס (רמב"ם) בניו-יורק. המאמר הראשוני בנושא זיהום קנדידה בווושט הופיע ב-Journal of Gastroenterology בשנת 1976, ונכתב ע"י ד"ר ברוך קודשי וחב' מהמרכז הרפואי מיימונידס³. המאמר הצביע על שתי נקודות חשובות. האחת: זיהום קנדידה בווושט לעולם אינו מופיע באנשים בריאים. השניה: כדי לאשר את האבחנה יש צורך בביופסיה שתצביע על חדירת קורים של הפטריה לתוך רקמת הוושט. שיבנעתי את הרופא המטפל לבצע ביופסיה, ולהפתעתנו הביופסיה שללה את החשד למחלה פטרייתית פולשנית של הוושט, אך לעומת זאת היא כיוונה אותנו לאבחנת זיהום הוושט על ידי ווירוס הציטומגלו (CMV), כשידוע לנו כי ציטומגלווירוס הינו מחולל מחלה הפוגע באופן רציני רק בחולים הסובלים מהפרעות בתיפקוד מערכת החיסון. ואכן, אותו חולה חזר אלינו שבועות ספורים אחר כך עם תסנינים ריאתיים. לאור הנסיון הקודם איתו, בצענו ביופסיה בשלב מוקדם, ולתדהמתנו קבלנו תשובה חיובית לפנוימוציסטיק קריני (PCP). לפני פרוץ מגפת האיידס, ראינו ב-UCLA לא יותר מחמישה או שישה זיהומי PCP בשנה, וגם הם נתגלו אך ורק אצל חולים בלוקמיה הפגועים במערכת החיסונית שלהם. אמרתי אז לרופא המטפל: אמנם אינני יודע מה בדיוק קורה עם החולה הזה, אבל ברור שיש לו בעיה קשה במערכת החיסון.

1. Centers for Disease Control: *Pneumocystis pneumonia* - Los Angeles. *M.M.W.R.* 1981, 30: 250-252,
2. Gottlieb, M. S., et al: *Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men*. *N. Engl. Med* 1981, 305: 1425-1431.,
3. Kodosi B. E., et al, *Candida esophagitis: a prospective study of 27 cases*. *Gastroenterology*, 71:715, 1976

איידס - ציוני דרך

אף שהמקרים הראשונים של חולי איידס אובחנו בתחילת שנות השמונים, בידינו נתונים של בדיקות סרולוגיות משנות החמישים^{4,5}, המצביעים על קיום המחלה באפריקה כבר אז. העובדה שמחלת האיידס באפריקה לא אובחנה אז, אינה מפתיעה. ביבשת אפריקה "מסתובבות" הרבה מחלות רזון קשות (wasting diseases) שלא כולן נחקרו. למשל, "מחלת הכיחשון" (slim disease) מוכרת באפריקה מזה שנים רבות ורק בשנים האחרונות התברר כי היא נגרמת ע"י וירוס האיידס - HIV. שלא כמו באפריקה, בארה"ב לקח לנו רק מספר חודשים כדי להגיע למסקנה שמדובר במשהו חדש.

טבלה מס' 1 מציגה את ציוני הדרך העיקריים הקשורים למחלת האיידס. אחת החידות

המוזרות בהיסטוריה הקצרה של מחלת האיידס היא סיפורו של ילד בן 14 בסנט-לואיס, נער רגיל, ללא רקע של טיסות טרנס-אטלנטיות וללא גורמי סיכון אחרים, שמת בשנת 1968, ורק בבדיקת רקמות קפואות שנשמרו ונבדקו שנים אחרי מותו, אובחן הזיהום בוירוס האיידס - HIV. הטבלה מאפשרת גם לעמוד על מהירות התפשטות המחלה. משנת 1981 עד 1985 אובחנו 10,000

טבלה 1: ציוני דרך עיקריים בתולדות מחלת האיידס

1959	חולים באפריקה עם סרום חיובי ל-HIV, (אובחן במחקר רטרופקטיבי).
1968	ילד בן 14 מת, כנראה מאיידס, בסנט לואיס, ארה"ב. (HIV אובחן בבדיקת רקמות רטרופקטיבית).
1981	צוות UCLA מדווח רשמית על מקרי האיידס הראשונים.
1982	1,000 המקרים הראשונים דווחו בארה"ב.
1983	גילוי הוירוס מחולל האיידס, מכונה היום HIV.
1985	מספר המקרים המדווחים בארה"ב הגיע ל- 10,000. פותחה בדיקה סרולוגית לגילוי נשאים.
1986	הוכחה השפעה חיובית ל-AZT.
1989	מספר המקרים המדווחים בארה"ב הגיע ל- 100,000.
1991	מספר המקרים המדווחים בארה"ב הגיע ל- 200,000. מספר מקרי המוות המדווחים בארה"ב הגיע ל- 100,000.
1992	דווחו ספירות נמוכות של לימפוציטים מסוג CD4 ללא HIV. מספר מקרי המוות המדווחים בארה"ב הגיע ל- 170,000. מספר המקרים המדווחים בארה"ב הגיע ל- 250,000.

המקרים הראשונים בארה"ב⁶. במהלך ארבע השנים לאחר מכן הגענו ל-100,000 מקרים⁷. תוך שנתיים בלבד, הוכפל אז מספר חולי האיידס⁸.

- Piot P., et al : AIDS: An international perspective .Science1987 ,239: 244
- Berkelman R.L., et al : Epidemiology of human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome .Am J Med 85:7611989 ,
- Castro K. G., et al : The acquired immunodeficiency syndrome: Epidemiology and risk factors for transmission. Medical Clinics of North America 70:635, 1986
- First 100,000 cases of acquired immunodeficiency syndrome - United States. M.M.W.R1989 ,38: 561 .
- Centers for Disease Control: The second 100,000 cases of acquired immunodeficiency syndrome - United States, June 1981 - December 1991. M.M.W.R1992 ,41: 28

תפוצת המחלה - 1993

טבלה 2: הערכת תפוצת וירוס ה-HIV באמצע 1993 לפי איזורים

אירופה המערבית	500,000
אירופה המזרחית ואסיה המרכזית	50,000
אסיה המרכזית ואיי הים השקט	יותר מ-25,000
אסיה הדרומית והדרום-מזרחית	יותר מ-1,500,000
אוסטרליה	יותר מ-25,000
אפריקה הצפונית והמזרח התיכון	יותר מ-75,000
אפריקה מדרום לסהרה	יותר מ-8,000,000
צפון אמריקה	יותר מ-1,000,000
אמריקה הלטינית והאיים הקריביים	1,500,000

מגיפת האיידס לא נעצרה והיא ממשיכה להתפשט בכל העולם. האזור הנגוע ביותר בעולם מצוי ביבשת אפריקה מדרום לסהרה. בישראל, לעומת זאת, דווח בינתיים על כ-200 חולים בלבד. טבלה מס' 2 מציגה את תפוצת וירוס ה-HIV ברחבי העולם באמצע 1993 על פי ההערכות המקובלות⁹.

דרכי העברת וירוס האיידס

במהלך עשור שנים של נסיון נאסף ידע רחב על דרכי ההעברה של וירוס ה-HIV, והם מסוכמים בטבלה מס' 10³. שני דרכי ההעברה העיקריות במבוגרים הם יחסי מין עם נשא איידס ושימוש במזרקים מזוהמים על ידי מכורים לסמים, עובדה המצביעה על החשיבות העצומה של הרגלים ודרכי התנהגות בהתפשטות המחלה. גם העברת הזיהום מאם לתינוקה (העברה פרינטלית - סביב לידתית) קשורה, ברוב המקרים, לאותם הרגלים, היות והרוב המכריע של התינוקות הנגועים נולד לאמהות נגועות ב-HIV כתוצאה משימוש בסמים.

בניגוד ליחסי מין המהווים דרך העברה עיקרית של המחלה, אין סכנת הידבקות בקשר אישי יומיומי הדוק שאיננו קשר מיני, כגון שהיה משותפת בבית, במקום העבודה או בבית הספר. נבדקה גם אפשרות העברת וירוס האיידס באמצעות חרקים, אולם עד היום לא הוכחה אפשרות כזו¹¹.

HIV יכול לעבור מאם נגועה לתינוקה דרך הנקה, כיון שרירית הפה, הקיבה והמעיים חדירים לוירוס¹². יש לכך משמעות הלכתית לגבי המוהלים לאור דיני מציצה. בנוסף, דווח על מגוון של דרכי הדבקות בלתי שגרתיות. חלק מהן - כגון השתלת אברים¹³ או הזרעה מלאכותית¹⁴ - ניתן היה לצפות מראש. היו מקרים של הדבקות דרך יחסי מין אורליים¹⁵,

- Merson M. H., Slowing the spread of HIV: Agenda for the 1990's. *Science*.260: 1266
- Jaffe H. W., et al : Acquisition and transmission of HIV: Infectious Disease Clinics of North America, 2:299, 1988
- Webb P. A., et al : Potential for insect transmission of HIV: experimental exposure of *Cimex hemipterus* and *Toxorhynchites amboinensis* to human immunodeficiency virus. *J infect Dis* 160:9701989 ,
- Oxtoby M. J.: Human immunodeficiency virus and other viruses in human milk: Placing the issue in broader perspective. *Pediatr Infect Dis J*1988 ,7: 825
- Centers for Disease Control: Human immunodeficiency virus infection transmitted from an organ donor screened for HIV antibody - North Carolina. *M.M.W.R.*1985 ,35: 306
- Stewart G. J., et al : Transmission of human T-cell lymphotropic virus type III(HTLV-III) by artificial insemination by donor. *Lancet*1985,2: 581

טבלה 3: אפשרויות העברת ווירוס ה- HIV

דרך כלי הרם
עירוי דם ומוצרי דם נגועים
שימוש במזרקים משותפים ע"י נרקומנים
דקירה מקרית של הרופא ע"י מחט מזוהמת
חשיפת פצע וקרום רירי של רופא לנזול מזוהם

דרך יחסי מין
זכר לזכר
זכר לנקבה
נקבה לנקבה

סב-לירתי
תוך-רחמי
בזמן הלידה
לאחר הלידה (הנקה)

עובדה המצביעה שוב על חדירות רירית הפה לוורוס האיידס. דווח גם על הידבקות כתוצאה מקיום יחסים לסביים¹⁶, אך תופעה זו הינה די נדירה. האפשרות של זיהום דרך נשיכה אינה מפתיעה עקב המגע האפשרי עם דמו של הנשון¹⁷. נבדקה שמועה על הידבקות אשה באמצעות נשיקה לבעל נשא HIV אימפוטנט¹⁸, והתבררה כחסרת בסיס¹⁹.

המקרה המפורסם של רופא השיניים מפלורידה, נשא

HIV אשר גרם להדבקת כמה ממטופליו, דורש הסבר²⁰. המרכז לבקרת מחלות (CDC) בדק את המטופלים שנדבקו ב-HIV, ביצע אנליזה של ה-DNA הווירלי, ומצא התאמה לוורוס האורגינלי של רופא השיניים. בהנחה שהעובדות מדויקות, יש לזכור שלא היה שום מקרה נוסף, קודם או מאוחר, של הידבקות מטיפול שיניים. לעומת זאת ההידבקות חזרה על עצמה מספר פעמים אצל הרופא מפלורידה. העובדה המזוהה, שאירוע כל כך נדיר של הידבקות מטיפול שיניים חזר על עצמו מספר פעמים אצל רופא אחד מסויים - אומרת דרשני. ברור שהתרחש כאן משהו חריג. אנחנו לא יודעים מה בדיוק קרה. אנו יכולים רק לשער או לחשוד.

התפלגות גורמי הסיכון בקרב נשאי האיידס משתנה עם הגיאוגרפיה⁹. בארה"ב ובאירופה, העוסקים בפעילות הומו-סקסואלית והזרקה תוך-ורידית של סמים, עדיין מהווים את קבוצות הסיכון עיקריות.

אמנם יש סימנים שמצב זה עלול להשתנות. כבר היום קבוצת הנשאים הגדלה בקצב המהיר ביותר בארה"ב היא קבוצת הצעירים ההטרסקסואליים.

באפריקה המחלה תמיד היתה בעיקר הטרסקסואלית, אולי כתוצאה ממחלות מין נוספות הגורמות לפגיעה ברירית הנרתיק ולהגדלת סיכויי העברת הנגיף בעת קיום יחסים הטרסקסואליים¹⁰. גורמים מגבירי סיכון אפשריים נוספים הם אקטרופיה של צוואר הרחם

15. Mayer K.H., et al : Human immunodeficiency virus and oral intercourse. (Letter). *Ann Intern Med* 107:4281987 ,
16. Marmor M, et al: Possible female-to-female transmission of human immunodeficiency virus. (Letter). *Ann Intern Med* 1986 ,105: 969
17. Wahn V, et al : Horizontal transmission of HIV infection between two siblings. *Lancet*1984 ,2: 694
18. Salahuddin S. Z., et al : HTLV-III symptom-free seronegative persons. *Lancet*1984 ,2: 1418
19. Groopman J. E., Personal communication
20. Centers for disease control: Update: transmission of HIV infection by invasive dental procedures - Florida. *M.M.W.R*1991 ,40: 377

ויחסי מין בתקופת הווסת. עדיין קשה מאוד לקבוע במדויק את רמת הסיכון של פעילויות מסוימות.

טבלה מס' 4 מייצגת את הנסיון שנרכש בארה"ב ובאירופה^{21,20}. לאחרונה יש נטיה בכלי התקשורת למעט בחשיבות סיכון ההדבקות ביחסים לסביבים. אמנם הסיכון נמוך במידה ניכרת מאשר ביחסים הומוסקסואליים, אך הוא בכל זאת קיים.

טבלה 4: סיכויי ההדבקות (ארה"ב ואירופה)

10-20%	נקבה מזכר נגוע:
1-12%	זכר מנקבה נגועה:
13-33%	תינוק מאם נגיעה בזמן הלידה:
בחשיפת עובד/ת רפואי לדקירת מחט: 3-5 מתוך 1,000 מקרים	
1 מתוך 40,000-150,000 (או פחות)	מעירוי דם:

דם ומוצריו - כשמעבדים אותם בדרך הנכונה - הם די בטוחים, אך גם כאן הסיכון עדיין קיים וטרם הוסר לגמרי.

כשדנים בגורמי סיכון, יש מקום להזכיר עוד עובדה מעניינת. יש סימנים ברורים ש"ברית מילה" מפחיתה את סיכון ההדבקות, אם כי איננה מגינה במאה אחוז.

טבלה 5: דרכי העברת וירוס האיידס HIV-1 ו-HIV-2 באפריקה

80% מסה"ב החולים	העברה הטרוסקסואלית
10% מסה"ב החולים	העברה בזמן הלידה
10% מסה"ב החולים	עירוי דם

טבלה מס' 5 מסכמת את דרכי העברת האיידס באפריקה²². באפריקה מצוי זן נוסף של וירוס האיידס - HIV-2. זן זה נתגלה שם לראשונה, והוא מופיע בעיקר בקרב חולי איידס שקבלו את המחלה ביבשת אפריקה. גם מלאי הדם באפריקה עדיין בעייתי מאוד²³, ואחוז לא מבוטל מחולי האיידס קבלו שם את המחלה באמצעות עירוי דם נגוע.

טבלה 6 מציינת את כל נזולי הגוף מהם בודד ווירוס ה-HIV. הוירוס יכול להמצא בנזולי הגוף בצורה חופשית או בתוך לימפוציטים. הנסיון מלמד שעצם הימצאות הוירוס בנזול אינו מחייב בהכרח שכל מגע עם הנזול יגרום להידבקות. למשל, כפי שצויין למעלה, נשיקה רגילה

21. Rubin R. H., Acquired immunodeficiency syndrome, in Scientific American Medicine, sect. 7 chapter XI, 1993
22. O'brien T. R., et al : Acquisition and transmission of HIV, in The medical management of AIDS, 3rd ed. Sande M. A. and voberding P. A. eds. W. B. Saunders Co. p. 3-17, 1992
23. Cameron D. W., et al : Female-to-female transmission of human immunodeficiency virus type 1: Risk factors for seroconversion in men .Lancet 2:4031989 ,

אינה מהווה סיכון, אם כי ה-CDC ממליץ להמנע מנשיקות היוצרות תת-לחץ גבוה בחלל הפה. כדי להמנע מגרימת דימום קל עם פוטנציאל הידבקות גבוה²⁴.

טבלה 6: נוזלי ותאי הגוף מהן בודד וירוס ה-HIV	
פלסמה	נוזלי הריאה
דמעות	רוק
הפרשות מהאוזן	חלב
שתן	זירמה
הפרשות מהנרתיק ומצוואר הרחם	
נוזלי מערכת העצבים המרכזית (השררה והמוח)	
תאים מונוקליארים היקפיים	

תקופת הדגירה

תקופת הדגירה של איידס משתנה עם הגיל²¹. אצל ילדים מתחת לגיל 5 שקיבלו עירוי דם נגוע נמשכת תקופת הדגירה פחות משנתיים. אצל מבוגרים נמשכת תקופת הדגירה בין שמונה לעשר שנים. בדיקת התפלגות הגילים של חולי איידס מדגימה את הצד ההרסני של המחלה בהכותה בעיקר מבוגרים צעירים.

לאחרונה התמקדה התקשורת בנשאי HIV ותיקים שטרם פיתחו את המחלה למרות שנים רבות של נשאות. הנתונים העדכניים הם כדלהלן: עד היום כ-60% מהנשאים כבר חלו באיידס⁹. יתר על כן, על פי מודלים מתמטיים שמתבססים על הנתונים הקיימים, אחוז החולים יעלה בעתיד עד קרוב ל-100%²⁵. הנשאים שנשארו בחיים - ויש ביניהם גם נשאים יותר יותר מ-12 שנים - הם, קרוב לוודאי, שייכים לשולי עקומת גאוס הסטטיסטית. ברור שוירוס האיידס אינו מתנהג כמו HTLV-1 שבו רק כ-10% מהנשאים יפתחו לוקמיה או צורות הופעה אחרות של אותו הוירוס²⁶.

וירוס האיידס - HIV

במהלך השנים האחרונות צברנו, קרוב לוודאי, יותר נתונים על HIV מאשר על כל מחולל מחלות וירלי אחר. נבליט כאן רק את תכונותיו העיקריות²⁷. בדומה לרטרו-וירוסים אחרים, חלבוני הגרעין המקיפים את ה-RNA הגנומי ארוזים בתוך ממברנה המורכבת משכבה כפולה של ליפידים, ממברנה שמקורה בתא המארח (host). חלבוני עטיפה גליליים וכדוריים בוקעים דרך הממברנה השומנית הדו שכבתית. אם נסקור את מבנה הוירוס ממרכזו והחוצה נתחיל

24. Wofsy C. B., Prevention of HIV transmission. Infectious disease clinics of North America. 2:307, 1988

25. Lifson A. R., et al : Progression and clinical outcome of infection due to human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1992, 14: 966

26. Rosenblatt J. D., et al : Infection with HTLV-I and HTLV-II: evolving concepts. Semin Hematol 1988, 25: 230

27. Feinberg M. B., Slow virus infections and retrovirus infections, in Scientific American Medicine, sect 7 Chapter XXXII, 1989

קודם בסליל ה-RNA הכפול, על פיו מוגדר הוירוס כדיפלואיד. בצמוד אליו נמצאים שני האנוזימים ההכרחיים לרפליקציה ולאיינטגרציה, היינו הריברס-טרנסקריפטאז (RT) והאיינטגרזאז. מסביב להם נמצאים חלבוני הגרעין, כאשר p24 הוא המרכיב העיקרי שבהם. בתוך הממברנה השומנית הדו שכבתית נמצא מטריקס ובו החלבון p17. הגליקו-פרוטאינים gp120 ו-gp41 בוקעים דרך הממברנה. ברמה המולקולרית-גנומית יש כאן מבנה סטנדרטי של גנים רטרו-וירוסיים: *gag* המקודד את חלבוני הליבה; *pol* המקודד את האנוזימים ריברס-טרנסקריפטאז, אינטגרזאז ופרוטאז; *env* המקודד את הגליקו-פרוטאינים של המעטפת. בנוסף הגנום מכיל מסגרות קריאה חופפות פתוחות המכילות גנים רגולטוריים ואקססוריים. ביניהם, *rev*, *tat*, *vif*, *vpr* כמו גם *vpu* עבור HIV-1 ו-*vpx* עבור HIV-2. אנליזה על-ידי הסרה (deletion analysis) מאפשרת לנו לחקור את תפקוד הגנים הללו, אך יש לפנינו עוד דרך ארוכה עד להבנה מלאה של תפקודם. *tat* ו-*rev* הם גנים חיוניים לטרנסקריפציה וטרנסלציה אופטימלית של מוצרי הגנים הסטרקטורליים. גן ה-*nef* מאפשר, כנראה, את קיום השלב השקט (לטנטי) של המחלה. הגן *vif* חיוני, קרוב לוודאי, ליכולת ההדבקה של הנגיף, והגן *vpu* אחראי לשחרור הויריונים שהנצו מתוך ממברנת התא הנגוע. בצד גנים אלה יש גם LTRs (long terminal repeats) המכילים אלמנטי בקרה הקשורים להתבטאות הגן.

מחזור החיים של וירוס ה-HIV²⁸

תהליך ההדבקה מתחיל כשהגליקופרוטאין GP120, הבולט ממעטפת הוירוס, נצמד לקולטנים (רצפטורים) מסוג CD4 של תא המטרה. הגליקופרוטאין GP41 מזוז את חדירת הוירוס אל תוך תא המטרה באמצעות איחוי (fusion) של מעטפת הוירוס עם קרוםית התא. יש גם נתונים המצביעים על דרכי חדירה אפשריות נוספות של הוירוס, כגון על-ידי התחברות לקומפלקס אנטיגן-נוגדן, וחדירה באמצעות קולטני Fc. יש גם נתונים המצביעים על כך שהמולקולה galactosyl ceramide יכולה לשמש כקולטן בכמה תאים ניורליים ואפיתליאליים. לאחר בליעת פנים הוירוס על ידי מעטפת תא המטרה שהתאחתה עם מעטפת הוירוס, סליל ה-RNA נמצא בתוך תא המטרה ללא המעטפת שלו, שכאמור עברה איחוי עם מעטפת תא המטרה. אחד משני הגדילים של סליל ה-RNA - מהווה תבנית ליצירת סליל כפול של DNA תואם (פרו-וירוס), תהליך המתבצע באמצעות הריברס-טרנסקריפטאז (RT).

האמינות החלקית של ה-RT מאפשרת מוטציות תדירות המביאות לידי יצירת וריאנטים שונים של הנגיף, ובכך מקשה על מערכת החיסון להתמודד עם וירוס כזה.

בשלב הבא נכנס הפרו-וירוס אל תוך גרעין התא ומשתלב בגנום תא המטרה המארח. תכונה זו היא בעלת השפעה קריטית על דרכי הטיפול האפשריות, כיון שתאי המטרה הללו משתנים באופן בלתי הפיך. ברגע מסויים מופעל השלב הבא: הפרו-וירוס מתחיל להתרבות, נוצרים סלילי RNA וירלי נוספים המקודדים את החלבונים הוירליים שבהמשך מורכבים לויריונים שלמים. מוצרים אלה נפלטים על-ידי תהליך של הנצה מתוך מעטפת התא, וכשהם כבר עטופים במעטפת שהיתה קודם לכן חלק ממעטפת התא, הם הוירוסים הצעירים המשחרים לטרף.

28. Wiess R. A., How does Hiv caus AIDS. Science 1993, 260: 1273

טבלה 7: התאים הרגישים לזיהום HIV

T and B Lymphocytes	Bowel epithelium
Macrophages	Renal epithelium
Promyelocytes	Langerhans cells
Dendritic cells	Fibroblasts
Astrocytes	Enterochromaffin cells
Oligodendrocytes	Cervical cells
Capillary endothelium	Megakaryocytes
Cardiac myocytes	Trophoblastic cells

טבלא מספר 7 כוללת רשימה של תאים הרגישים להידבקות בוירוס ה-HIV, לפחות במבחנה²⁹. נראה שחלק מהם, כגון הפיברובלסטים, חסרים קולטני CD4. עובדה זו רומזת על כך שיש לוירוס האיידס דרכי חדירה נוספות לתא המטרה. המשמעות של עובדה זו לגבי התיפקוד התאי ותיפקוד הגוף האנושי עדיין איננה ברורה. לדוגמא, בזמן האחרון פורסמו מספר מחקרים

על תיפקוד מקרופאגים לאחר חדירת וירוס האיידס לתוכם במבחנה. הממצאים היו סותרים. ככלל, תיפקוד המקרופאג הנגוע, לפחות כפי שנבדק במבחנה, איננו לקוי באופן ממשי. המקרופאגים שבגוף החי תאים נחשבים כמאגרים להכפלה והפצה של הוירוס. בתאים אחרים של מערכת החיסון, דווח על מגוון הפרעות תיפקודיות אצל חולי HIV. הפעלת לימפוציט B מביאה בדרך כלל לידי היפר-גמהגלובולינמיה, קומפלקסים נוגדן-אנטיגן ונוגדנים עצמיים. חולי האיידס אינם מגיבים כראוי לחיסונים, והם נוטים יותר ויותר לזיהומים על-ידי חיידקים קפסולריים. תאים מחסלים טבעיים (natural killer cells) - לימפוציטיים מסוג T המתמחים בחיסול תאים סרטניים או תאים שנכבשו ע"י נגיפים - אף-על-פי שאינם מהווים מטרה ל-HIV, מגלים פעילות ירודה אצל חולי האיידס.

התאים העיקריים במערכת החיסון המדוכאים אצל חולי האיידס הם לימפוציטים מסוג T. אף-על-פי שדווח על מספר חסרים תפקודיים של תאים אלה, רק העלמותם המוחלטת מביאה למצב הסופני של המחלה. חסרים אלה כוללים התבטאות לקויה של קולטני IL-2, יצור מופחת של IL-2 ושל אינטרפרון-גמה³⁰, ותיפקוד לקוי של לימפוציטים מסוג B-helper לייצור אימונוגלובולין.

טבלה 8: מנגנונים אפשריים לפגיעת HIV בלימפוציטים מסוג T

Direct Cytopathy	Lysis
	Syncytia formation
Indirect Mechanisms	Apoptosis
	Autoimmune
	Superantigen
Cofactors	CMV, mycoplasma, EBV, etc.

טבלא מס' 8 מציגה רשימת מנגנונים אפשריים להרס לימפוציטים מסוג T, או לניטרול יכולת ההגנה החיסונית שלהם על ידי וירוס האיידס²⁸. יש מנגנונים המאפשרים הרס התא באופן ישיר על ידי המסת (lysis) התא או על ידי הפיכת קבוצה של תאים בריאים לגוש פרוטופלזמי חסר יכולת תפקוד

29. Levy J. A., Viral and immunologic factors in HIV infection, in The Medical Management of AIDS, 3rd ed. Sande M. A. and Volberding P. A. eds. W. B. Saunders Co. p. 18-32, 1992
30. Murray H. W. et al : Impaired production of lymphokines and immune (gamma) interferon in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1984, 310: 883

(syncytium). תכנות גנטי של מוות עצמי של תא המטרה והסתייעות ביכולת האפופטוסיס (apoptosis) שלו, הם מנגנוני הרס מבוקרים ופחות ישירים³¹. באופן פיסיוולוגי תהליך זה מונע את הלימפוציטים מסוג T מלהכיר אנטיגנים עצמיים. יש ממצאים, לפחות במעבדה, שאינטראקציה של GP-120 עם הקולטן CD4 יכולה להתחיל תהליך כזה. הוצע גם מנגנון נוסף - הפעלת מערכת החיסון כנגד רקמות עצמיות. אנטיגנים של מערכת תיאום הרקמות המרכזית - MHC class II - דומים מבחינה הומולוגית לחלבוני GP-120 ו-GP-41. לכן זיהום לימפוציטים מסוג T בוירוס האיידס יכול להביא ליצירת נוגדנים עצמוניים. בנוסף, חלק מהאנטיגנים יכולים לעבור אינטראקציה עם חלק פחות ספציפי של שרשרת ה- β שבקולטן תא ה-T. פעולה זו יכולה להביא לידי הפחתה ניכרת במספרם של הלימפוציטים מסוג T. אנטיגנים כאלה מכונים "סופראנטיגנים", ויש ממצאים הרומזים על נוכחותם בחולי HIV. לבסוף, זיהום משני בוירוסים אחרים, כגון CMV או EBV, עלול לתרום להרס מערכת החיסון. בזמן האחרון הואשמה המיקופלסמה בתרומה לנוק על ידי מנגנון כזה, אך הדבר טרם הוכח.

המהלך הקליני

זמן קצר לאחר חדירת הוירוס לגוף האדם מופיעה וירמיה ורמת הוירוס בפלזמה עולה במידה משמעותית³². מאוחר יותר, אחרי הופעת נוגדנים כנגד וירוס ה-HIV, הוירמיה נעלמת כמעט לגמרי. תקופה זו נקראת התקופה הלטנטית או תקופת החביון.

בשלב מאוחר יותר, כאשר מחלת האיידס מופיעה במלואה ויורדת רמת הלימפוציטים מסוג T בעלי ה-CD4, הוירוס מופיע שוב בכמויות גדולות בדם החולה, ההולכות וגדלות עוד יותר לקראת מות החולה. אנטיגנים של החלבון הוירלי P-24 מופיעים בתבנית דומה. תקופת החביון, בה רק חלק קטן של לימפוציטים מסוג T נמצאים מזוהמים ב-HIV, עדיין מהווה חידה מבחינה מדעית, אם כי נתונים עדכניים מבהירים את התמונה במידת מה^{33,34}. חוקרים שהשתמשו ב-PCR כמותי ובשיטות היברידיזציה in-situ, הוכיחו גם בתקופה הלטנטית נמשכת הכפלה פעילה של HIV בתאים נגועים יחד עם הדבקה של לימפוציטים מסוג T נוספים בבלוטות הלימפה. את התפקיד המרכזי בתהליך זה ממלא התא הדנדריטי הפוליקולרי (FDC), הלוכד את ה-HIV ומציג אותו ללימפוציטים מסוג T. בהמשך מתים התאים הללו, ובמיקרוסקופ אלקטרוני ניתן לראות את הרס הארכיטקטורה של קשרי הלימפה המביא לידי ירידה במספר תאי ה-CD4+. יחד עם העלייה בעומס הוירלי, ישנו שפך של וירוסים לתוך מחזור הדם ועליה ברמת הוורמיה. בשלב זה החולה נוטה להדבק בקלות במגוון של זיהומים אופורטוניסטים.

מתברר, אם-כן, שגם בתקופה הלטנטית מהבחינה הקלינית המחלה לא נעצרת, אלא היא ממשיכה להתקדם ברמה המיקרוביולוגית.

31. Gougeon M. L., et al : apoptosis in AIDS, *Science* 1993, 260: 1269

32. Daar E. S., et al : Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1992, 324: 961

33. Emberton J, et al : Massive covert infection of helper T lymphocytes and macrophages by HIV during the incubation period of AIDS. *Nature* 1993, 362: 359

34. Pantaleo G, et al : HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. *Nature* 1993, 355 : 363

ה-CDC הרחיב את הגדרת השלב הקליני של מחלת ה-AIDS, על מנת לכלול לא רק חולים בשלב מתקדם של המחלה, אלא גם חולים שרמת הלימפוציטים מסוג CD4+ T שלהם ירדה³⁵ אל מתחת ל- $200/\text{mm}^3$. ההגדרה המורחבת כוללת גם נשאי איידס שפיתחו שחפת ריאתית, דלקת ריאות חיידקית חוזרת, וקרצינומה צרביקלית פולשנית. קריטריונים אחרים לא שונו. הקלסיפיקציה הקלינית שפותחה על-ידי ה-CDC מבוססת על שילוב של ספירת תאי CD4+ וסיווג קליני, והיא משתמשת בצירוף של אותיות ומספרים. כל זמן שספירת תאי CD4+ T עולה על- $500/\text{mm}^3$ השלב מוגדר כשלב 1; כשמספר הלימפוציטים הללו יורד לטווח של $200-499/\text{mm}^3$ השלב מוגדר כשלב 2. כשמספר הלימפוציטים הללו יורד אל מתחת ל- $200/\text{mm}^3$ השלב מוגדר כשלב 3. הבדיקה הקלינית מוסיפה את אותיות הסיווג לפי הפירוט הבא: מצב אסימפטומטי, לימפאדנופטיה כללית יציבה ושלב הזיהום החריף של HIV מוגדרים כשלב A. מצב סימפטומטי אך פחות חמור מ-AIDS מלא, מסווג כשלב B. AIDS מלא מסווג כשלב C. שיטת סיווג זו מאפשרת השוואה של יעילות הטיפולים השונים במסגרת ניסויים קליניים.

טבלה 9: בדיקות לגילוי HIV
Viral Culture
Antibody tests
Elisa
Western Blot
Radioimmunoprecipitation
Indirect immunofluorescence
p24 antigen
PCR

בדיקות לגילוי איידס

טבלה 9 מציגה את הבדיקות הקיימות לגילוי HIV³⁶. איבחון ראשוני מתבצע על-ידי בדיקת נוגדנים. בדיקת ELISA היא המקובלת ביותר היום, והיא מדויקת כמעט ב-99%. כל תשובה חיובית בבדיקת ELISA דורשת אימות על-ידי Western Blot. ניתן לבצע תרבית וירלית ולבודק באופן כמותי, אך בדיקה זו מייגעת ולא מבצעים אותה אלא

לצורך מחקר. בדיקת כמות אנטיגן p24 אינה יעילה אלא בשלבים המוקדמים או המאוחרים של המחלה, ולכן אינה משמשת לצורך סקר אוכלוסיות. PCR, אם מבוצע בזהירות, יכול לגלות תוך שעות ספורות כמויות זעירות של הוירוס. אבל רגישותה האדירה של הבדיקה לאי נקיונות של החומר הנבדק עלולה לגרום לתוצאה חיובית כוזבת ולדאגה בלתי מוצדקת.

הספרות הרפואית מתארת מגוון של סמנים פרוגנוסטים. ביניהם neopterin ובעטה 2 מיקרוגלובולין³⁷. מבחינה קלינית הסמן השימושי ביותר הוא ספירת לימפוציטים מסוג CD4+ T.

35. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. M.M.W.R1992, 41: 961
36. Saag M. S., AIDS Testing; Now and in the future, in *The Medical Management of AIDS* 3rd ed. Sande M. A. and Volberding P. A eds. W. B. Saunders Co. P. 33-35, 1992
37. Clement M., et al : Natural history and management of the seropositive patient, in *The Medical Management of AIDS* 3rd ed. Sande M. A. and Volberding P. A. eds. W. B. Saunders Co. p. 87-96, 1992

בנוסף להרס מערכת החיסון, HIV עלול לגרום לסיבוכים במערכות נוספות. במסגרת זו אזכיר רק חלק מהם. התופעות העוריות השכיחות הם seborrheic dermatitis ופצעים כדוגמת אקנה (פצעי בגרות). בחלל הפה מופיעה פטרת הפה ולויקופלקיה שעירה.

במערכת העצבים אנו רואים לעיתים קרובות שיטיון (דמנציה), כמו גם נויורופטיה היקפית. גורמים שונים עלולים ליצור מצב שילשולי קשה ועמיד לטיפול, שמכביד מאד על החולים. מבחינה המטולוגית כמעט כל שורת תאים במוח העצם עלולה לעבור דיכוי. פורפורה תרומבוציטופנית אידיופתית (ITP) אינה נדירה אך לעיתים קרובות היא מגיבה היטב לטיפול במימונים גבוהים של ATZ. חולים אלה עלולים לפתח תפליט פרי-קרדיאלי העלול להתפתח לטמפונדה. במערכת האנדוקרינית יותרת הביליה (האדרנל) היא האבר המזדהם ונפגע בשכיחות גבוהה, אך בדרך כלל המצב איננו מתדרדר עד כדי אי-ספיקה קלינית של האדרנל. FSGS בכליות לעיתים קרובות מביא לידי אי ספיקה כליתית סופנית. הפרעות אחרות פוגעות במערכת השרירים והשלד. ביניהם דלקת פרקים, פוליומיוזיטיס, ווסקוליטיס. גידולים ממאירים כוללים סרקומה ע"ש קפושני ולימפומה non-Hodgkin's.

טבלה 10: הקשר בין סיכוני האיידס לרמת הלימפיציטים T CD4 +

250-500	: Candidiasis, Tuberculosis
150-200	: KS, PCP, lymphoma, cryptosporidia
75-125	: MAI, HSV, toxoplasmosis, cryptococcosis, esophageal candida
50	: CMV retinitis

זיהומים אופורטוניסטים בחולים אלה מוכרים לרוב. אציין מספר שאלות נבחרות בתחום זה³⁸. אחת השאלות המענינות היא מדוע ניתן לטפל בחיידק השחפת השייך לקבוצת המיקו-בקטריות, בה בשעה שאין שום דרך יעילה לטפל במיקובקטריות אטיפיות כדוגמת MAI? דרך אגב נעיר,

כי אצל חולי איידס עלולה להתפתח שחפת עמידה לטיפול אנטיביוטי משולב. התפתחות כזו מסכנת באופן ממשי גם את כלל האוכלוסיה הנקיה מ-HIV, העלולה להדבק בחיידק בעל כושר עמידות לכל סוגי האנטיביוטיקה הקיימים.

שאלה נוספת: מדוע אצל חולי האיידס אין עליה בשכיחות זיהומים של פתוגנים תוך-תאיים כגון מונוציטוגנים מקבוצת הליסטריה וליגיונלה פנומפילה?

על אף השכיחות הגבוהה של פטרת הפה בחולי איידס, מדוע אנו רואים רק מקרים מועטים של קנדידה פולשנית?

טבלה 11: יעדי הטיפול התרופתיים

Antiretroviral
Treatment of opportunistic infections
Prophylaxis of opportunistic infections
Treatment of malignancies

טבלא 11 מסכמת את סוגי הטיפולים התרופתיים המתאימים לחולי איידס³⁸. הוכח כי ATZ מעכב את התחלת מחלת ה-AIDS אצל הנשאים. אבל טרם הוכרעה השאלה האם ATZ מאריך את חיי החולה. יכולתנו להאריך את חיי חולי האיידס תלויה בעיקר

בטיפול תרופתי אגרסיבי בזיהומים אופורטוניסטים כגון PCP, בנוסף לטיפול מונע נגדם. טיפול בגידולים ממאירים בדרך כלל אינו מועיל במיוחד. עד כה, חיסונים שנבדקו על בני אדם אינם מועילים³⁹. לעתיד יש תקווה שחיסון לאחר הסרת הגן nef מה-SIV, יהיה יעיל בבני אדם.

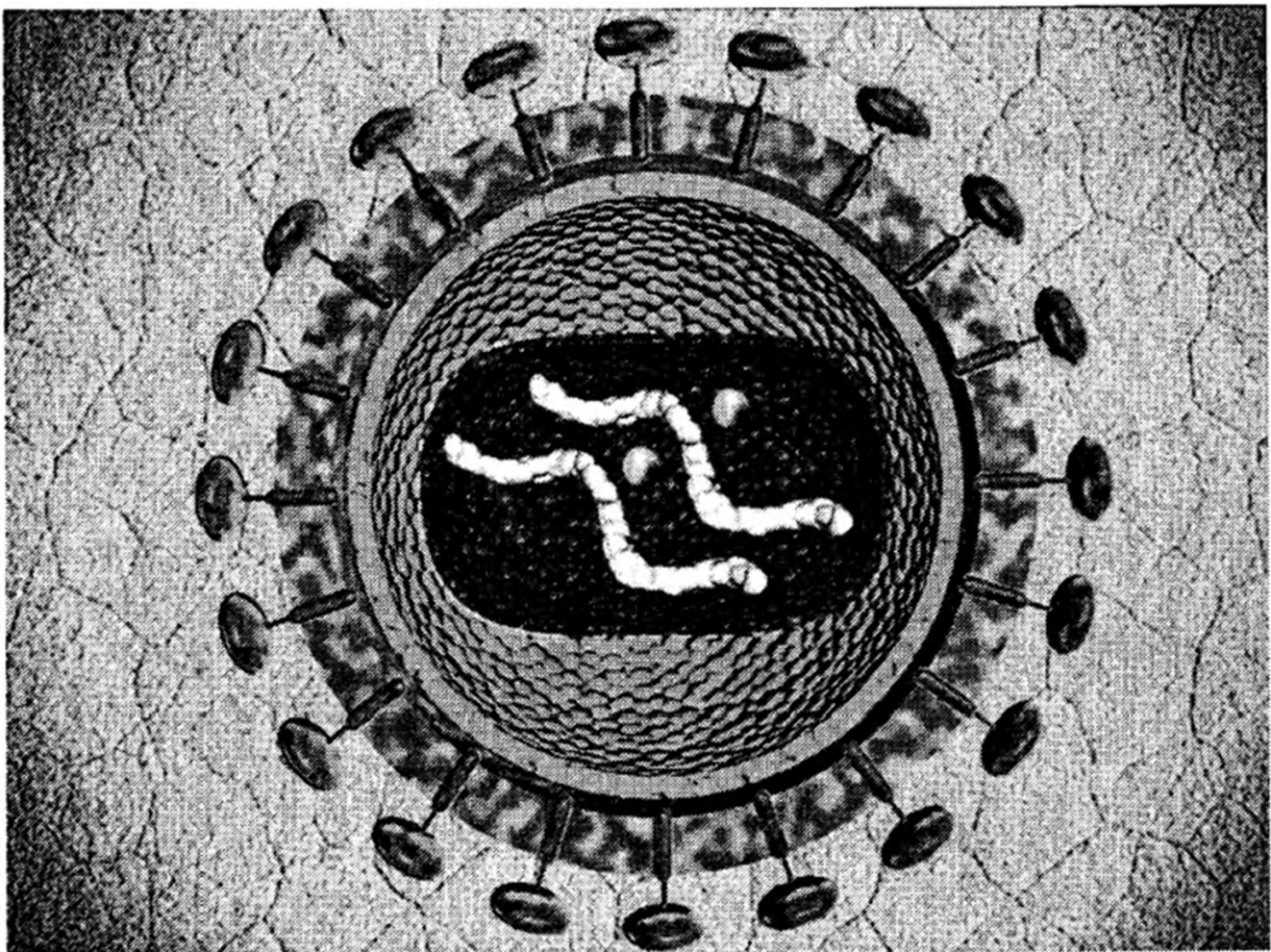
38. Fischl M. A., Treatment of HIV Infection, in *The Medical Management of AIDS* 3rd ed. Sande M. A. and Volberding P. A. eds. W. B. Saunders Co. p. 97-110, 1992

39. Salk J., et al : A strategy for prophylactic vaccination against HIV. *Science* 1993, 260: 1270

חיסון כזה בקופים הוכח כמועיל ב- 100% נגד וירוס האיידס. גישות טיפוליות עתידיות יכללו שיבוש כל אחד משלבי האינטראקציה של הוירוס עם תא המאכסן החל משלב ההצמדה ועד לשחרור הויריונים הבשלים מתוך התא הנגוע⁴⁰. ככל שנבין יותר טוב את מה שמתרחש ברמה המולקולרית, כך גם תתפתח יכולת הטיפול בחולי האיידס.

מגיפת האיידס ממשיכה להתפשט. ברמה הקלינית הטיפולית - המצב איננו מזהיר. למרות זאת יש בידינו ידע המאפשר לחסל מגפה קטלנית זו. הפצת המחלה, מותנית כידוע, בהתנהגויות חברתיות מסוימות. שינוי מתאים בהתנהגויות אלו יכול לחסל את המגיפה ללא קושי. הידיעה הזו ברורה לכל, ולמרות זאת אין עדיין עדות לשינוי ממשי בהתנהגות המינית-חברתית.

לנקודה זו יש משמעות מיוחדת בכינוס הדין ברפואה אתיקה והלכה.



40. Johnston M. I., et al : Present status and future prospects for HIV therapy .Science 1993 ,260: 1286