

Московский государственный медико-
стоматологический университет

ВИЧ-инфекция

доктор медицинских наук, профессор
Сундуков А.В.

- ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ – болезнь, вызываемая вирусом иммунодефицита человека, при которой поражаются клетки иммунной системы, что приводит к развитию синдрома приобретенного иммунодефицита и смерти больного в результате присоединения вторичных (оппортунистических) инфекций, развития злокачественных опухолей или поражения нервной системы

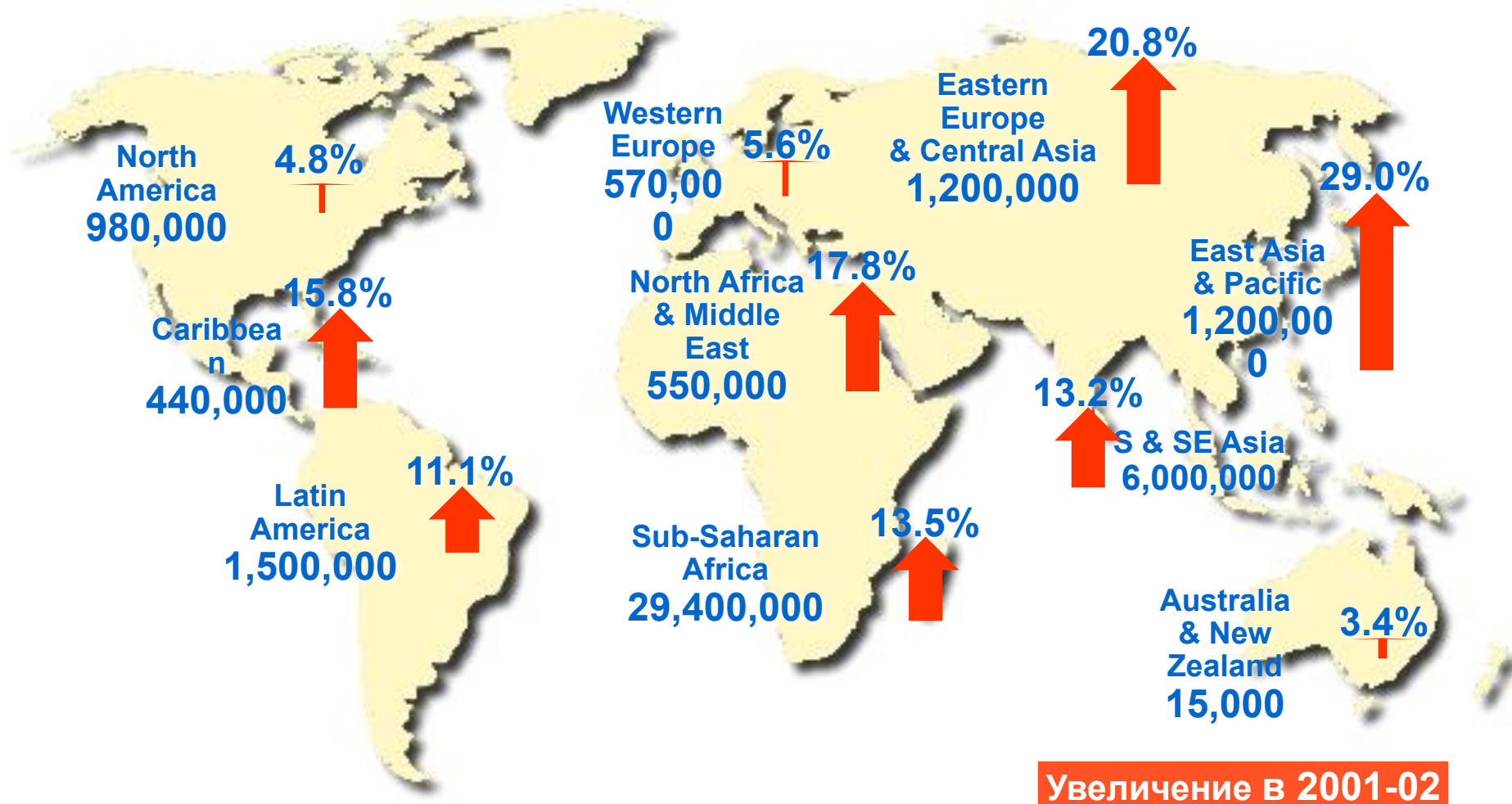
Откуда появился ВИЧ?

- Зеленые мартышки?
- Бактериологическое оружие?
- Второе пришествие инфекции?



Пандемия СПИДа

Взрослые и дети, живущие с ВИЧ/СПИДом, конец 2002 г.



Этапы развития ВИЧ-инфекции в России

- До 1988 года заболевание регистрировалось преимущественно среди иностранцев
- 1988-1989 год – внутрибольничные вспышки в ряде городов России
- 1990-1995 год – медленный рост зараженных половым путем в основном в крупных городах
- С 1996 года эпидемический подъем среди инъекционных наркоманов
- 2007 года – вновь половые контакты

Пути передачи ВИЧ-инфекции

- Половой
- Парентеральный (инъекционный, трансфузионный, трансплантационный)
- Вертикальный

Группы повышенного риска заражения:

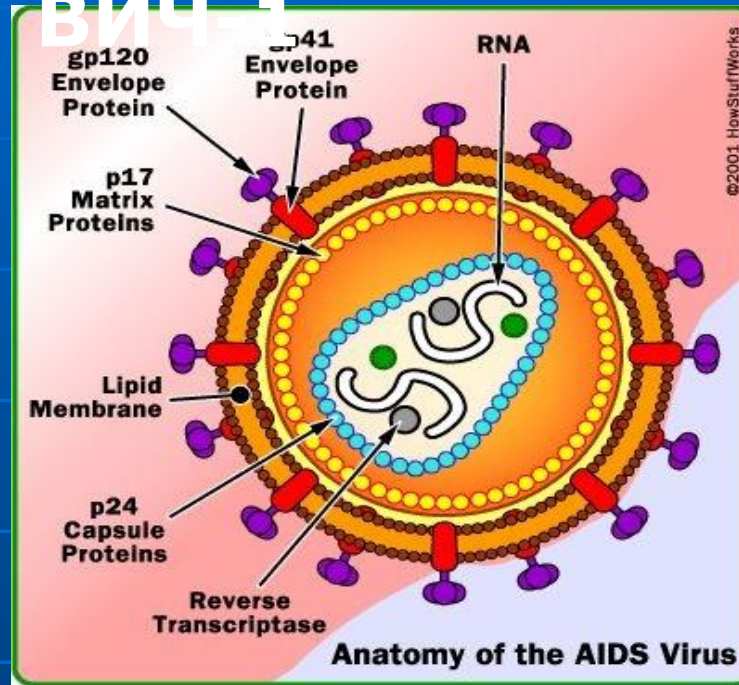
- Гомо- и бисексуалы
- Лица, имеющие множественные половые связи
- Реципиенты крови, донорских тканей, спермы
- Медицинский персонал, имеющий контакт с кровью ВИЧ-инфицированного

ЭТИОЛОГИЯ

- Вирус относится к семейству ретровирусов
- Ядро содержит РНК и ферменты обратную транскриптазу, интегразу и протеазу
- CD4
- Вич-1 и Вич-2
- Вирус нестойк во внешней среде

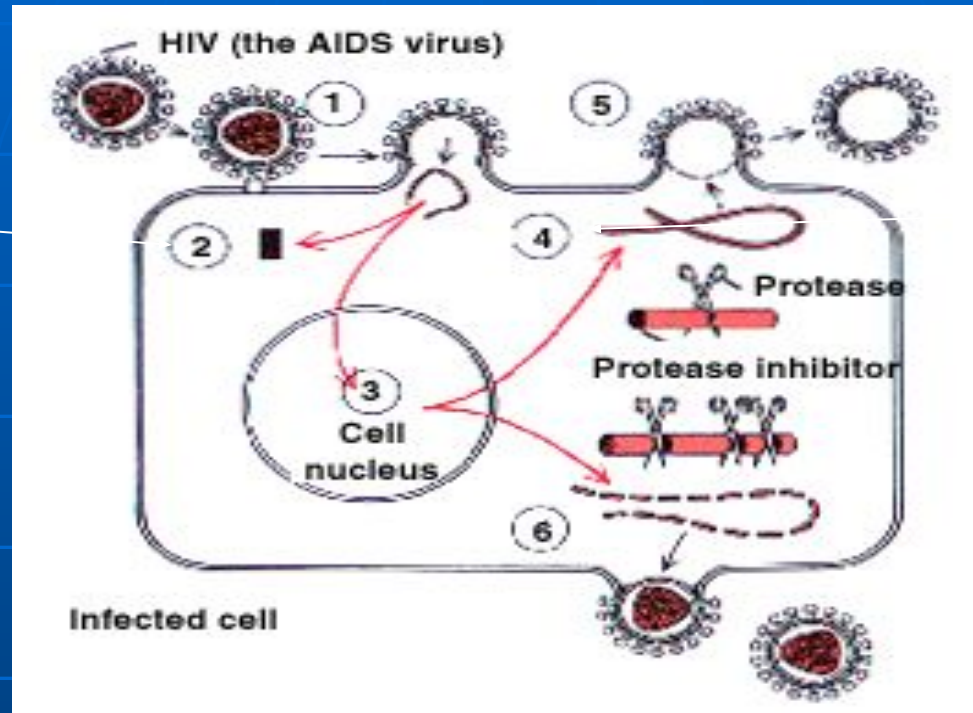
СТРУКТУРА

ВИЧ-1



- ❖ Семейство ретровирусов, подсемейство лентивирусов (медленные вирусы)
- ❖ РНК-содержащий вирус, d 100-200 нм, высокая генетическая изменчивость
 - ❖ Строение:
 - ✓ оболочка – оболочечные гликопротеины gp 120, gp41
 - ✓ матричный слой – матричный белок p17/18
 - ✓ оболочка ядра – капсульный белок p24
 - ✓ ядро – p7/9, 2 молекулы РНК, комплекс ферментов: обратная транскриптаза, интеграназа, протеаза

РЕПЛИКАЦИЯ ВИЧ

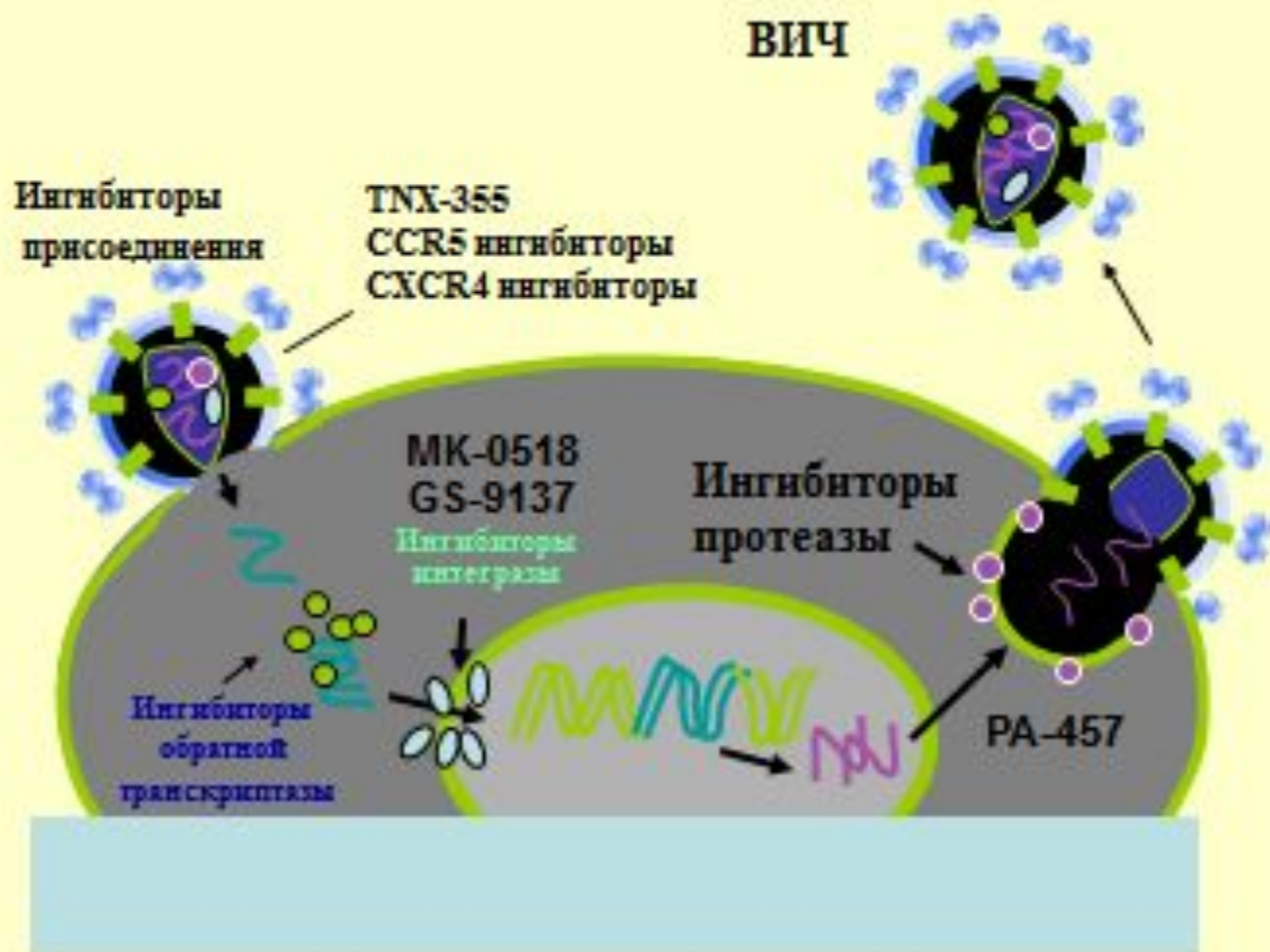


**ИНГИБИТОРЫ
ОБРАТНОЙ
ТРАНСКРИПТАЗЫ:**
зидовудин,
абакавир,
невирапин,
фосфазид и др.

**ИНГИБИТОРЫ
ПРОТЕАЗЫ:**
индинавир,
саквинавир,
ритонавир и др.

1. Связывание ВИЧ с рецептором Т-хелпера
 2. Образование ДНК-копии (провирус) РНК ВИЧ с помощью обратной транскриптазы
 3. С помощью интегразы вирус интегрирует в ядро Т-хелпера, где идёт синтез геномной РНК для новых вирионов
 4. Трансляция вирусных белков и расщепление протеазой вирусных полипептидов (формирование белков вируса)
 5. Сборка новых вирионов
 6. Выход новых вирионов из клетки-мишени
- (за 5 мин в 1 лимфоците - 5000 вирусных частиц)

Антиретровирусные препараты (точки приложения)



Обследование на ВИЧ-инфекцию

- Доноры крови и других биологических жидкостей
- Граждане России, возвращающиеся из зарубежных командировок
- Иностранные граждане, прибывшие в Россию на сроком более 3-х месяцев
- Лица имеющие контакты с ВИЧ-инфицированными
- Больные с клиническими проявлениями, подозрительными на ВИЧ-инфекцию
- Дети, рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей
- Лица, находящиеся в местах лишения свободы
- Гетеро- и гомосексуальные партнеры, выявленные при проведении эпидемиологического расследования
- Пациенты наркологических стационаров

Диагностика

Разработаны вирусологический, серологический (ИФА, иммунный блоттинг) и молекулярно-генетический (ПЦР) методы.

Первый этап

Обнаружение антител к ВИЧ в ИФА

Второй этап

иммунный блоттинг, позволяющей отдельно констатировать присутствие антител к разным антигенам возбудителя.

Антитела к ВИЧ появляются у 90-95% инфицированных в течение 3 месяцев после заражения. В некоторых случаях этот срок удлиняется до 6 месяцев и более. Наиболее ранний срок обнаружения антител – 2 недели от момента заражения.

Результаты иммунного блоттинга могут быть оценены как положительные, сомнительные и отрицательные.

Диагностика

Положительными считают если обнаруживают антитела к 2 или 3 гликопротеинам ВИЧ (41, 120 и 160 кд).

Отрицательными считают результаты, при которых в сыворотке крови не выявлено антител ни к одному из антигенов ВИЧ.

Результаты, в которых выявляют антитела к одному гликопротеину ВИЧ и/или каким-либо иным протеинам ВИЧ, считают **сомнительными**, требующими проведения повторного исследования. При получении **неинтерпретируемого** результата в иммунном блоттинге с антигенами ВИЧ1 проводится исследование с антигенами ВИЧ2.

При получении положительного результата иммунного блоттинга делают заключение о наличии в исследуемом материале антител к ВИЧ.

При получении отрицательного результата выдают заключение об отсутствии антител к ВИЧ.

При получении неопределенного результата проводят повторное исследование через 3 месяца, а при сохранении неопределенного результата – еще через 3 месяца. Если через 6 месяцев после первого обследования вновь будут получены неопределенные результаты при отсутствии факторов риска заражения и клинических симптомов ВИЧ-инфекции, результат оценивают как ложноположительный. При наличии эпидемиологических и клинических показаний серологические исследования повторяют.

Диагностика

Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) для обнаружения генного материала ВИЧ. Позволяет определить концентрацию вируса в крови (вирусную нагрузку) и таким образом оценить репликативную активность ВИЧ и клиническую эффективность проводимой антиретровирусной терапии.

Метод ПЦР может быть использован при обследовании детей, родившихся от ВИЧ инфицированных матерей.

Постановка этого теста в первое полугодие жизни позволяет определить тактику ведения ребенка (например, назначение ВААРТ в случае наличия ВИЧ-инфекции).

Выделение и идентификация культуры ВИЧ (вирусологический метод) - достоверный признак инфицирования ВИЧ, но в силу сложности проведения данное исследование используют лишь в научных и исключительно трудных для диагностики случаях

Диагностика ВИЧ-инфекции у детей, рожденных ВИЧ инфицированными женщинами, имеет особенности, т. к. у новорожденных детей обнаруживают материнские антитела к ВИЧ. В связи с этим клинический диагноз ВИЧ инфекции ставят лишь в том случае, если обнаружены антитела к ВИЧ в возрасте 18 и более месяцев.

Метод ПЦР может быть использован при обследовании детей, родившихся от ВИЧ инфицированных матерей. Постановка этого теста в первое полугодие жизни позволяет определить тактику ведения ребенка (например, назначение ВААРТ в случае наличия ВИЧ-инфекции).

СПИД-ассоциированные заболевания

- Кандидоз
- Внелегочный криптококкоз
- Криптоспоридиоз с диареей более 1 месяца
- ЦМВ
- Генерализованная саркома Капоши у больных моложе 60 лет
- Лимфома головного мозга у больных моложе 60 лет
- Пневмоцистная пневмония
- Токсоплазмоз головного мозга у детей старше 1 мес.
- Тяжелые формы туберкулеза









Особенности клинического течения ВИЧ-инфекции

- Длительность течения заболевания
- Неизбежный летальный исход
- ВИЧ-инфицированный остается заразным всю жизнь
- Многолетний бессимптомный период заболевания (в среднем 10-12 лет)







Продолжительность жизни больных ВИЧ-инфекцией

- Минимальная – 3 месяца
- Средняя – 13 лет
- Максимальная – более 20 лет
- Чем выше возраст при заболевании, тем быстрее прогрессирует ВИЧ-инфекция, у детей до года еще быстрее

В США с 1993 года стала применяться классификация, разработанная CDC классификация стадий ВИЧ-инфекции и расширенное определение случая СПИДа у взрослых и подростков.

Число (%) CD4+ Т-лимфоцитов в мкл	Клинические категории		
	А Бессимптомная острая (первичная) или ПГЛП	В Манифестная ни А ни С	С СПИД - индикаторные заболевания
1. > 500 (>29%)	A1	B1	C1*
2. 200-499 (14 - 28 %)	A2	B2	C2*
2. < 200 (<14%) = индикатор СПИДа	A3*	B3*	C3*

*** Категории А3, В3, С1, С2, С3 являются определяющими для случая СПИД и подлежат в США учету как больные СПИДом**

Примечание - ГЛАП - генерализованная лимфаденопатия

Классификация ВИЧ-инфекции

(Приказ МЗ РФ от 17 марта 2006 г № 166)

I. Стадия инкубации

II. Стадия первичных проявлений

Варианты течения:

A. Бессимптомная инфекция

B. Острая инфекция без вторичных заболеваний

B. Острая инфекция с вторичными заболеваниями

III. Субклиническая стадия

IV. Стадия вторичных заболеваний

(включают 3 фазы: A, B, B)

V. Терминальная стадия

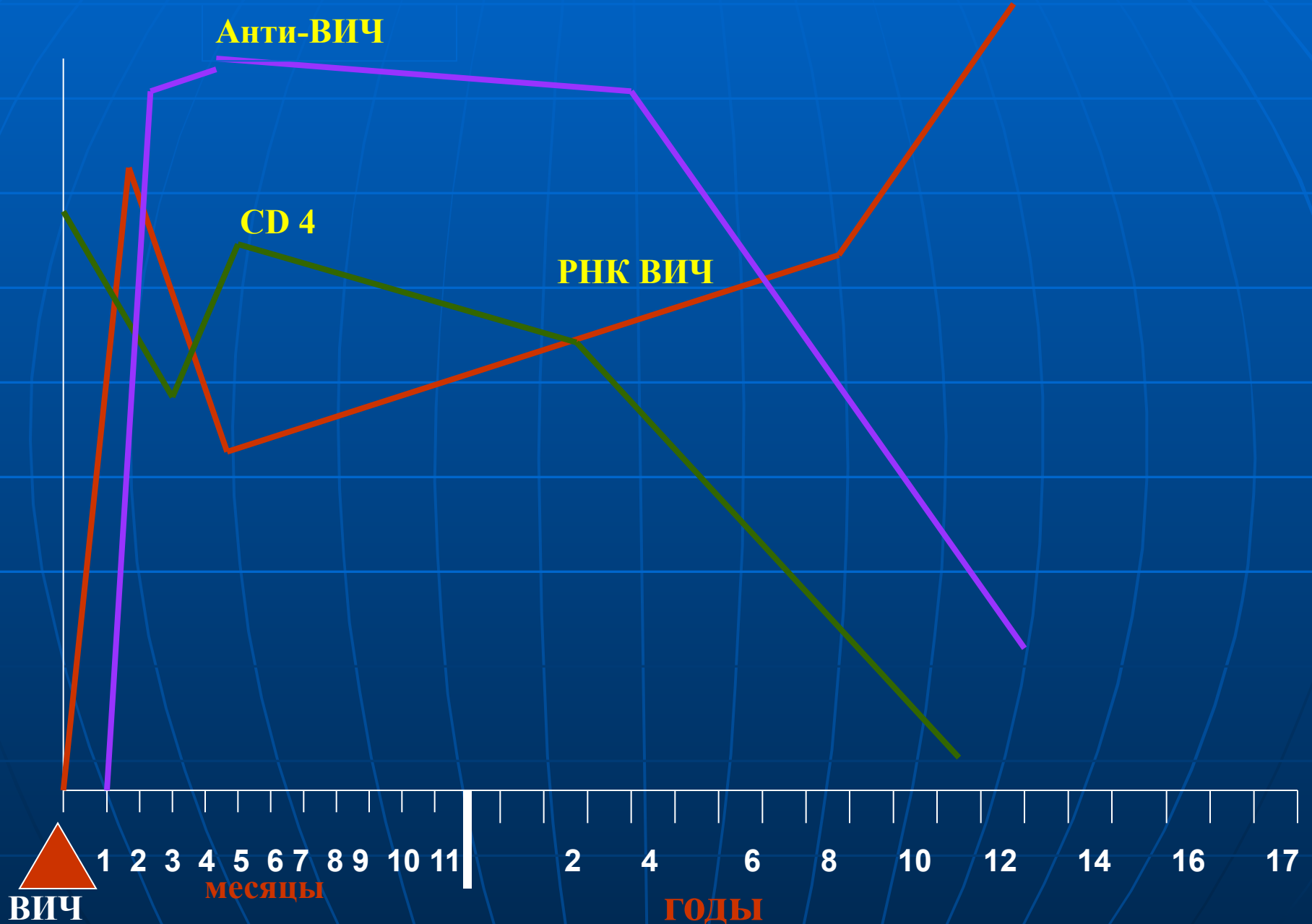
Острая ВИЧ-инфекция

- У 50-90% больных инфицирование ВИЧ сопровождается различными симптомами острого ретровирусного синдрома, которые включают в себя следующие:
- Лихорадка (96%)
- Лимфаденопатия (74%)
- Сыпь (70%)
- Миалгия или артралгия (54%)
- Диарея (32%)
- Головная боль (32%)
- Тошнота и рвота (27%)
- Увеличение печени и селезенки (14%)
- Молочница (12%)
- Похудание (12%)
- Неврологические симптомы (12%)

Стадия вторичных заболеваний

- А – потеря массы тела менее 10%, поверхностные грибковые, бактериальные, вирусные поражения кожи и слизистых оболочек, опоясывающий лишай, повторные фарингиты и синуситы
- Б – Прогрессирующая потеря массы тела более 10%, необъяснимая диарея или лихорадка более одного месяца, волосатая лейкоплакия, туберкулез легких, повторные или стойкие бактериальные, грибковые, вирусные, протозойные поражения внутренних органов или глубокие поражения кожи и слизистых оболочек, диссеминированный опоясывающий лишай, локализованная саркома Капоши
- В – Генерализованные бактериальные, вирусные, грибковые, протозойные и паразитарные заболевания, пневмоцистная пневмония, кандидоз пищевода, кахексия, внелегочный туберкулез, диссеминированная саркома Капоши, поражение ЦНС различной этиологии

Течение ВИЧ-инфекции



Когда начинать лечение ВИЧ-инфекции ?

- ВИЧ-инфекция с клиническими проявлениями (терапия рекомендуется всем больным)
- Бессимптомная ВИЧ инфекция, число CD4 клеток менее 400 (терапия рекомендуется)
- Бессимптомная ВИЧ-инфекция, число CD4 клеток более 400 (терапия рекомендуется, если концентрация РНК ВИЧ более 30 тыс копий в мл или быстрое снижение CD4 клеток)

Цели противоретровирусной терапии

- Продление жизни
- Поддержание качества жизни у больных с бессимптомной инфекцией
- Улучшение качества жизни у больных с клиническими проявлениями вторичных заболеваний
- Предупреждение развития ВИЧ-ассоциированных заболеваний
- Уменьшение необходимости стоимости лечения
- Снижение риска передачи ВИЧ-инфекции

Схемы ВААРТ первой линии

Рекомендации международного общества по изучению СПИДа, 2006 г

Hammer S, JAMA 2006

НИОТ	ННИОТ	ИП
Тенофовир/эмтрицитабин или Зидовудин/ламивудин или Абакавир/ламивудин	Инфавиренц или Невирапин	Лопинавир/ритонавир или Саквинавир/ритонавир или Атазанавир/ритонавир или Фосампренавир/ритонавир

Рекомендованные схемы ВААРТ первой линии включают два препарата из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ) и один препарат из группы ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ (ННИОТ) или один препарат из группы ингибиторов протеазы ВИЧ (ИП)

Составление схем противовирусной терапии

- **Ингибиторы обратной транскриптазы (нуклеозидные) ВИЧ производные тимидина** (Азидотимидин, Фосфазид, Ставудин)
- **Ингибиторы обратной транскриптазы (нуклеозидные) не производные тимидина** (Диданозин, Ламивудин, Абакавир, Зальцитабин)
- **Ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, ненуклеозидные аналоги и ингибиторы протеазы ВИЧ** (Невирапин, Ифавиренц, Индинавир, Ритонавир)

Передача ВИЧ от матери ребенку возможна в период беременности, при родах и при грудном вскармливании. При невозможности вскармливания без материнского молока должна проводиться его пастеризация.

Химиопрофилактика передачи ВИЧ от зараженной женщины ребенку во время беременности и родов (при отказе от последующего грудного вскармливания) значительно снижает риск заражения ребенка (с 30-50% до 8% и ниже при применении АЗТ и невирапина).

Химиопрофилактика перинатального заражения включает:
химиопрофилактику в период беременности
химиопрофилактику в период родов
химиопрофилактику для новорожденного.

Стоимость лечения

- Тимазид – 1314 \$ в год
- Фосфазид - 2920 \$ в год
- Зерит + Видекс - 5066\$ в год
- Фортоваза+Тимазид+ Хивид 12866 \$ в год
- Криксиван+ Ретровир+Видекс 11103\$ в год
- Криксиван+Ретровир+Эпивир 11673\$ в год

Профилактика

- Предупреждение передачи вируса половым путем
- Предупреждение передачи ВИЧ через кровь
- Предупреждение перинатальной передачи ВИЧ-инфекции
- Предупреждение передачи вируса при внутривенном использовании наркотиков
- Санитарное просвещение
- Эпидемиологический надзор

Диспансерное наблюдение

- Выявление и лечение у больных вновь возникающих заболеваний
- Максимально раннее выявление признаков прогрессирования ВИЧ-инфекции
- Обеспечение больному всех видов квалифицированной медицинской помощи
- Частота планового обследования больных определяется стадией и фазой ВИЧ-инфекции и количеством CD4-лимфоцитов
- Внеплановое обследование проводится при ухудшении состояния больного

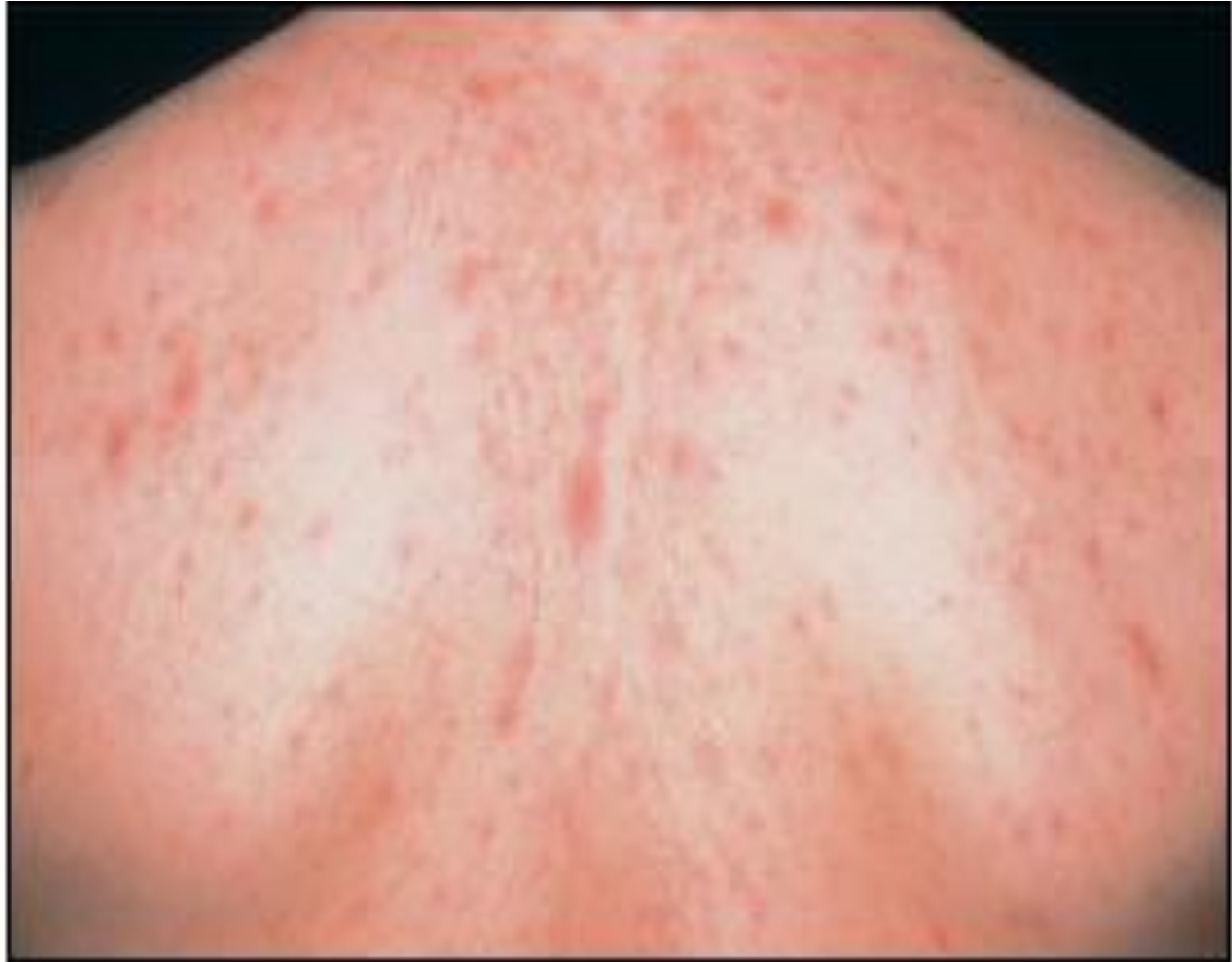
Первичная ВИЧ-инфекция

Макуло-папулезная сыпь



Первичная ВИЧ-инфекция

Макуло-папулезная сыпь

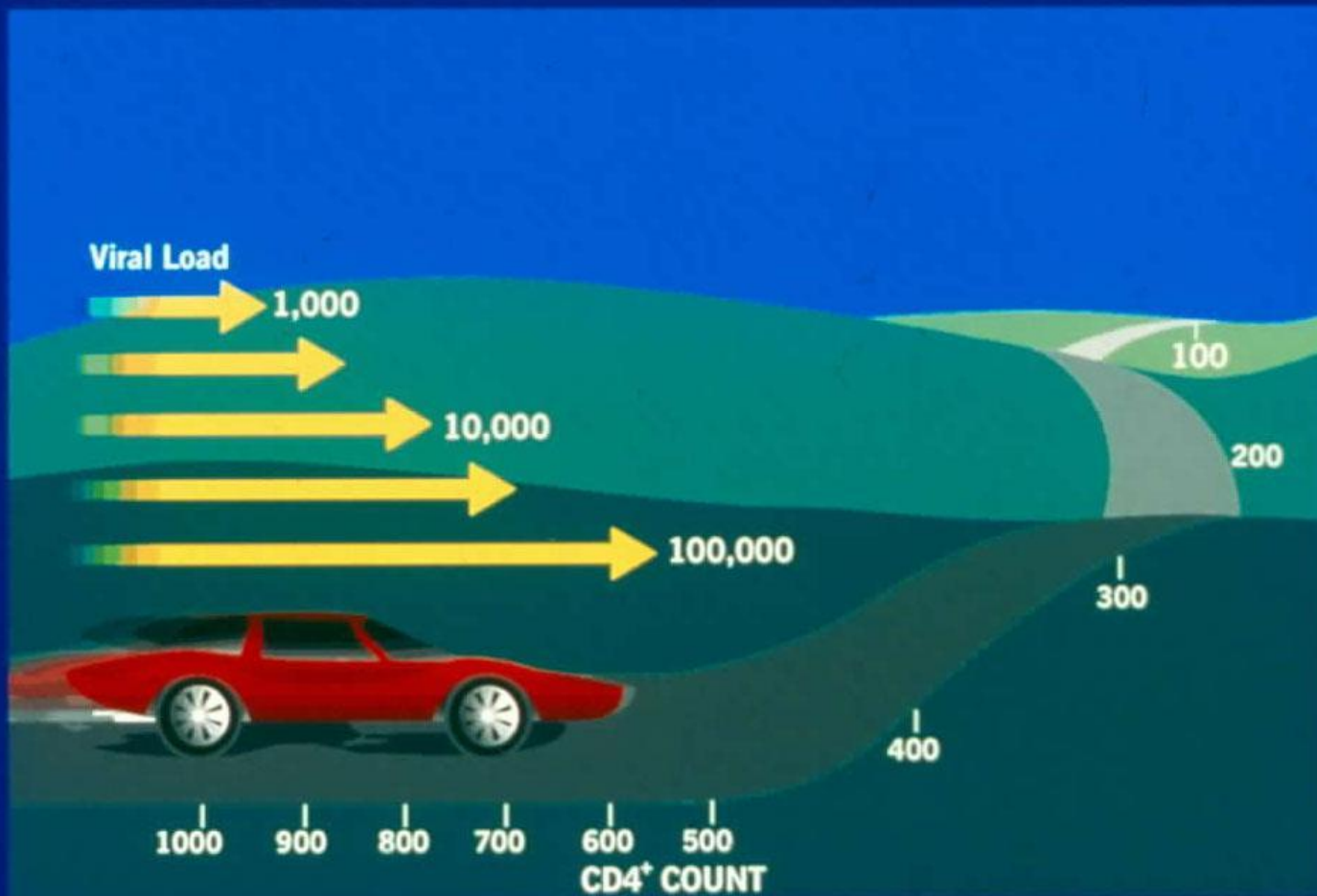


Первичная ВИЧ-инфекция

Язва на половом члене



Прогрессирование заболевания в связи с уровнем РНК ВИЧ-1 в плазме и количеством клеток CD4



Adapted with permission Coffin. *AIDS*. 1996;10(suppl 3):S75-S84.

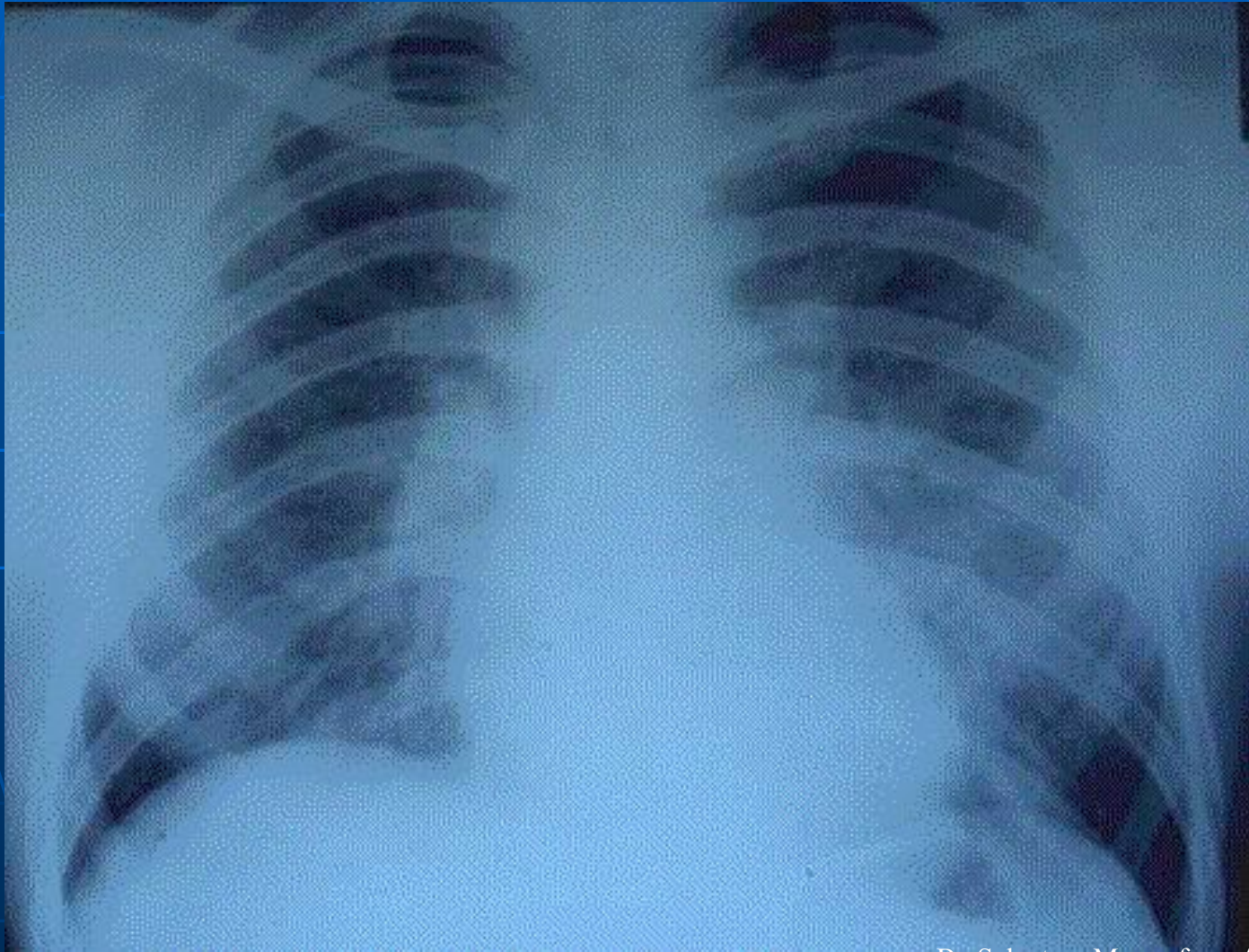


Истощение



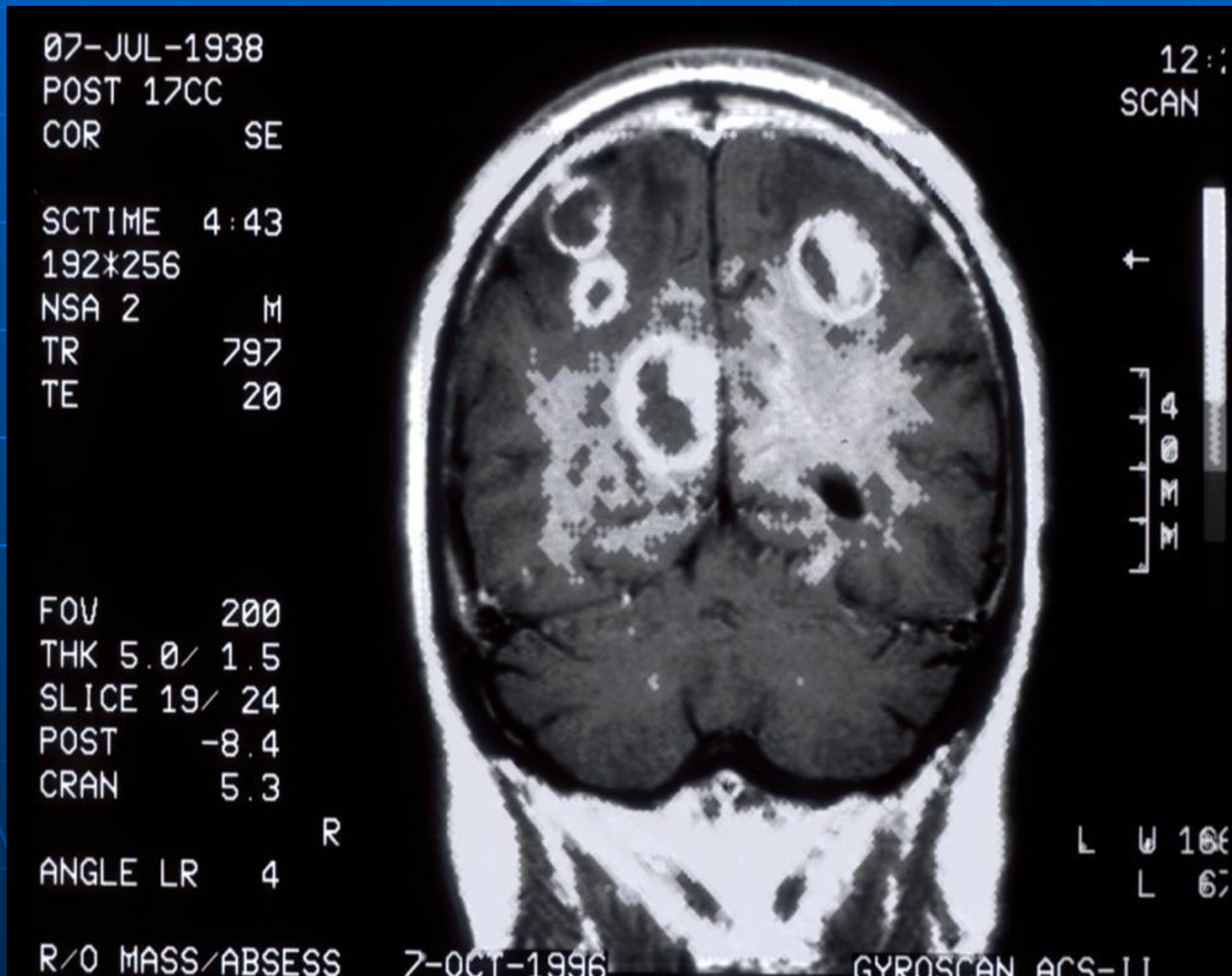
By Salvatore Marra, from AIDS imaging
<http://members.xoom.it/Aidsimaging>

Пневмония, обусловленная *Pneumocystis carinii* (РСР)



By Salvatore Marra, from AIDS imaging
<http://members.xoom.it/Aidsimaging>

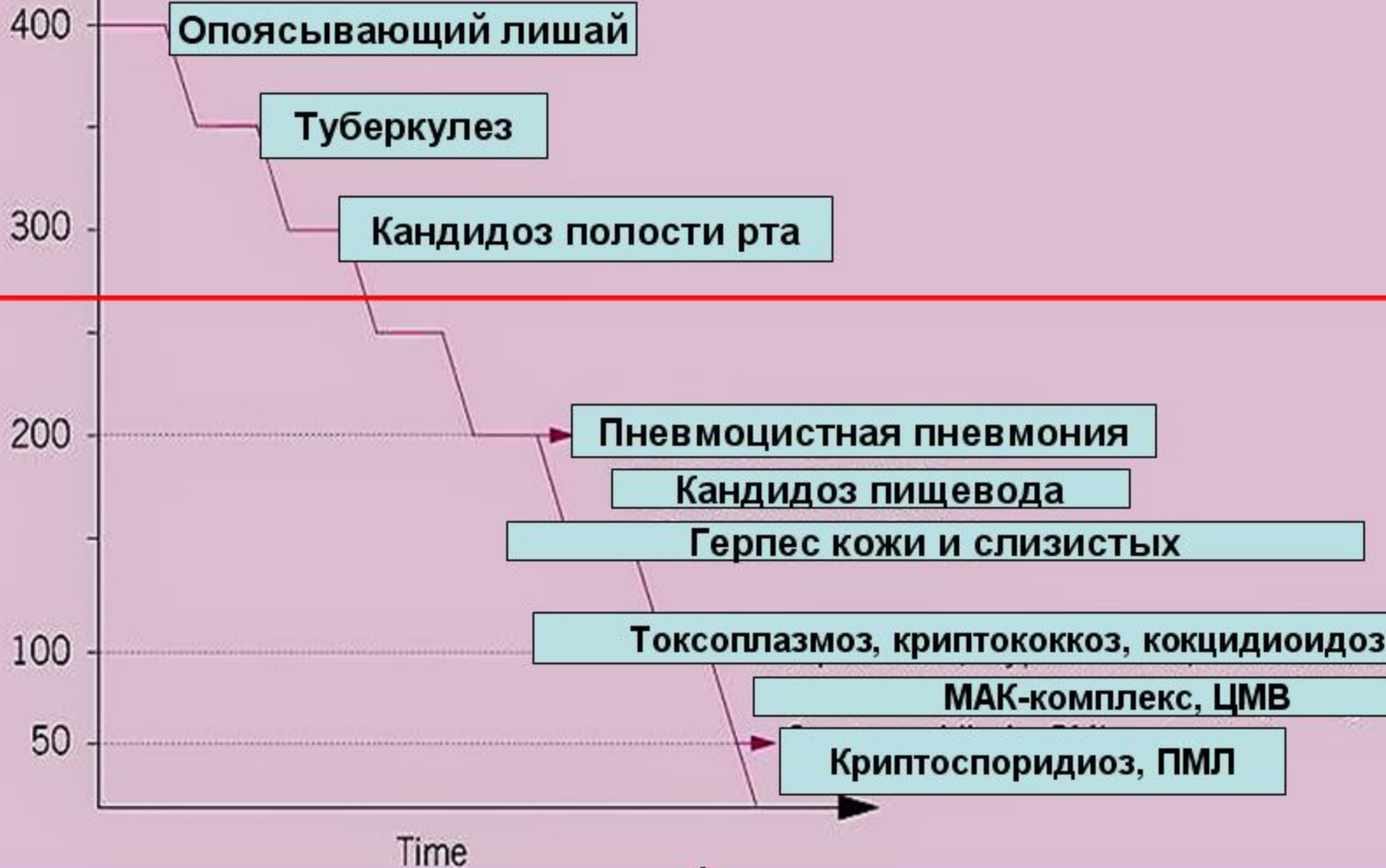
Токсоплазмоз (T. gondii)



СВЯЗЬ МЕЖДУ ОПОРТУНИСТИЧЕСКИМИ ИНФЕКЦИЯМИ И ЧИСЛОМ ЛИМФОЦИТОВ CD4+

Число лимфоцитов CD4

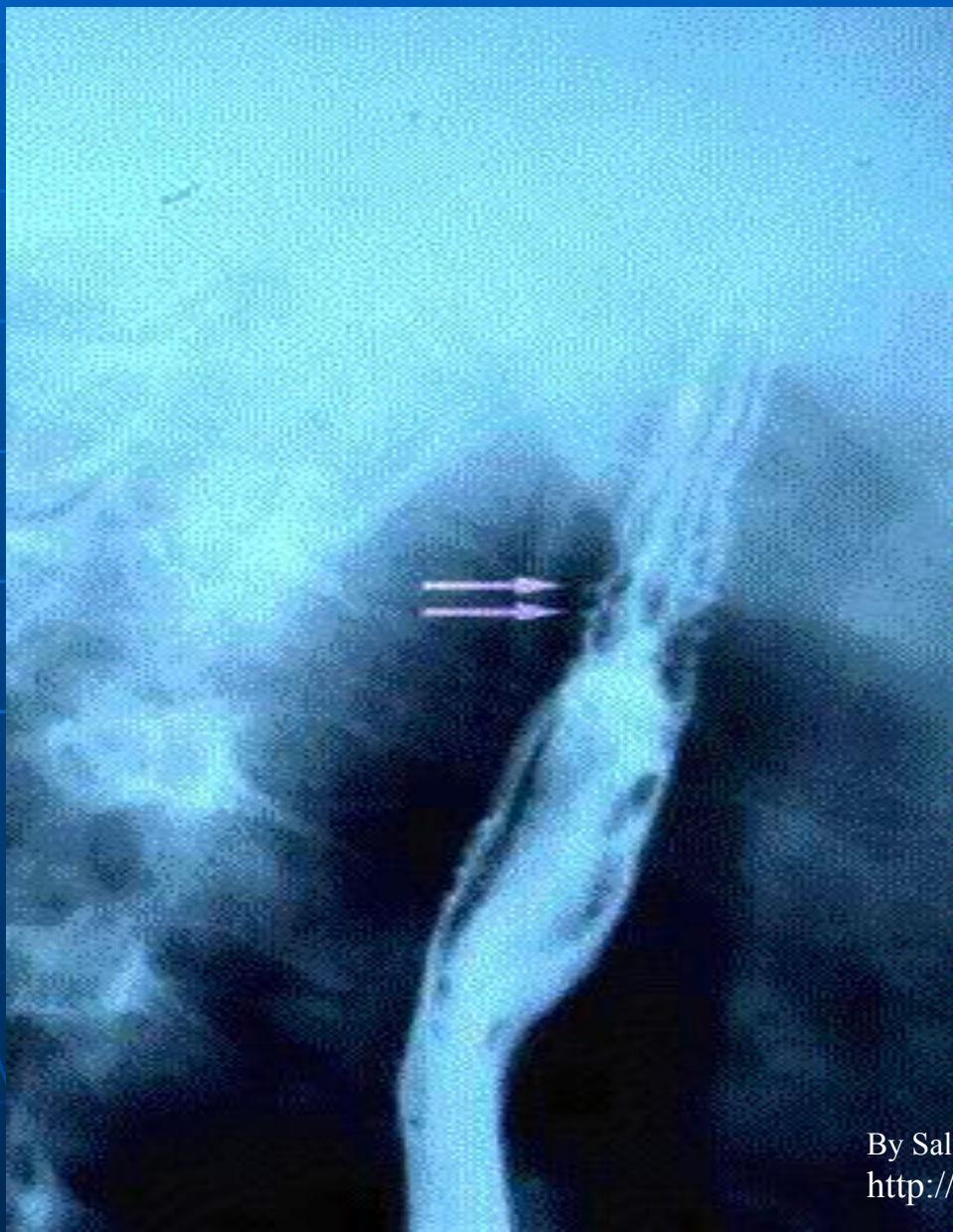
мкл⁻¹



Оральный кандидоз (молочница)



Кандидозное поражение пищевода



By Salvatore Marra, from AIDS imaging
<http://members.xoom.it/Aidsimaging>

Контагиозный моллюск



Контагиозный моллюск



Вирус опоясывающего лишая



Вирус папилломы человека



Вирус папилломы человека



ОРАЛЬНАЯ ВОЛОСИСТАЯ ЛЕЙКОПЛАКИЯ



ОРАЛЬНАЯ ВОЛОСИСТАЯ ЛЕЙКОПЛАКИЯ

- ✓ Бессимптомна
- ✓ Прогностический признак прогрессирования заболевания
- ✓ Поражает латеральную границу и вентральные части языка, а также преддверье щек
- ✓ Может привести к гиперплазии эпителия, вторичной по отношению к реактивации латентного вируса Эпштейн-Бара

ЛЕЧЕНИЕ

- обычно отсутствует
- иногда – противовирусные препараты



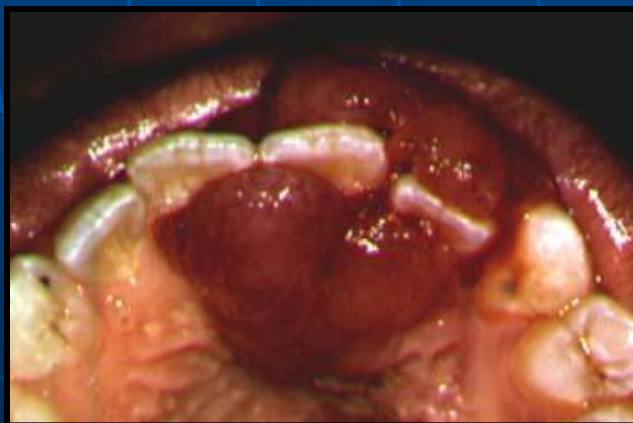
САРКОМА КАПОШИ (КС)



САРКОМА КАПОШИ (КС)



САРКОМА КАПОШИ (KS)



САРКОМА КАПОШИ (KS)

- ✓ Поражение начинается как плоское и безболезненное, но затем может прогрессировать до болезненных папул и узелков
- ✓ В основном, встречается у мужчин, больных СПИДом
- ✓ Недавние исследования показали, что заболевание передается половым путем и обусловлено вирусом герпеса HHV-8

ЛЕЧЕНИЕ

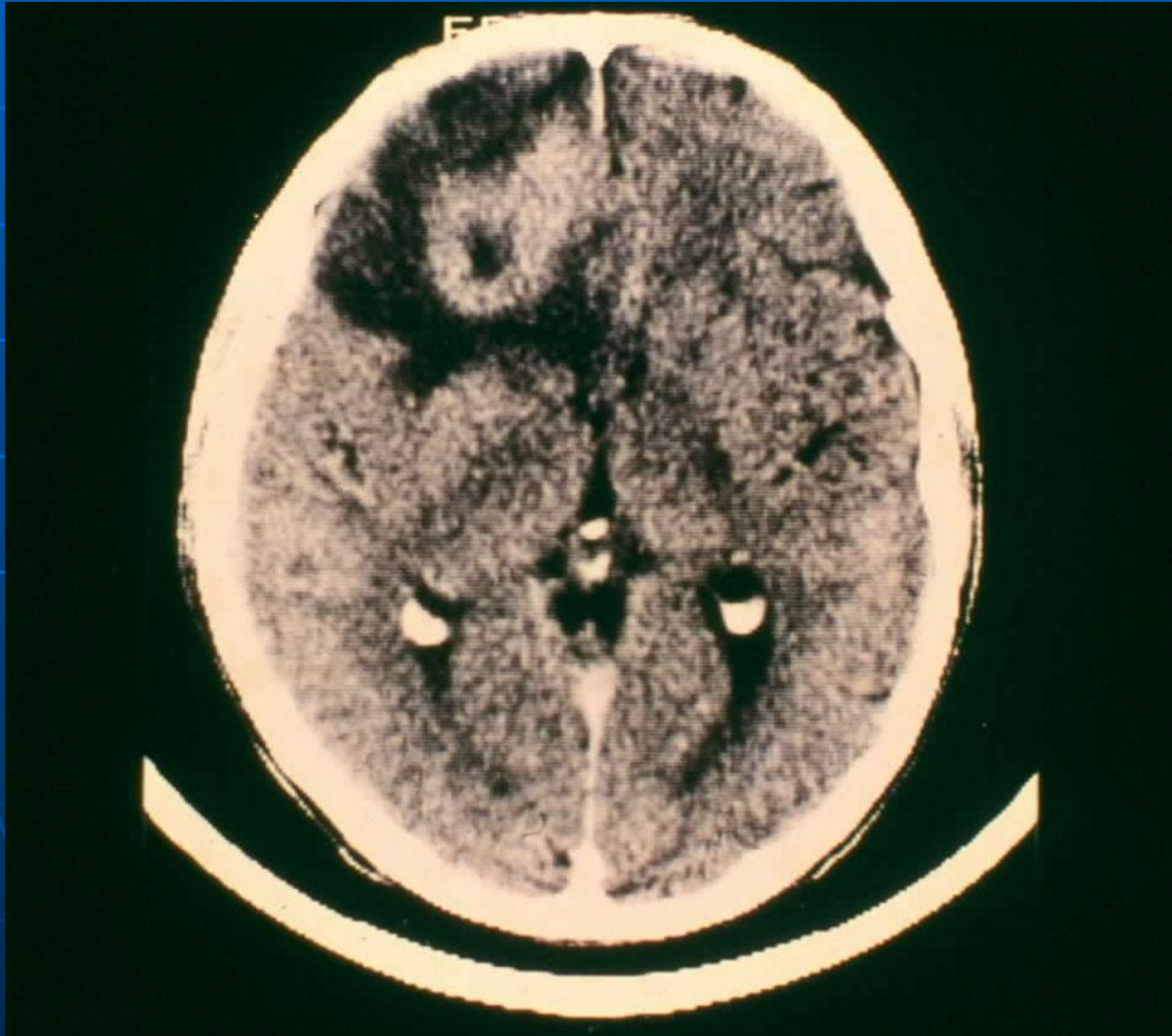
- Лучевая терапия
- Химиотерапия
- Иммуномодуляторы



НЕХОДЖКИНСКАЯ ЛИМФОМА



НЕХОДЖКИНСКАЯ ЛИМФОМА



НЕХОДЖКИНСКАЯ ЛИМФОМА

- ✓ Второе по распространенности злокачественное новообразование при СПИДе
- ✓ Опухоль просматривается в полости рта как массы мягких тканей
- ✓ Быстрее растет и распространяется за пределы лимфатической системы у больных СПИДом

ЛЕЧЕНИЕ

- Лучевая терапия
- Химиотерапия
- Иммуномодуляторы



Герпетические поражения кожи (*Herpes Zoster*) (28%)







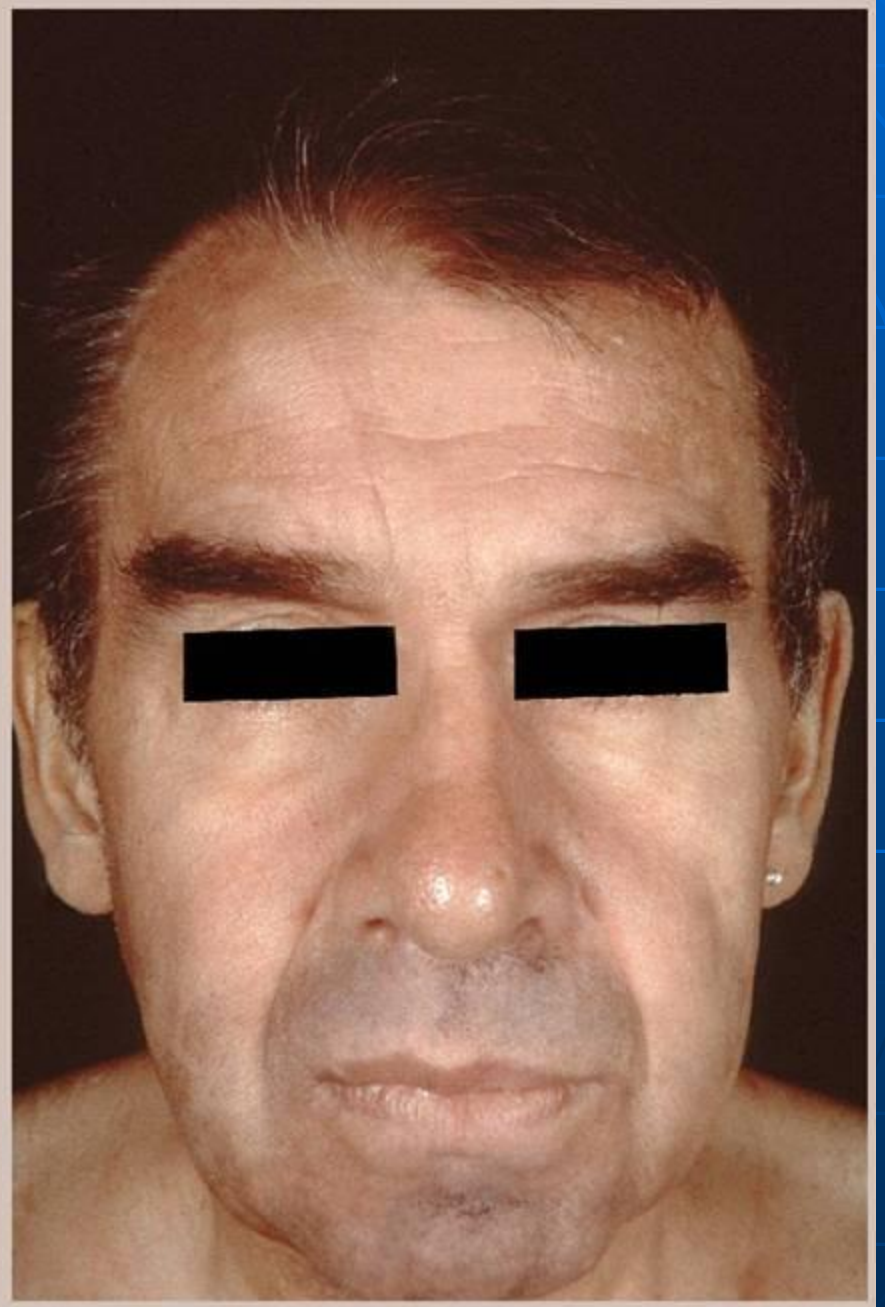


Методы лечения СК у ВИЧ-больных

- ❑ Высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ) – это комплексное применение трёх классов антиретровирусных препаратов: Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ); ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (ННИОТ); ингибиторы протеазы ВИЧ (ИП).
- ❑ К ВААРТ, через месяц добавляли проспидин – по 100 мг в/в ежедневно (курс – 3,0 г).
- ❑ К ВААРТ, через месяц добавляли дауназом – 40 мг/м² в/в каждые 2 недели (курс от 4 до 6 инъекций).

Саркома Капоши после лечения даунозмом





Кондиломы полости рта





ГАЗОВАЯ ГАНГРЕНА (коаксил)

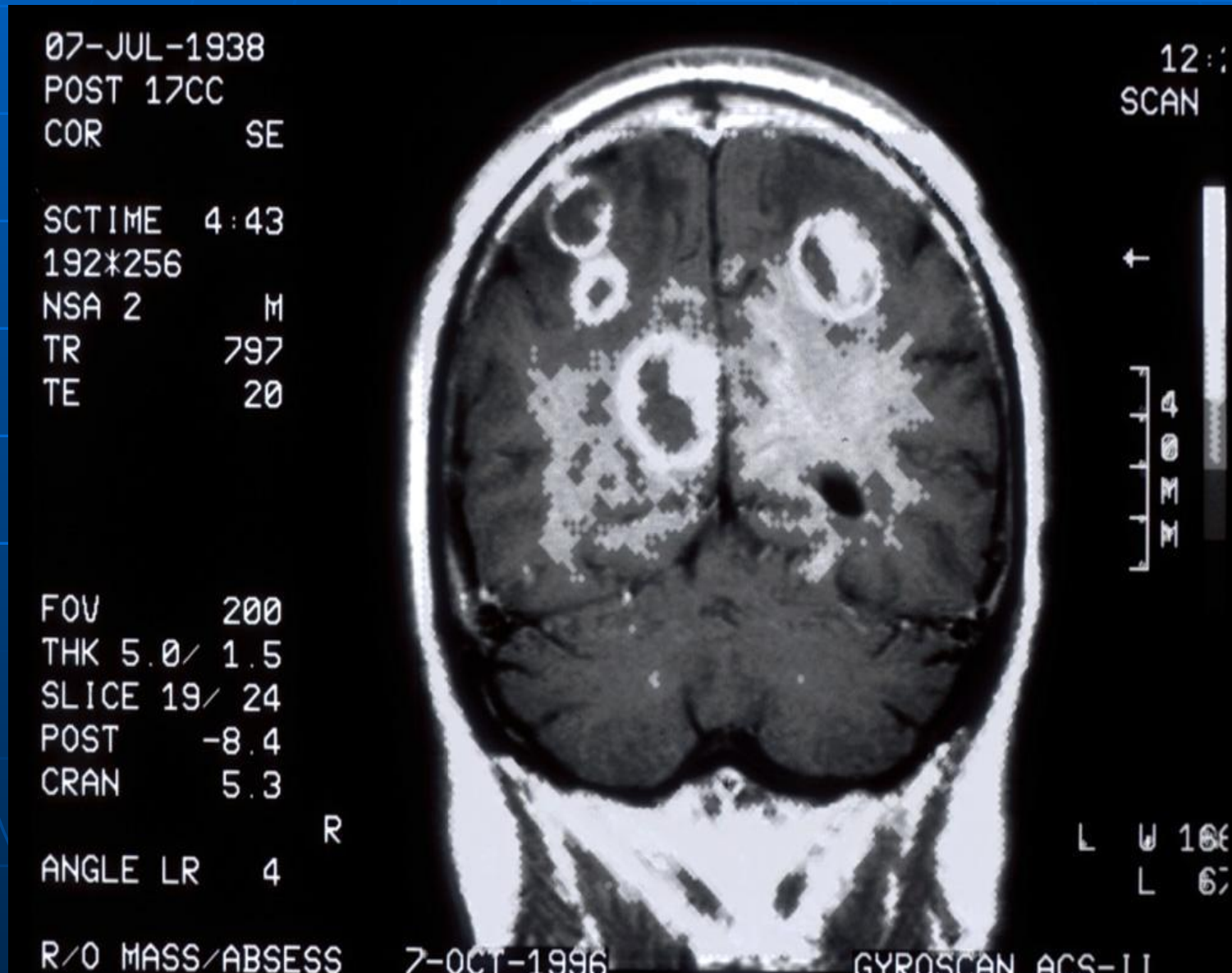






Токсоплазмоз (T. gondii)

+IgG, CD4 $\leq 10^6$ профилактика не назначается



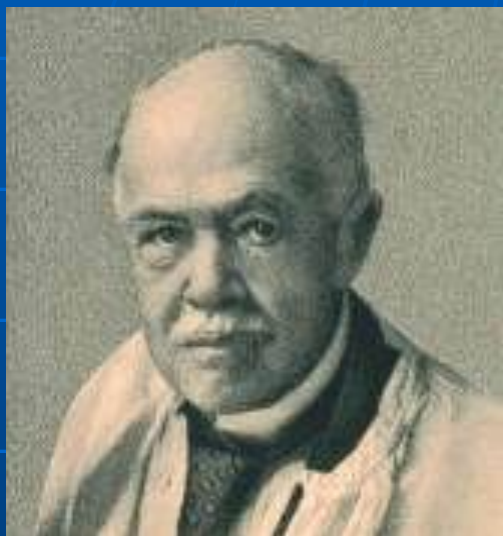
Вирус папилломы человека



ОРАЛЬНАЯ ВОЛОСИСТАЯ ЛЕЙКОПЛАКИЯ



**“В будущем народятся
новые заразные болезни,
медленно исчезнут
некоторые старые, а те,
что останутся, не будут
иметь в точности те
формы, под которыми
мы их знаем теперь”**



Шарль Николь
(1866-1936 гг).

Нострадамус (1555 год)

Чума и войны

Человечество вздыбив,

столетия ведут

к моровому концу



Даже после небольшой улыбки в организме
обязательнодохнет один маленький микроб.

– Юрий Никулин –