

Вторичные иммунодефициты ВИЧ/СПИД

Лекция №9

Вторичные иммунодефициты

постоянные (стойкие) или временные (транзиторные) состояния, характеризующиеся неадекватным иммунным ответом на АГ и не являющиеся результатом генетических дефектов.

Периоды возникновения ВИД

Внутриутробный
(эмбриопатия);

Перинатальный

Постнатальный
(любые периоды после рождения в процессе роста, развития и жизнедеятельности).

ВИД - всегда **клиническая категория**, имеющая характерные признаки того, что иммунная система не справляется с АГ нагрузкой, того или иного вида, чаще всего с инфекционной (вирусы, бактерии, грибы), мутировавшими клетками, аллергенами, что проявляется, в первую очередь, нетипично протекающими инфекциями, инфекционно-воспалительными заболеваниями, резистентными к традиционной терапии.

*В основе клинических признаков, проявления ВИД, лежат **приобретённые** повреждения иммунной системы **количественного** или **функционального характера**, - своеобразная, лабораторно выявляемая, формула иммунного(ных) дефектов (Нестерова И.В.)*

КЛАССИФИКАЦИЯ ВТОРИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ (ХАИТОВ Р.М., ПЕНЕГИН Б.В., 1999Г.)

Индукцированная форма ВИД

возникает в результате
конкретных причин:

рентгеновское излучение,
цитостатическая терапия,
применение
 кортикостероидов,
травмы и хирургические
 вмешательства,
нарушения иммунитета,
возникающие вторично по
отношению к основному
заболеванию (диабет,
заболевание печени, почек,
злокачественные
 новообразования).

Спонтанная форма

характеризуется отсутствием явной
причины, вызвавшей нарушение
иммунной реактивности

хронические, часто рецидивирующие,
вялотекущие, трудно поддающиеся
лечению традиционными средствами
воспалительные процессы любой
локализации у взрослых
рассматриваются как клинические
проявления ВИД.

В количественном отношении
спонтанная форма является
**доминирующей формой вторичного
иммунодефицита**

Приобретенная форма – СПИД

в результате поражения
иммунной системы
 вирусом
иммунодефицита
 человека (ВИЧ).

ВИДЫ ИММУНОДЕФИЦИТОВ (В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭТИОЛОГИЧЕСКОГО ФАКТОРА)

- **уточненный** (с указанием конкретного диагноза – заболевания его вызвавшего);
- **неуточненный** (криптогенный или эссенциальный, или идиопатический, или спонтанный – выставляется при отсутствии любого этиологического фактора)

Виды уточненных иммунодефицитов

- ✓ **Инфекционный иммунодефицит** формируется в результате действия инфекционного возбудителя, в т.ч. условно патогенного (вирусный, бактериальный, протозойный, грибковый, гельминтный).
- ✓ **Токсичный иммунодефицит** развивается при условиях длительного влияния экзо- и эндотоксинов, ксенобиотиков и т.п. (экзогенный, медикаментозный, профессиональный, эндогенный, ожоговый и т.п.).
- ✓ **Метаболический иммунодефицит** развивается при условиях длительного нарушения обмена веществ, в т.ч. нарушение кислотно-щелочного равновесия (пищевой, обменный, через дефицит белков, нарушения всасывания и т.п.).
- ✓ **Физический иммунодефицит** развивается в результате длительного действия на организм человека ионизирующего и ультрафиолетового облучения, действия высоких частот и полей и тому подобное.
- ✓ **Психогенный иммунодефицит** развивается при условиях длительного действия психоэмоциональной перегрузки, стрессов, заболеваний ЦНС и тому подобное.
- ✓ **Посттравматический иммунодефицит** (в т.ч. операционный) развивается при условиях тяжелых обширных травм, ожогов, объемных и длительных оперативных вмешательств, кровопотерь, лимфореи и т.п.

СИСТЕМНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ.

ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ

1. **Протозойные и глистные инвазии** (малярия, токсоплазмоз: лейшманиоз, трихинеллез, аскаридоз и т.д.).
2. **Бактериальные инфекции:** туберкулез, стафилококковая, пневмококковая, менингококковая инфекции и др.
3. **Вирусные инфекции:**
 - острые: корь, краснуха, грипп, паротит, ветряная оспа, гепатит, герпес и др.;
 - персистирующие: хронический гепатит В, подострый склерозирующий панэнцефалит, СПИД и др.;
 - врожденные: цитомегалия, краснуха.
4. **Нарушения питания:** белково-калорийная недостаточность, дефицит микроэлементов (Zn, Cu, Fe), витаминов (А, С, Е, фолиевой кислоты), истощение, кахексия, потеря белка через кишечник, почки, врожденные нарушения метаболизма, ожирение и др.
5. **Злокачественные новообразования**, особенно лимфопролиферативные.
6. **Аутоиммунные заболевания.**
7. **Состояния, приводящие к потере иммунокомпетентных клеток и иммуноглобулинов** (кровотечения, лимфорея, нефриты).
8. **Экзогенные и эндогенные интоксикации** (отравления, тиреотоксикоз, декомпенсированный сахарный диабет).
9. **Иммунодефицит после различных воздействий:**
 - физических (лучевое воздействие, СВЧ и др.);
 - химических (иммунодепрессанты, кортикостероиды, наркотики и др. лекарства, гербициды, пестициды и т.д.).
10. **Нарушения нейрогормональной регуляции:** стрессовые воздействия (тяжелая травма, ожоги, массивные кровотечения: операции: спортивные перегрузки: психические травмы и т.п.). Они вызывают однотипную реакцию организма, выражающуюся в повышенной выработке АКТГ и кортикостероидов, что, в свою очередь, приводит к атрофии тимуса. При этом поражается прежде всего Т-клеточное звено иммунитета.

КЛАССИФИКАЦИЯ ВТОРИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

I. ПО ТИПУ нарушения:

- нарушения Т-клеточного звена иммунитета;
- нарушения гуморального (В-звена) иммунитета;
- нарушения эффекторных факторов;
- комбинированные дефекты.

II. ПО ТЕЧЕНИЮ:

- острый иммунодефицит, развивающийся вследствие острых патологических процессов и воздействий (инфекции, травмы, интоксикации и т.д.).
- хронический иммунодефицит, возникающий вследствие длительно действующих патологических процессов (хронические гнойно-воспалительные заболевания, аутоиммунные нарушения, опухоли, персистирующие инфекции и т.д.).

III. ПО РАСПРОСТРАНЕННОСТИ:

- иммунодефицит с преимущественным поражением местных иммунных механизмов (слизистой, кожи и др.), так называемый “местный” иммунодефицит;
- системный иммунодефицит.

IV. ПО ТЯЖЕСТИ: ЛЕГКИЙ, СРЕДНЕТЯЖЕЛЫЙ, ТЯЖЕЛЫЙ:

- тяжесть иммунодефицита обусловлена степенью клинических проявлений и уровнем отклонения показателей от среднестатистических норм.

Клинические синдромы, сопровождающие вторичные ИДС («индикаторные болезни»)

- **инфекционный**, в т.ч. инфекции иммунной системы;
- **аллергический**;
- **аутоиммунный**;
- **неопластический**, в т.ч. опухоли иммунной системы (лимфопролиферативный синдром);

Клинические синдромы при вторичных ИДС - «клинические маски».

Нарушения в ИС могут эволюционировать во времени как в сторону упрощения, так и в сторону усложнения. Эта эволюция может сопровождаться сменой «клинических масок».

Основные признаки вторичных ИДС:

- отсутствие связи с наследственностью и генетической обусловленностью;
- возникновение ИДС на фоне ранее нормально-функционировавшей иммунной системы, в связи с перенесенным заболеванием, воздействием неблагоприятных физических, биологических, психических факторов, способов или средств лечения;
- устойчивое сохранение ВИД при лечении основного заболевания и устранении факторов, индуцирующих его;
- сочетание нескольких клинических проявлений ВИД (очаги хронической инфекции);
- возможность клинико-иммунологического эффекта при адекватной иммунотерапии;
- отсутствие или длительная замедленная нормализация иммунного статуса.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВИД (БОЛЕЗНИ-МАСКИ)

Преимущественно Т-клеточный ВИД можно заподозрить при наличии у больного:

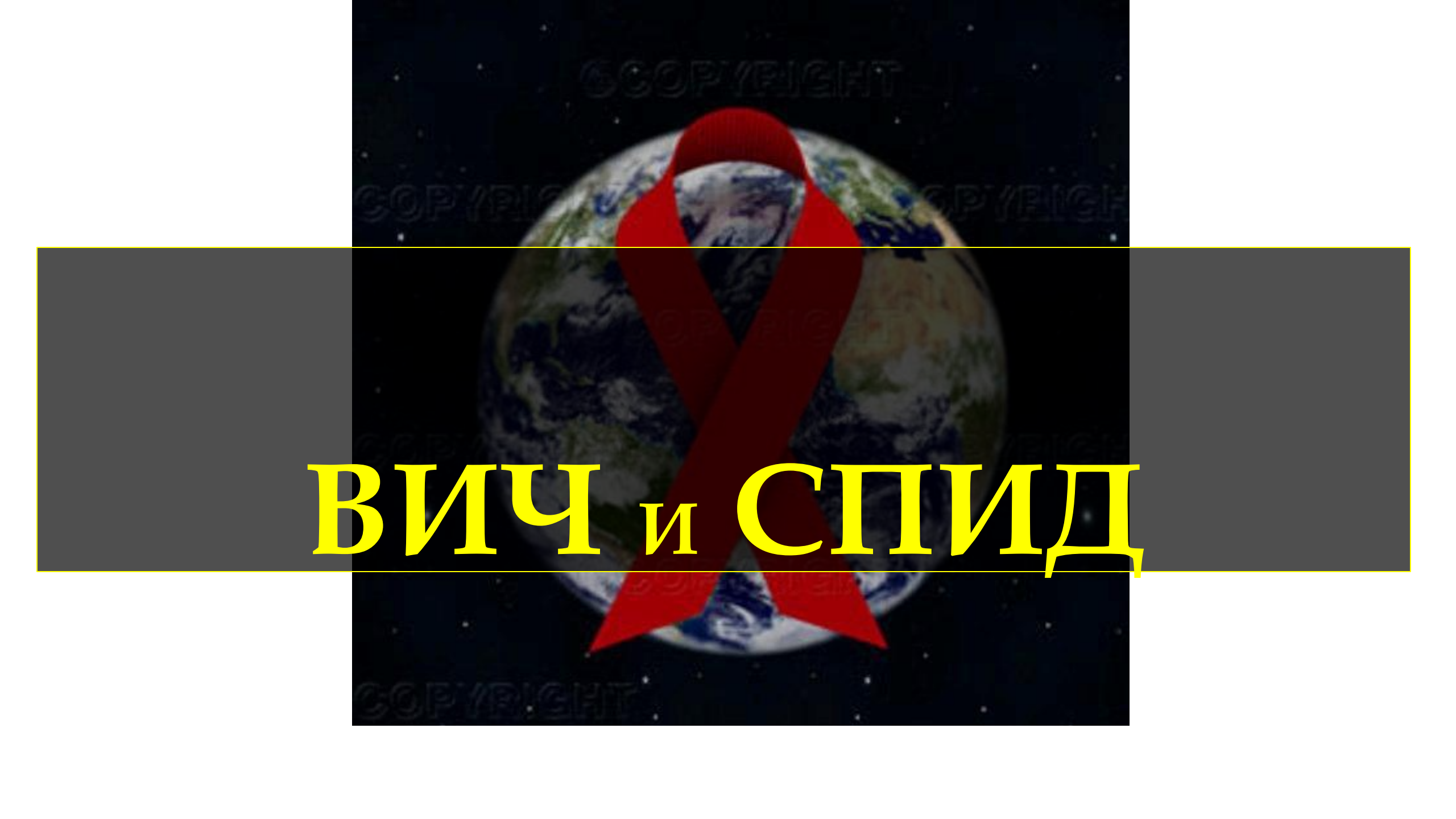
- частых вирусных инфекций (ОРВИ не менее 4 раз в году у взрослого и 6 раз - у ребенка)
- герпетической инфекции, цитомегаловирусной, хронической персистирующей вирусной инфекции и др.;
- кандидоза (локальные и генерализованные формы);
- глубоких микозов;
- глистных инвазий;
- состояний после трансплантации КМ , переливания крови, лейкоцитарной взвеси (РТПХ с развитием аллопеции и эритродермии);
- клиники врожденных Т-клеточных дефицитов;
- СПИДа;
- аутоиммунной патологии;
- аллергических заболеваний.

Преимущественно В-клеточный (гуморальный) ВИД можно заподозрить при наличии у больного:

- хронических, рецидивирующих бактериальных инфекций (стафилококковых, стрептококковых , пневмококковых и др.), не поддающихся традиционной терапии;
- персистирующей гиперплазии лимфатических узлов либо их гипоплазии.

Дефекты фагоцитоза могут быть заподозрены при наличии у больного:

- рецидивирующих абсцессов разных локализаций (дефект киллинга бактерий);
- локальных бактериальных инфекциях (нарушение хемотаксиса).



ВИЧ и СПИД

ВИЧ-инфекция/СПИД

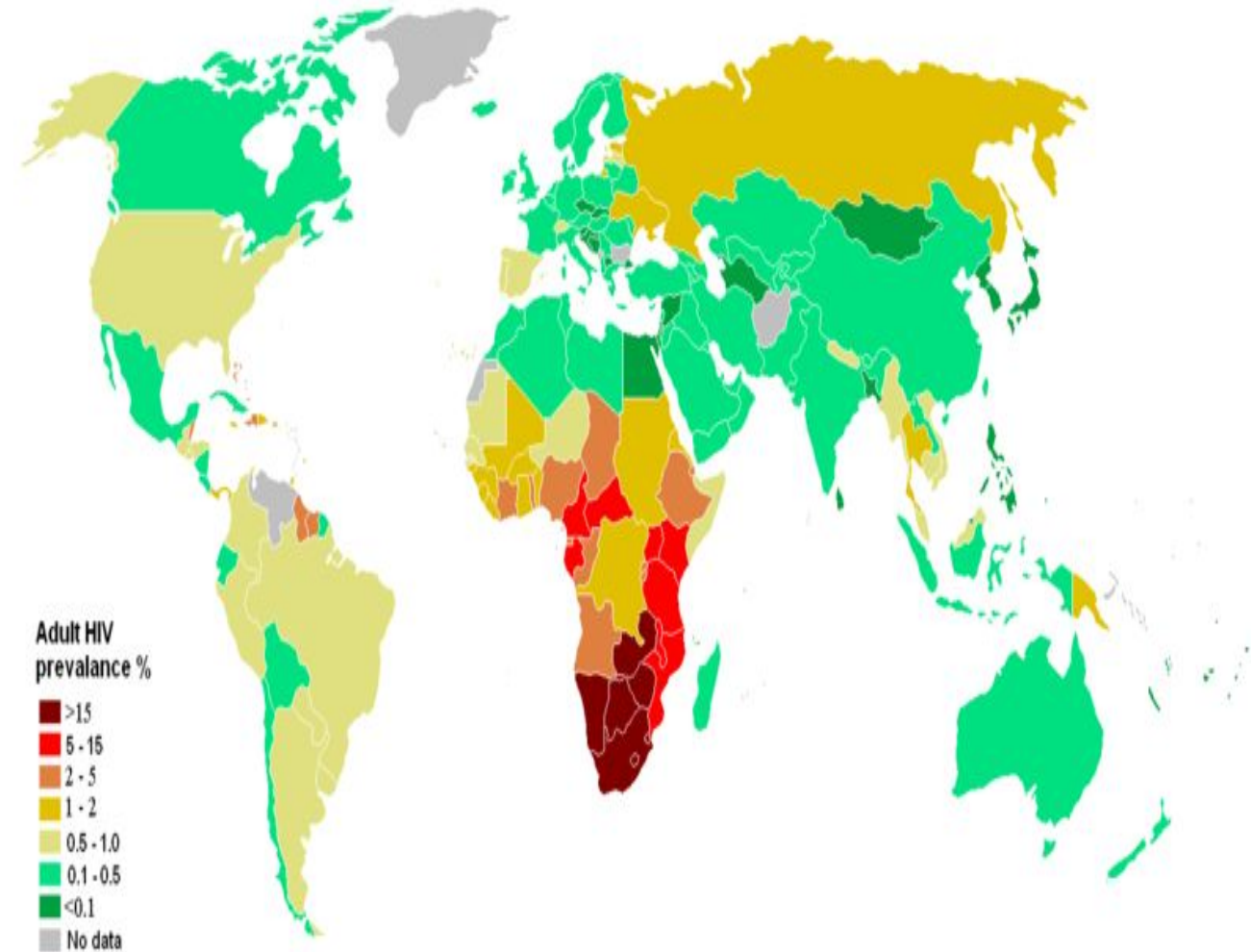
(Z21, B20-B24)

Вирусная болезнь человека, характеризующаяся преимущественным поражением иммунной системы и развитием оппортунистических инфекций и опухолей. Всегда заканчивается смертью.

Клинически выраженная форма – синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД, AIDS ,EIDS, SIDA)

Эпидемиология

- Эпидемия СПИДа длится более 20 лет
- В мире инфицированы ВИЧ -60 млн человек
- Умерло — 25 млн человек
- Находятся под наблюдением 430 тыс. детей, рожденных от ВИЧ матерей
- В России всего зарегистрировано 530 тысяч человек (однако реальное число составляет ~940



Распространенность ВИЧ-положительных по странам

Инфекция ВИЧ/СПИД



Люк Монтанье



Роберт Галло

1983 г в двух лабораториях
параллельно открыли ВИЧ

- **ВИЧ** относится к семейству РНК содержащих ретровирусов – **Retroviridae** (**особенность – наличие фермента обратной транскриптазы**), к подсемейству **Lentivirus** (лентивирус- «медленный» вирус).

- ✓ используя фермент обратную транскриптазу, ВИЧ трансформирует свой РНК-геном в ДНК, которую встраивает в гены клетки-хозяина.
- ✓ новые клетки, получаемые в результате деления заражённой, уже несут в себе вирусные гены.

- Липидная мембрана, на которой есть рецепторы (гликопротеины - gp), обуславливают «успех» вируса

ЗРЕЛЫЙ ВИРИОН - СФЕРИЧЕСКАЯ ЧАСТИЦА ~100 НМ.

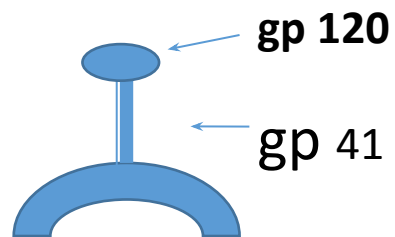
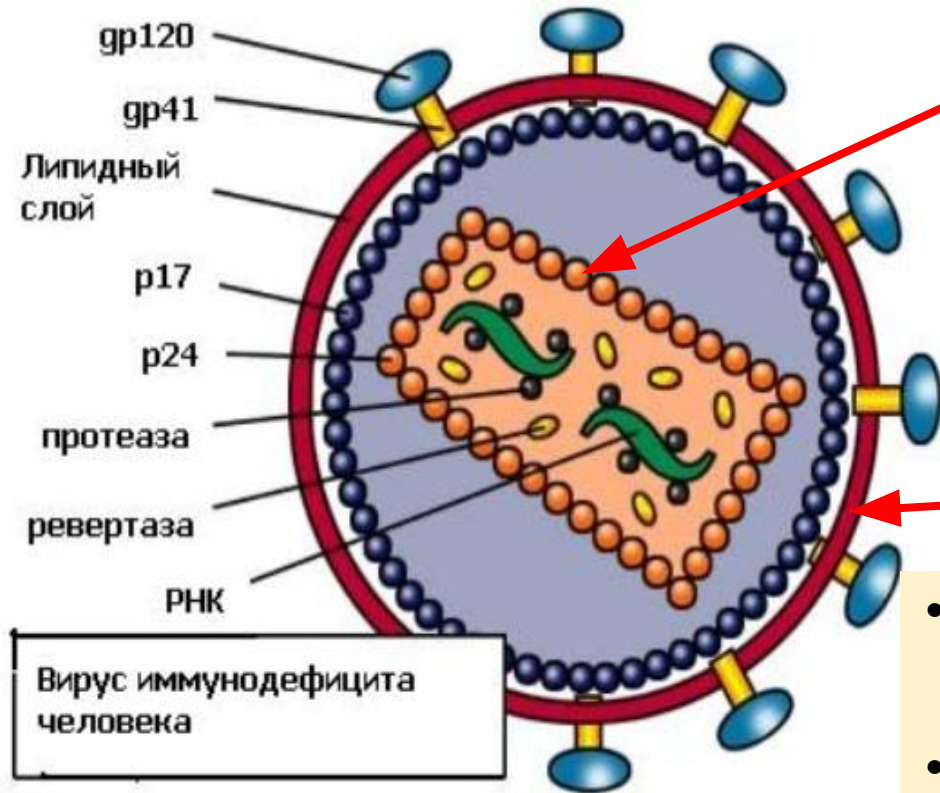
Состоит:

Нуклеокапсида (серцевины)

- Стенка нуклеоида состоит из белка **p24/25**.
- 2 одноцепочные молекулы РНК, связанные белки **p7** и **p9**
- 2 молекулы **ревертазы** (обратная транскриптаза) – переводит РНК в ДНК (встраивается в геном)
- гены **tat** и **nef** – регуляторные гены, запускающие и тормозящие репликацию

Оболочки

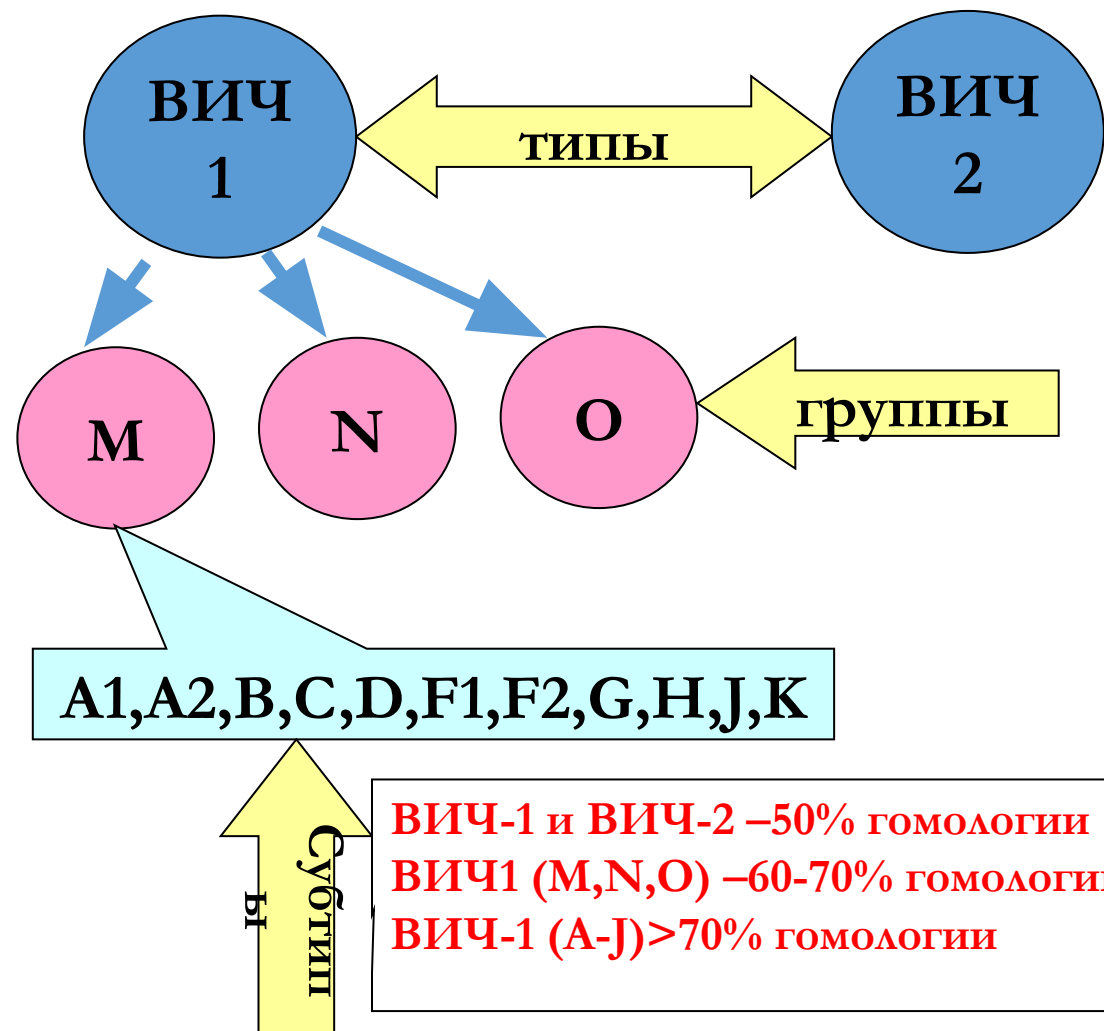
- Липидный слой несет гликопротеин (gp): $gp\ 160 = gp\ 120 + gp\ 41$ – этот рецептор комплементарен CD 4
- **gp 120** – *экстрамембранной (наружной) части* основополагающая характеристика ВИЧ
- **gp 41** – *трансмембранной части*
- под оболочкой находится матриксный каркас, состоящий из белка **p17/18**



Разновидности ВИЧ

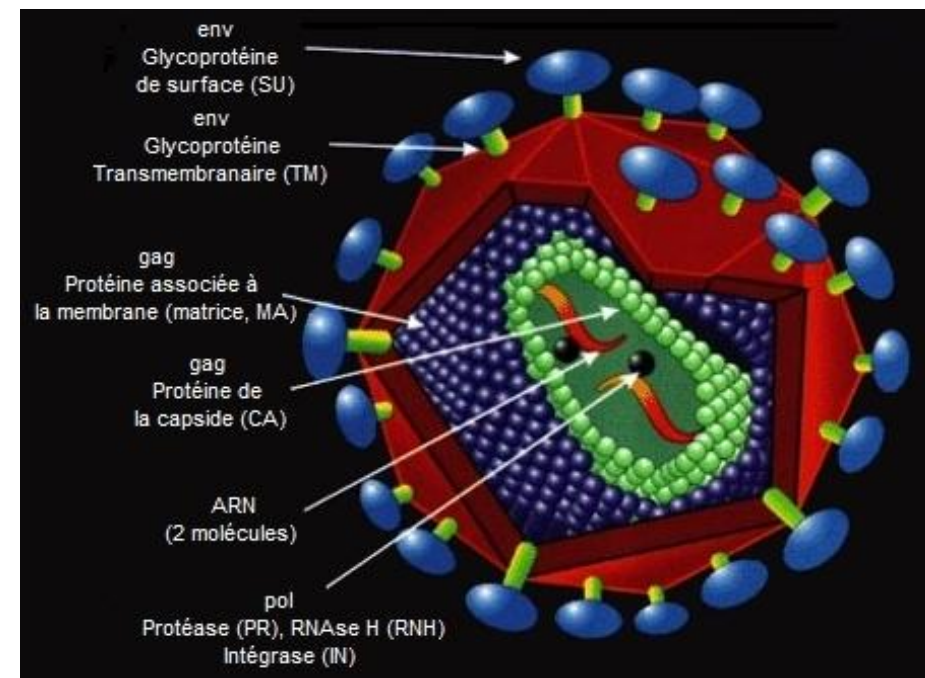
различающихся по геному, генетический аппарат схож по последовательности нуклеотидов на 50%: ВИЧ-1 (несколько

- **ВИЧ-1** (подтипов) и **ВИЧ-2** — представитель группы, открытый в 1983 г. Является наиболее распространенной формой.
- **ВИЧ-2** — идентифицирован в 1986 г. ВИЧ-2 менее патогенен и передается с меньшей вероятностью, чем ВИЧ-1.
- **ВИЧ-3** — редкая разновидность, об открытии которой было сообщено в 1988 г. (более известен как ВИЧ-1 подтип O)
- **ВИЧ-4** — редкая разновидность вируса, обнаруженная в 1986 г.
- **Глобальная эпидемия ВИЧ-инфекции** главным образом обусловлена распространением ВИЧ-1.
- **ВИЧ-2** распространен преимущественно в Западной Африке.
- ВИЧ-3 и ВИЧ-4 не играют заметной роли в распространении эпидемии.



Структурные белки вируса кодируются тремя генами

- **ENV (envelope)** – поверхностные и трансмембранные белки оболочки gp160, gp120, gp41
- **GAG (group-specific Ag)** – капсидные, нуклеокапсидные и матриксные белки p53 , p17 , p24



- **POL (polimerase)** – ферментные системы: регуляторные гены возбудителя **гены tat, rev – активации, ген nef- торможения** обратной транскриптаза, интегразы, эндонуклеаза репликативного процесса ВИЧ обеспечивает состояние функционального равновесия, при котором провирус может находиться в неактивной форме.

ВИЧ обладает сильной изменчивостью и существует в виде множества **квазивидов**.

По мере прогрессирования инфекции происходит эволюция вируса от менее вирулентного к более вирулентному.

Чувствителен к нагреванию, 70° спирту, дезсредствам, устойчив к действию ионизирующей радиации, УФО, высушиванию

Пути передачи вируса

Половой

-половой контакт без использования презерватива



Очень часто инфицируются наркоманы, вводящие наркотики загрязненными шприцами и иглами

Парентеральный
через кровь

- при переливании инфицированной крови;
-при трансплантации органов и тканей;
-через инфицированные медицинские инструменты.

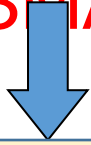


Вертикальный
от матери к плоду

-до, во время и после родов;
-во время кормления ребенка грудью.

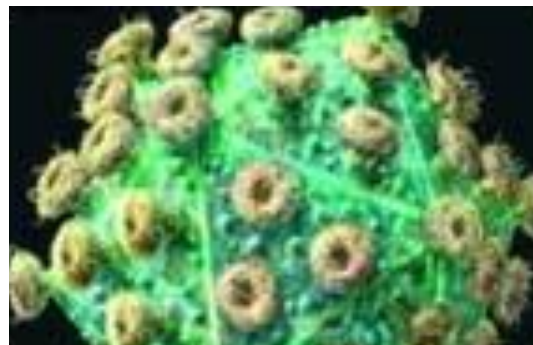
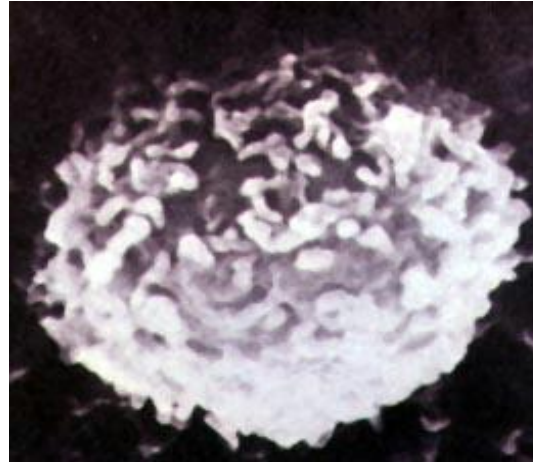
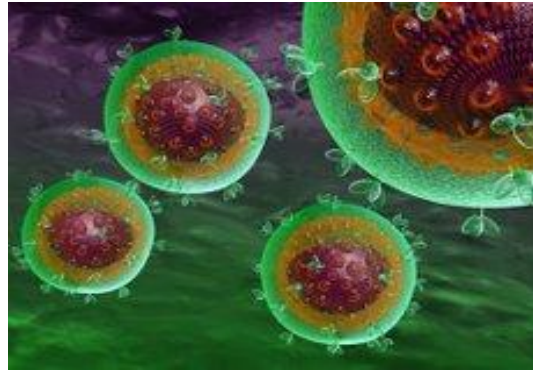


КОНЦЕНТРАЦИЯ ВИРУСА В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ ОРГАНИЗМА



ОЧЕНЬ ВЫСОКА В:

- крови,
- сперме,
- спинномозговой жидкости,
- грудном молоке,
- влагалищном секрете.

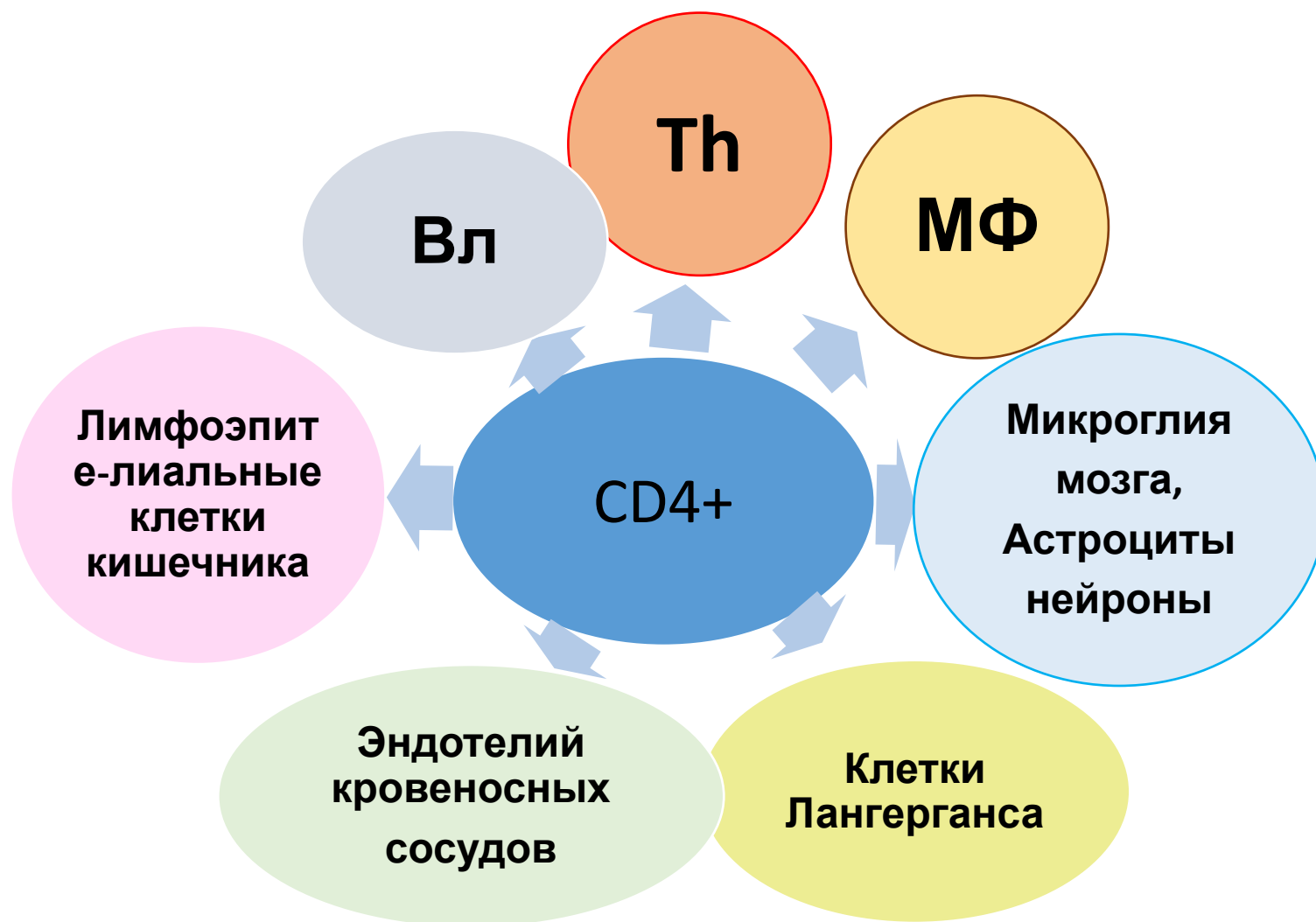


НЕВЫСОКА В:

- слюне,
- слезной жидкости,
- моче,
- поте,
- рвотных массах.

ПАТОГЕНЕЗ

Клетки-мишени для ВИЧ



- Проникновение ВИЧ в клетки-мишени организма человека осуществляется с помощью **поверхностных рецепторов**, **комплементарных** **поверхностным участкам мембран** **клеток - мишеней** (**белок CD4**)

Ведущим звеном в патогенезе ВИЧ-инфекции является поражение Т-хелперов , которое обусловлено:

- преждевременным старением и гибелью инфицированных клеток
- уничтожением зараженных клеток лимфоцитами-эффекторами антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ);
- блокадой рецепторов CD4 вирусным гликопротеином gp120;
- аутоиммунными процессами.

На Т-хелперы ВИЧ оказывает прямой цитопатогенный эффект. Истощение пула Т-хелперов приводит к тому, что они не могут полноценно обеспечивать функцию и взаимодействие других иммунокомпетентных клеток.

Механизм гибели Th

- Т-хелперы погибают в результате цикла репликации вируса.
- К gp 120 образуются АТ, но без защитных свойств.
- CD 4 + gp 120 → гибнет под действием НК.
- После наработки CD 8 – еще большая гибель CD 4 под действием ЦТЛ.
- CD 4 склеивается в синцитий □ «выбывает из игры».
- ВИЧ активирует апоптоз.

Влияние ВИЧ на МОН/МФ

- Моноциты гибнут от ВИЧ медленнее, чем Т-хелперы
- ВИЧ реплицируется с умеренной интенсивностью, не оказывают цитонекротического действия,
- При размножении ВИЧ антимикробные функции моноцитов сохраняются, но теряется способность к хемотаксису и цитотоксичности (взаимодействию рецепторов с Fc-фрагментами Ig), а также продукции ИЛ-1

Влияние ВИЧ на В-клетки

- В В-л-плотность CD4-низка
 - У больных повышен уровень IgA и IgG, а уровень IgM не изменен, повышен уровень СРБ
 - Прямая (без участия Т-х) активация В-л: пик созревания и дифференцировки В-л уже на 4 сутки, максимум – на 10 сутки
 - отмечается диспропорция подклассов IgG.
- ↑IgG1 и IgG3, ↓ IgG2 и IgG4 => восприимчивость больных к Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae и Staphylococcus aureus.
- В-л в стадии СПИД может быть в 3 раза ниже нормы.

Действие ВИЧ на другие клетки

- Влияние на эндотелиальные клетки, клетки нервной системы и нервные клетки, что приводит к развитию абсцессов мозга, опухоли мозга, поражению сосудов мозга и очаговым поражениям оболочек мозга

ВИЧ инфицирует

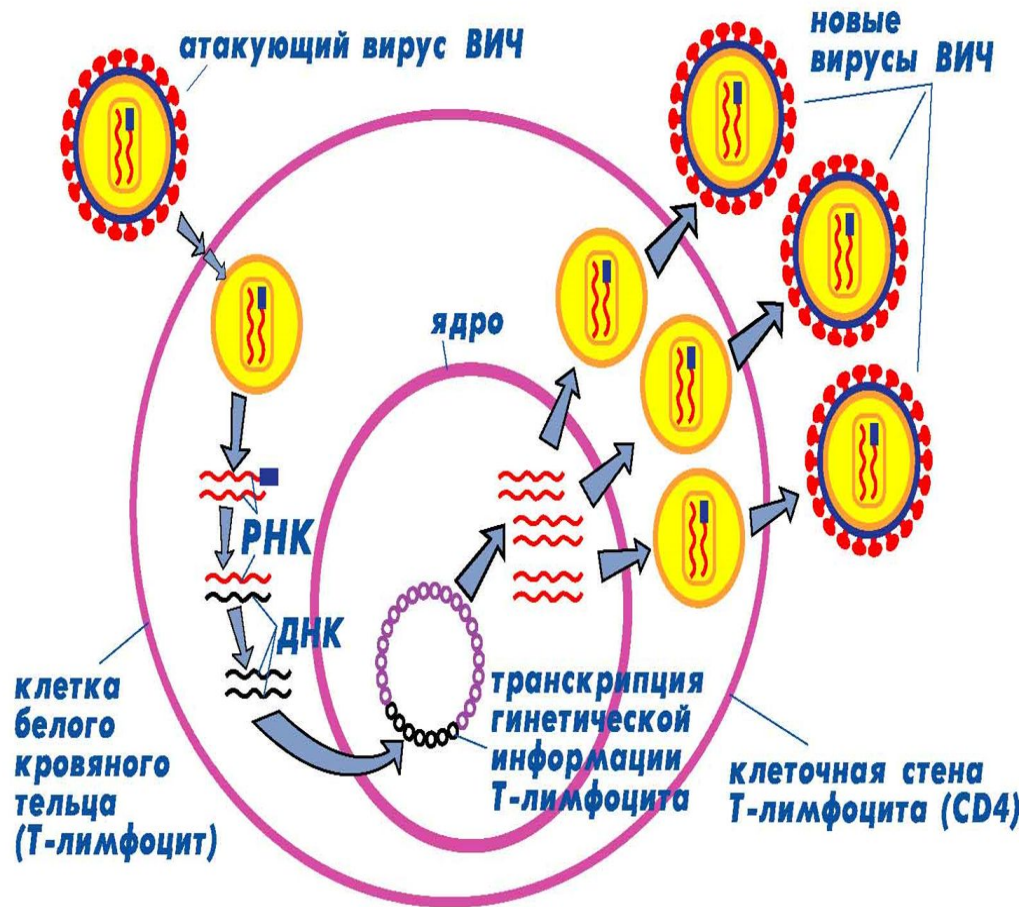
- нейроны,
- астроциты,
- микроглиальные клетки (МФ)
- эндотелий кровеносных сосудов,
- фибробластоподобные клетки мозга.

Прямого цитопатогенного эффекта вируса на указанные клетки нет.

Поражение ЦНС связано с нейротоксическим действием gp120 и появлением аутоантител против антигенов мозговой ткани

Процесс взаимодействия вируса с клеткой

Жизненный цикл ВИЧ



Этапы:

1. Связывание вируса с клеткой

- Ко-рецепторы (хемокиновые CCR 5, CCR 5) – закрепляют вирус на поверхности клетки

2. Освобождение его от оболочки

- Вирус сбрасывает с себя gp 120

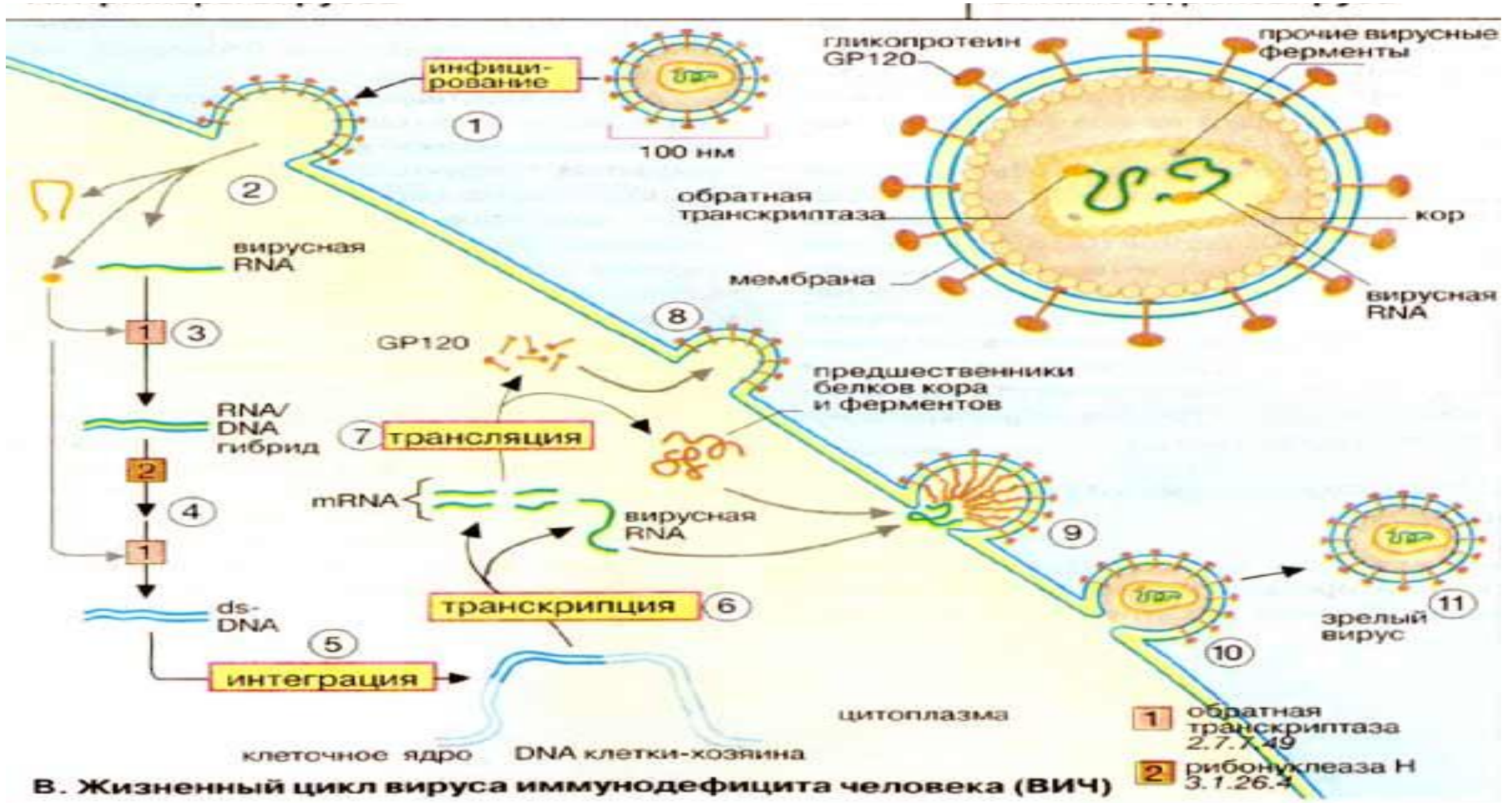
3. Проникновение в цитоплазму

- gp 41 – мост, по которому вирус проникает в клетку.

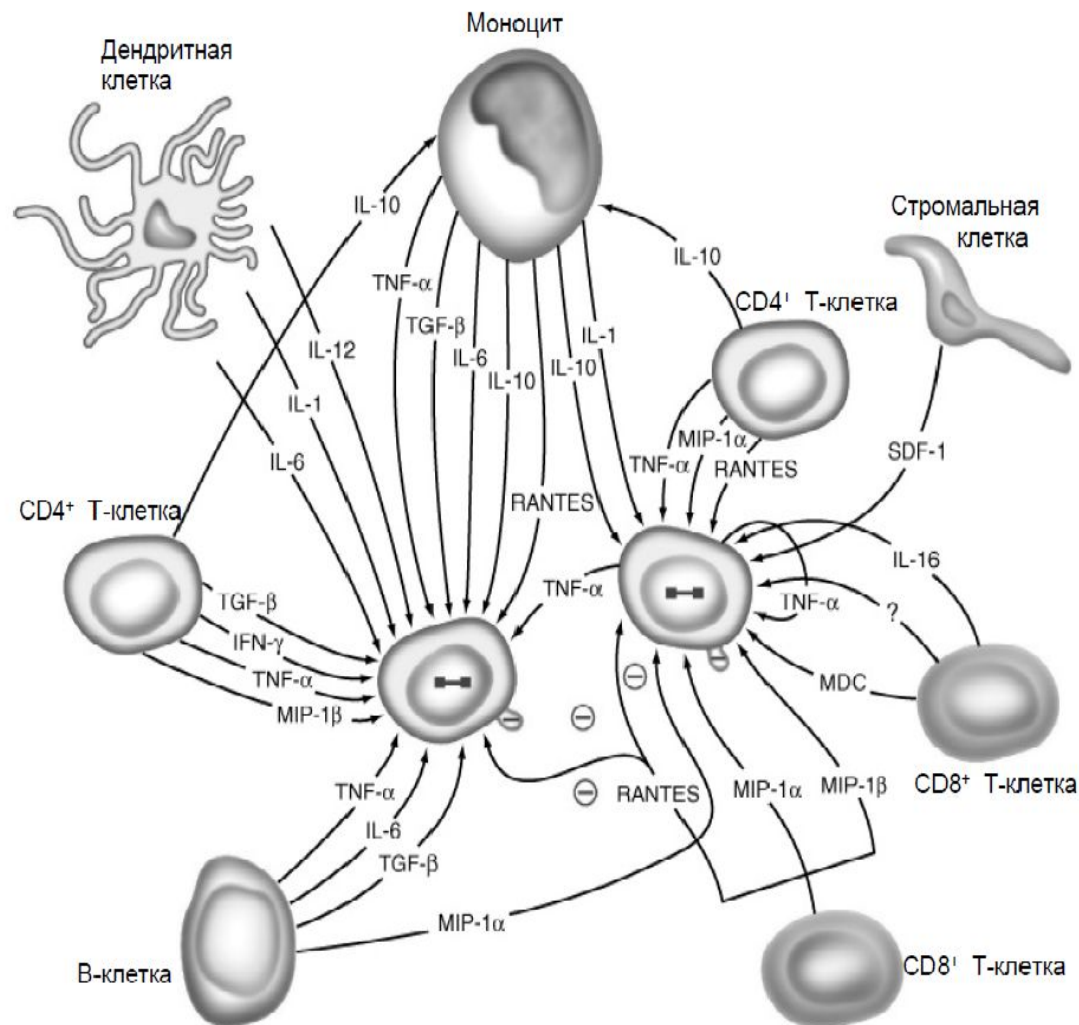
4. Синтез ДНК по вирусной РНК

- Встраивание вирусной ДНК в геном клетки-хозяина
- **ревертаза** – переводит РНК вируса в ДНК провируса □ при помощи **интегразы** интегрируется в геном.
- **протеаза** – «отсекает» все лишнее от вируса в процессе репликации. Участвует в сборке вируса

Жизнедеятельность ВИЧ



Участие цитокинов в репликации ВИЧ



Провоспалительные цитокины
TNF-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 способствуют усилению репликации;
TGF-β и ИЛ-10 подавляют репликацию

Нарушается синтез цитокинов.

При СПИДе связанным с оппортунистическими инфекциями **снижается ИФН-γ, ИЛ 2, ИЛ 12, ИЛ 13, ИЛ 16 и др.**

ИФН-γ увеличивают синтез **ФНО-α** – прогрессирование заболевания, а также но может снижать репликацию ВИЧ-1, подавляя экспрессию рецептора CCR5.

ИЛ-1β, ИЛ-6, ГМ-КСФ способны регулировать и повышать экспрессию ВИЧ-инфицированными Мон и Т-клетками.

ИЛ-10 угнетает репликацию ВИЧ-1 в макрофагах.

ИЛ 12 уменьшается у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Особенности ВИЧ

- ✓ **Высокая избирательность** – поражает только CD4-клетки
- ✓ **Очень склонен к мутациям**
 - Каждый новый вирус отличается от исходного
 - Вирус ускользает от контроля со стороны организма
- ✓ **Способность к сохранению без размножения** (т.н. латенция)
 - Хранится в клетках иммунологической памяти на протяжении всей жизни человека
- ВИЧ долго себя не проявляет, нужен «толчок» для репликации: все, что приводит к иммунодефициту -
 - стресс
 - профилактические прививки
 - инфекционные заболевания
 - использование биологически активных веществ, иммуностимуляторов
 - алиментарный иммунодефицит

КЛИНИКА

- **Инкубационный период – от 7 дней до 5-6 лет**
(у 90 % зараженных сероконверсия выявляется в первые 3 месяца)
- **Острый ретровирусный синдром**
- **Латентный период**
- **Персистирующая генерализованная лимфаденопатия (ПГЛ)**
- **СПИД-ассоциированный симптомокомплекс (преСПИД)**
- **Собственно СПИД**

Клиническая классификация стадий ВИЧ-инфекции (ВОЗ, 2002)

I клиническая стадия

Бессимптомная

Персистирующая генерализованная лимфаденопатия

Уровень функциональных возможностей (пациента) 1:

бессимптомное течение, нормальный уровень повседневной активности.

II клиническая стадия

Потеря массы (меньше 10 % от начальной).

Минимальные поражения кожи и слизистых (себорейный дерматит, грибковые поражения ногтей, рецидивирующие язвы слизистой оболочки ротовой полости, ангулярный хейлит).

Эпизод опоясывающего лишая в течение последних 5 лет.

Рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей

Уровень функциональных возможностей (пациента) 2:

симптоматическое течение, нормальный уровень ежедневной активности.



Лимфаденопатия
при ВИЧ-инфекции

III клиническая стадия

- Потеря массы больше 10 % от начальной.
- Немотивированная хроническая диарея длительностью больше 1 месяца.
- Немотивированное повышение температуры тела длительностью больше 1 месяца (постоянно или периодически).

СПИД-индикаторные заболевания

- Кандидоз ротовой полости (молочница).
- Волосатая лейкоплакия слизистой полости рта.
- Туберкулез легких, развившийся в течение 1 года, предшествовавшего осмотру.
- Тяжелые бактериальные инфекции
- Уровень функциональных возможностей (пациента) 3: в течение месяца, предшествовавшего осмотру, пациент проводит в постели меньше 50 % дневного времени.

Гематологические проявления - лимфопения ($<1,5 \times 10^9/\text{л}$); тромбоцитопения ($<150 \times 10^9/\text{л}$); уменьшение числа Т-хелперов ($<0,5 \times 10^9/\text{л}$).



Прогрессирующая потеря массы тела и похудание у больных СПИДом

Особенности саркомы Капоши у больных СПИДом

- 1) поражает лиц молодого и среднего возраста
- 2) первичные элементы появляются на голове и туловище
- 3) высыпания нагнаиваются и изъязвляются
- 4) саркома метастазирует во внутренние органы (т.е. имеет злокачественное течение)
- 5) заболевание характеризуется высокой летальностью, длительность жизни больных чаще не превышает 1,5 года.
- 6) обнаруживается у 30 % больных
- 7) у 97 % больных с саркомой Капоши выявляется ВИЧ



Саркома Капоши при СПИДе

IV клиническая стадия

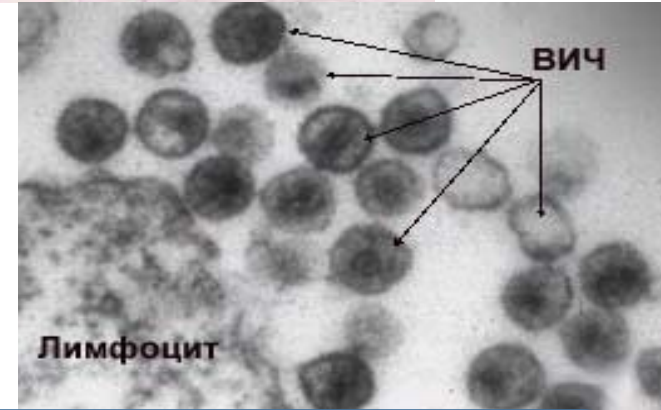
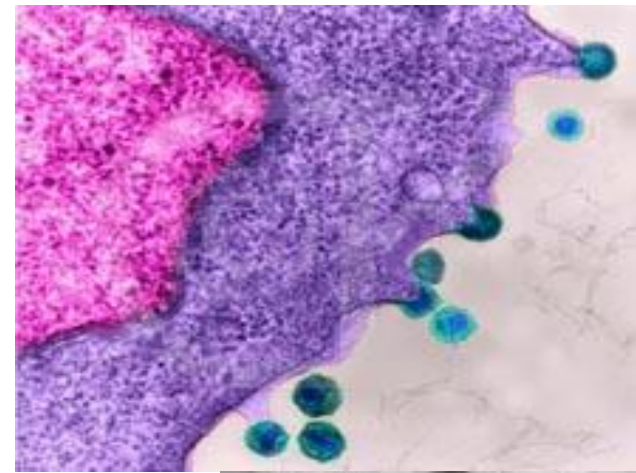
- Синдром истощения
- Пневмоцистная пневмония
- Церебральный токсоплазмоз
- Криптоспоридиоз с диареей длительностью больше 1 месяца
- Внелегочный криптококкоз
- Цитомегаловирусная инфекция с поражением любых органов, кроме печени, селезенки или лимфатических узлов и т.д.

Уровень функциональных возможностей (пациента)

4: в течение 1 месяца, предшествовавшего осмотру, пациент проводил в постели больше 50 % дневного времени.

I-II клинические стадии – ВИЧ-инфекция (Z21),

III-IV стадии – СПИД (B20-B24)



"В рост" идут дремлющие в организме многих из нас инфекции - герпетическая, цитомегаловирусная, грибковые - кандидоз, криптококкоз, прогрессирует туберкулёз, паразитарные заболевания - токсоплазмоз, амебиаз, пневмоцистная пневмония. Снижение клеточного иммунитета ведёт к возникновению опухолей, саркомы Капоши.

Комплексная клинико-иммунологическая классификация ВИЧ-инфекции (США, 1992г)

Клиническая **категория А** – соответствует стадии первичных проявлений ВИЧ-инфекции.

Категория С - стадия вторичных заболеваний и развития СПИДа

Клиническая **категория В**—выделена как промежуточная.

Уровень CD4-клеток	Клинические категории		
	А. Бессимптомная, острая ВИЧ-инфекция или периферическая генерализованная лимфаденопатия	В. Манифестная, но не А и не С	С. СПИД-индикаторные состояния
>500/мкл	A ₁	B ₁	C ₁
499 – 200/мкл	A ₂	B ₂	C ₂
<200/мкл	A ₃	B ₃	C ₃

Клиника (классификация по Покровскому)

1. Стадия инкубации – с момента инфицирования до появления АТ и/или клиники.
2. Стадия первичных проявлений – есть АТ.
 - **2А** – бессимптомная
 - **2Б** – острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний (моноклеозоподобный синдром, клиника ОРВИ, сыпь)
 - **2В** – острая ВИЧ-инфекция с вторичными заболеваниями (рецидивирующая герпетическая инфекция, грибковая и бактериальная, т.е. все, что является клиническим маркером ИД. Они определяют СПИД. Единой клиники нет. Часто умирают от Тbc).
3. Латентная стадия – лимфаденопатия. М.б. слабые неспецифические проявления. Есть АТ.
4. Стадия вторичных заболеваний – СПИД. Начинается клиника. Субфебрилитет, диарея, инфекции, изменения психики. CD4 достигает предельных и критических цифр.
 - **4А** ($CD4 \geq 0,35 \times 10^9 / л$) – есть клиника. Важно определение CD4.
 - **4Б** ($CD4 \geq 0,2 \times 10^9 / л$) – все заболевания характеризуются длительным, затяжным течением. Растет количество и длительность рецидивов.
 - **4В** ($CD4 < 0,2 \times 10^9 / л$) – все инфекции и онкозаболевания имеют генерализованный характер.
5. Терминальная стадия ($CD4 < 0,005 \times 10^9 / л$).

Особенности ВИЧ-инфекции/СПИД у детей

- При внутриутробном заражении – микроцефалия, дизкrania, квадратный лоб, плоская спинка носа, пучеглазие, голубые склеры, малые масса и длина при рождении, задержка психомоторного развития
- Часто лимфоидный интерстициальный пневмонит (ЛИП)
- Высокая частота тяжелых бактериальных инфекций – сепсис, пневмония, менингит, абсцессы, синусит, отит (пневмококк, стафилококк, гемофильная палочка, эшерихии, клебсиеллы, кандиды, сальмонеллы)

Дети от ВИЧ-инфицированных матерей наблюдаются 1,5 года

Могут находиться в организованном коллективе (дом ребенка, детский дом, школа-интернат) на общих основаниях

Подлежат временной изоляции до выздоровления (при наличии у них или других детей в группе на коже мокнущих язв и др. повреждений, которые не могут быть закрыты повязками)

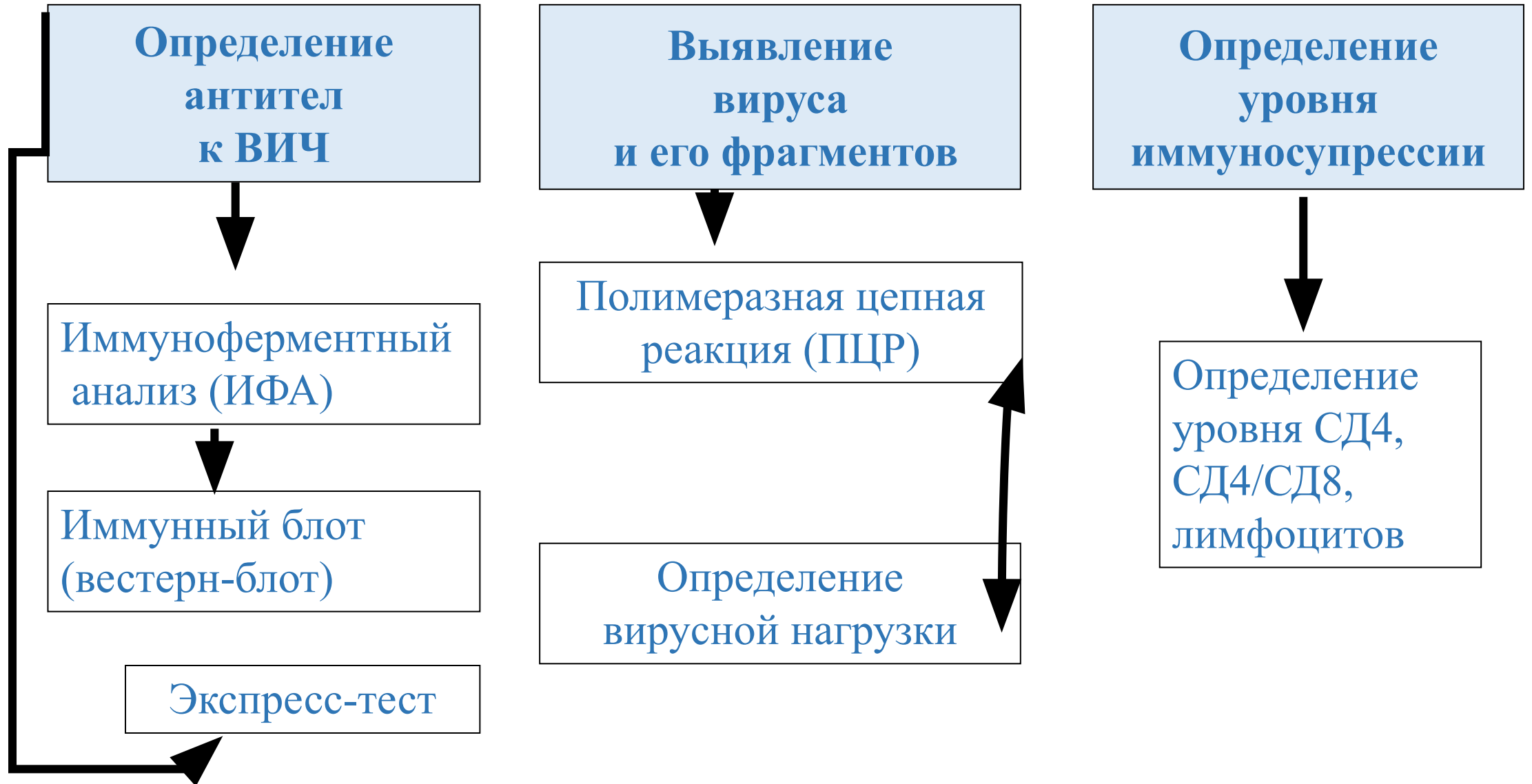
Плановые прививки проводятся в соответствии с действующим Календарем – за исключением живых вакцин (ЖПВ заменяется на ИПВ)

Детям с диагнозом СПИДа вакцинация не проводится, по эпидпоказаниям – пассивная иммунопрофилактика с использованием соответствующих иммуноглобулинов

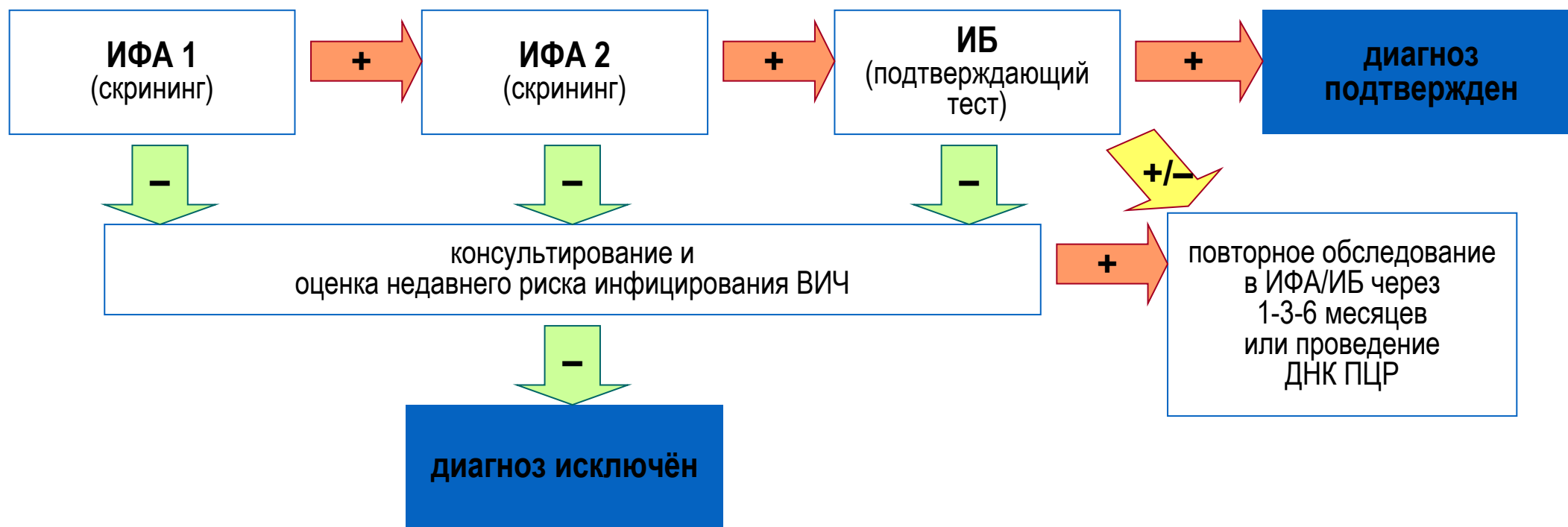
ДИАГНОСТИКА ВИЧ-инфекции/СПИД

- **Эпидемиологический анамнез** (группы риска)
- **Основные клинические критерии СПИД** (потеря массы тела, продолжительная лихорадка, диарея, лимфаденопатия, деменция)
- **Лабораторные данные: лейкопения, лимфопения,**
- **Оценку иммунного статуса:** ↓ **CD4**, ↓ **CD3**, ↑ **CD8**, ↓ **ИРИ**(соотношение **CD4/CD8**),
 - ↑ **CD16**,
 - ↑ **CD20** – поликлональная активация гуморального иммунитета, т.к. **CD4** регуляторная клетка;
 - ↑ **Ig A, E, G** (но нет защитных функций);
 - ↑ **ЦИК** (выводят **АТ**);
 - НСТ-тест** – м.б. активация
 - ↓ **интерферонов**
- □ **Резкое угнетение клеточного звена и активация гуморального**
- **Выявление специфических маркеров ВИЧ (p24, gp41, gp120, gp160) в ИФА. иммуноблотинге. РНК (вирусная нагрузка) в ПЦР**

Методы лабораторной диагностики



Диагностический алгоритм обследования на ВИЧ-инфекцию



ЧТО ЖЕ МЫ ОПРЕДЕЛЯЕМ ЛАБОРАТОРНО?

ДИНАМИКА МАРКЕРОВ ВИЧ В КРОВИ:

- 1 месяц - активация репликативного процесса, резкое увеличение вирусной нагрузки (содержание РНК ВИЧ в плазме)

затем вследствие диссеминации вируса и массового инфицирования клеток-мишеней в крови и ЛУ-определение провирусной ДНК.

Первостепенную диагностическую ценность имеет выявления ДНК провируса, интегрированной в геном клетки-мишени.

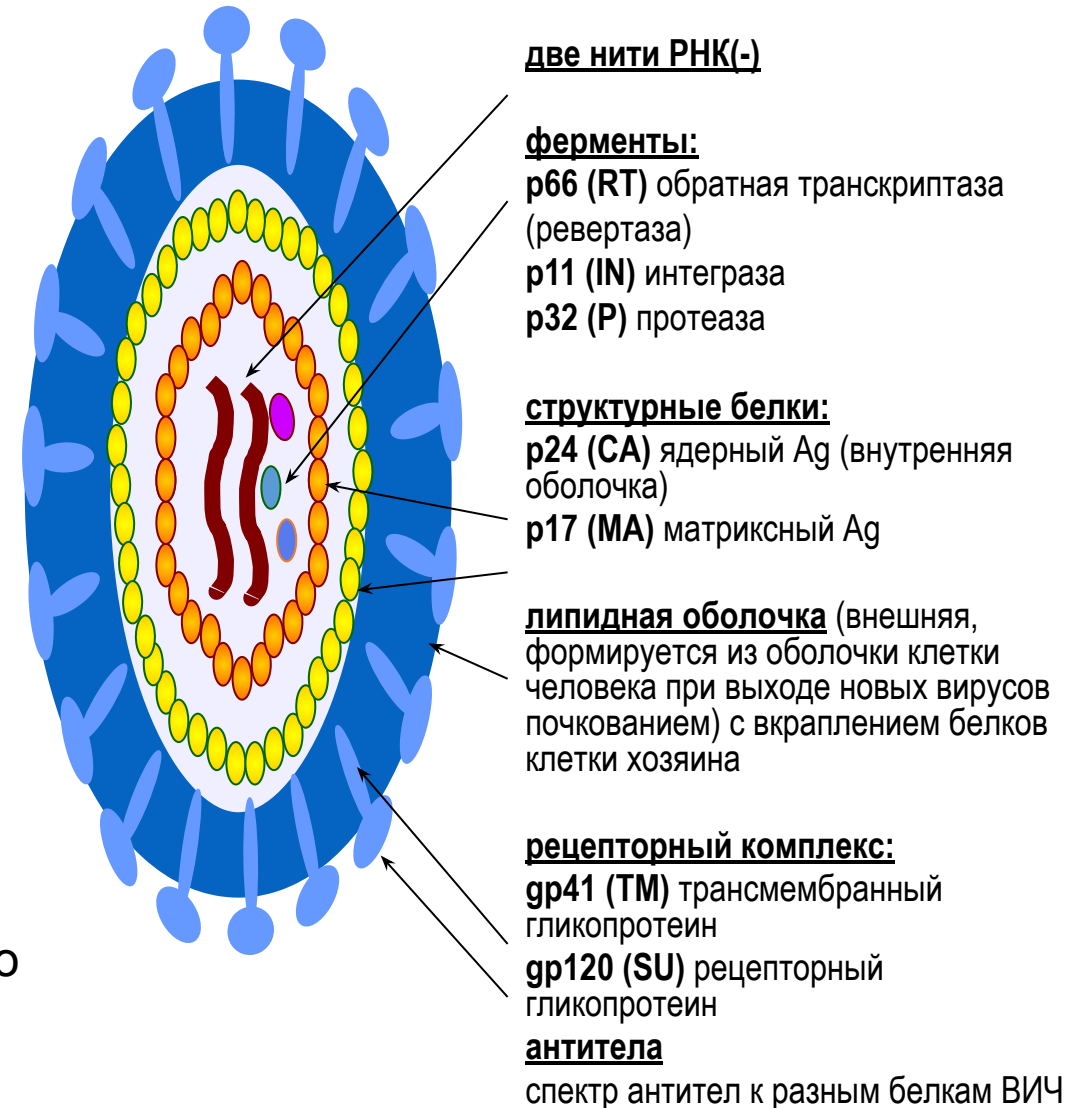
В стадии инкубации не происходит образования специфических АТ к ВИЧ в количестве, достаточном для определения лабораторно.

В течение короткого времени в крови обнаруживается белк Nef, и белок p24.

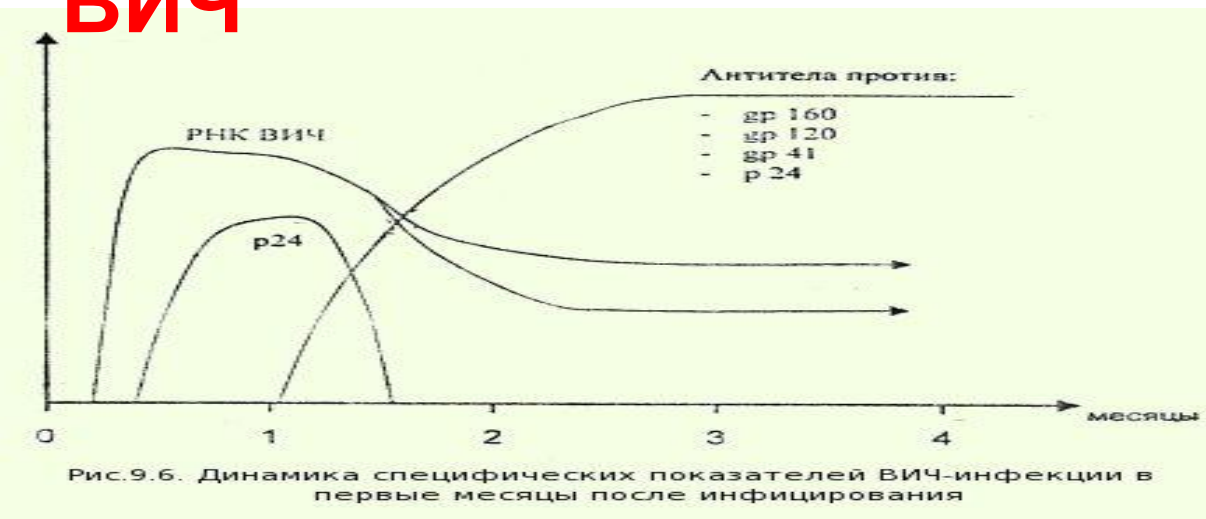
Антиген p24 может быть выявлен через **1-2 нед** после заражения, определяться **до 8-й нед**, затем содержание резко снижается.

Далее в клиническом течении ВИЧ-инфекции отмечается второй подъем содержания в крови **белка p24. - в период формирования СПИД.**

Исчезновение в крови свободных (не связанных АТ)



Тестирование на антитела к ВИЧ



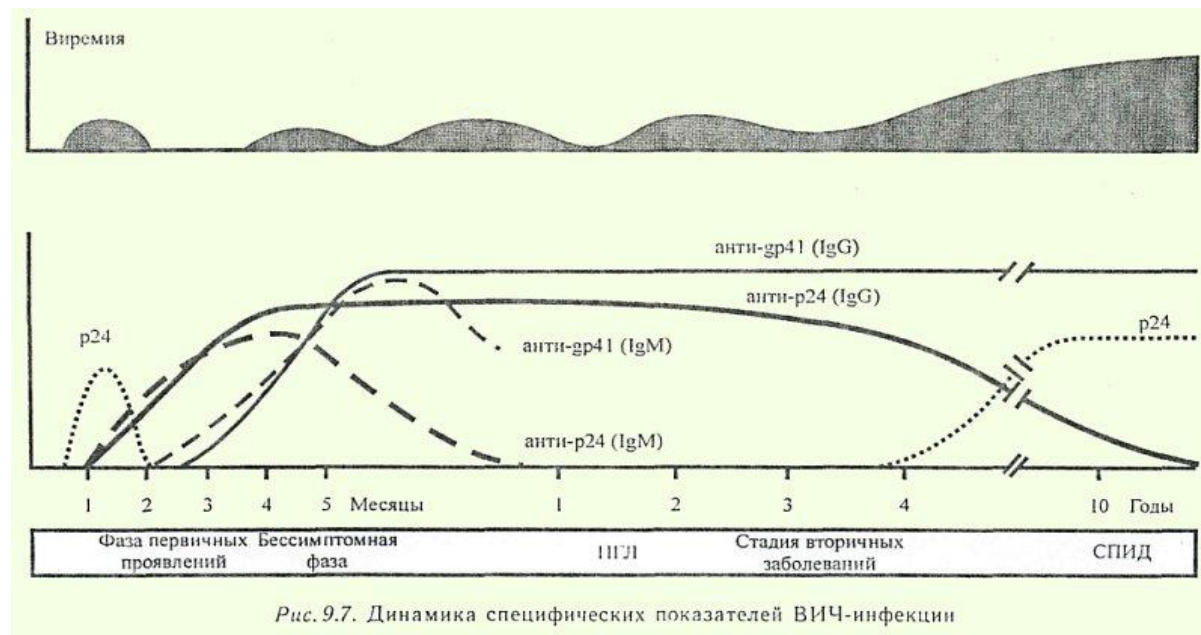
Виремия и антигенемия - образование специфических IgM (анти-p24, анти-gp41, анти-gp120, анти-gp160).

Свободные АТ - IgM и IgG к белку p24 появляются, со 2-й нед, их содержание повышается в течение 2-4 нед, достигая уровня, на котором сохраняется в течение месяцев (IgM) и лет (IgG) (рис. 9.7).

Появление полной сероконверсии, когда в ПК регистрируется высокий уровень специфических IgG к структурным белкам ВИЧ p24, gp41, gp120, gp160, существенно облегчает диагностику ВИЧ-инфекции.

АТ к ВИЧ появляются у 90-95% инфицированных в течение 3 мес. после заражения, у 5-9% - в период от 3 до 6 мес. от момента заражения и у 0,5-1% - в более поздние сроки.

основным лабораторным диагностическим показателем до настоящего времени является выявление специфических АТ методом ИФА и иммуноблотинга.



Основные этапы первичной лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции:

- Скрининговый
- Референтный
- Экспертный

положительным считается результат при наличии АТ хотя бы к одному из белков gp41, gp120, gp160 в сочетании с АТ к другим специфическим белкам ВИЧ-1 или без них.

положительные реакции только с белками gag и/или pol могут в случае ранней фазы сероконверсии, указывать на инфекцию, вызванную ВИЧ-2, или неспецифическую реакцию.

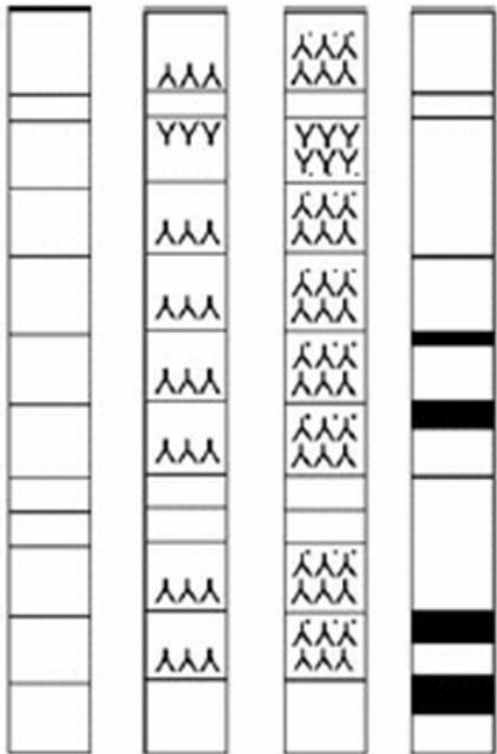
В случае получения сомнительного результата возможно использование различных методических приемов, позволяющих уточнить факт ВИЧ-инфекции.



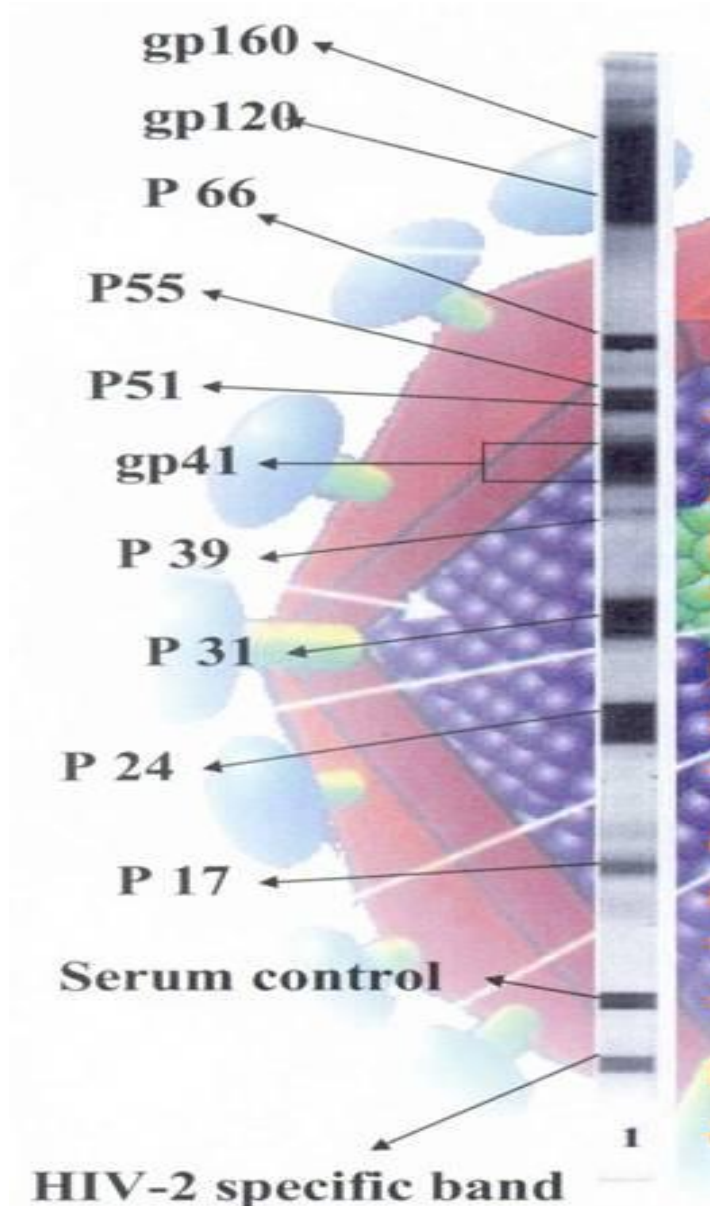
Рис.9.8. Схема первичной лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции

Иммуноблот (western blot): принцип метода

Блот - (Blot – «пятно») - иммунохимический анализ и идентификация фрагментов ДНК, РНК, белков, полипептидов



1. ЭФ разделение белков ВИЧ-1 (стандартный реагент) по их молекулярной массе
2. Инкубация с добавлением исследуемой сыворотки – **специфическое соединение белков ВИЧ с соответствующими отдельными антителами к ВИЧ из добавленной сыворотки**
3. Инкубация с добавлением меченных ферментом антител к человеческим Ig
4. Детекция окрашенных полос



В положительном контроле и исследуемом образце присутствуют полосы:

gag	p17, p24, p55 (оболочка)
pol	p31 (эндонуклеаза), p51, p65 (обратная транскриптаза)
env	gp 41 (трансмембранный белок)
	gp120, gp 160 (поверхностные структуры)

ВОЗ рекомендует следующую оценку результатов исследований, проведенных методом ИБ:

Положительный результат — обнаружение в сыворотке антител к двум вирусным белкам из группы env с наличием или отсутствием белков — продуктов других структурных генов (gag, pol);

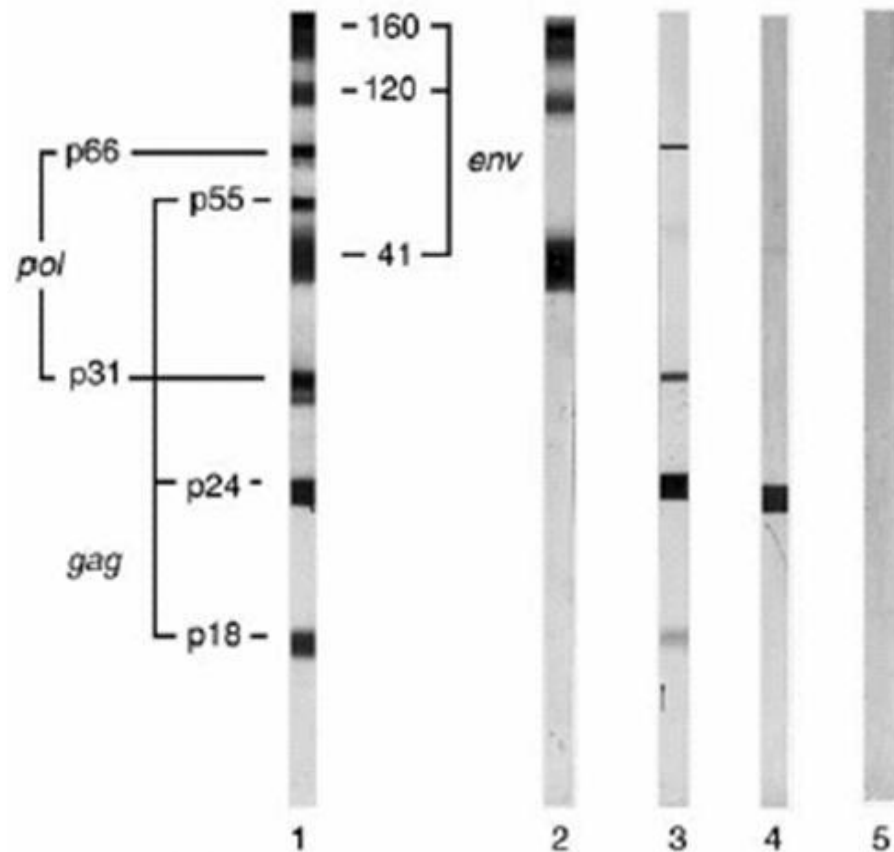
Отрицательный результат — отсутствие антитела к вируссpezifическим белкам;

Неопределенный результат — обнаружение в сыворотке антител к белкам из групп gag, pol.

Иммуноблот: трактовка результатов

Критерии положительного ИБ :

- CDC/APHL: сочетание 2 полос, соответствующих любым 2 из 3 антигенов ВИЧ – p24, gp41, gp120/gp160 (максимально чувствительный вариант)
- ВОЗ: сочетание 2 полос, соответствующих gp41 и gp120/gp160



1. Положительный ИБ к ВИЧ-1
2. Отрицательный ИБ (у здорового человека, иммунизированного белками внешней оболочки ВИЧ-1)
3. Сомнительный ИБ (у инфицированного ВИЧ-2)
4. Сомнительный ИБ (наличие антител, перекрестно реагирующих с p24 Ag)
5. Отрицательный ИБ

Критерии позитивности

	(+)	(+/-)	(-)
ВОЗ	gp41+gp120 gp41+gp160 gp120+gp160	полосы к другим АГ	отсутствие полос
Рос. центр по профилактике и борьбе со СПИД	gp41 gp120 gp160 или сочетание	полосы к другим АГ	отсутствие полос

(+/-)

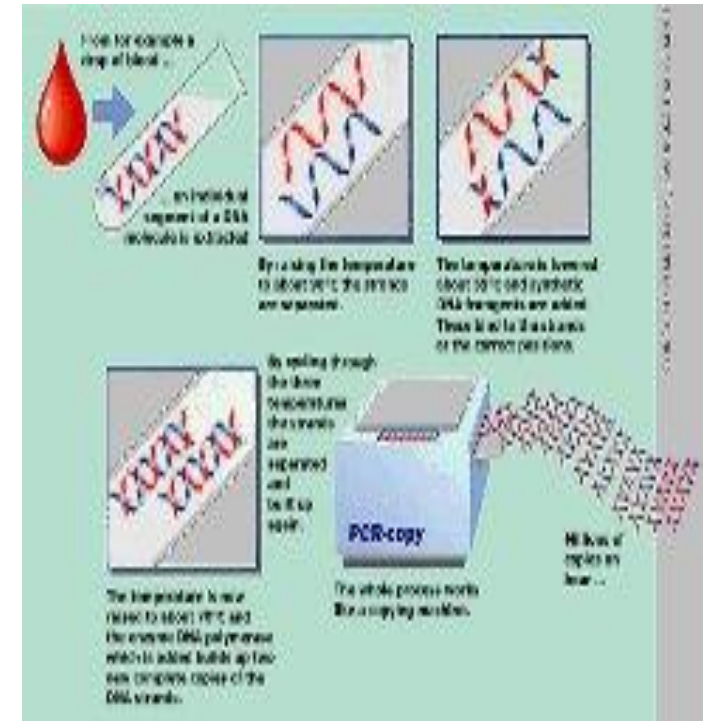
- Если присутствуют поверхностные белки – повторное исследование через 2 недели
- Если сердцевинные – через 3 месяца в течение 6-12 месяцев

ПЦР на РНК и ДНК ВИЧ

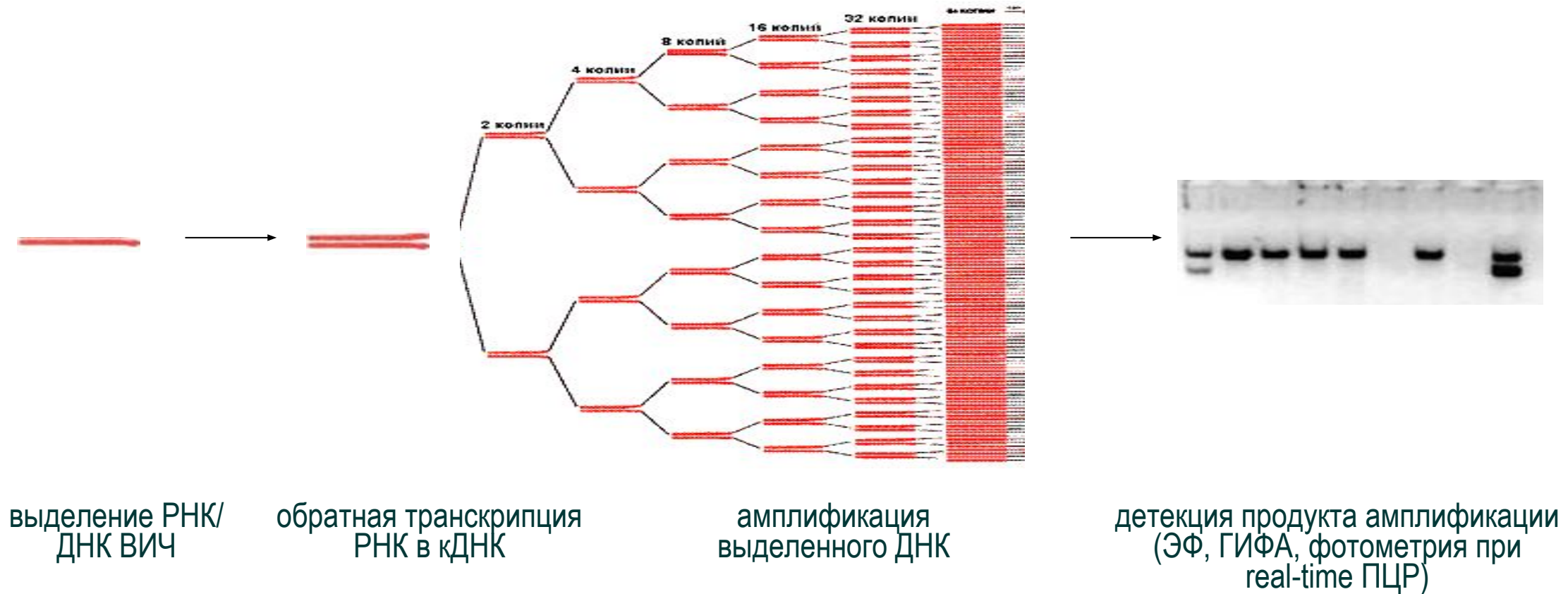
наиболее эффективных методов прямого выявления ВИЧ считают метод полимеразной цепной реакции

•Преимущества:

- Позволяет выявить сам вирус
- выявление ДНК/РНК вируса позволяет уменьшить продолжительность «серологического окна» в среднем на 11 дней
- оптимальным решением для расшифровки сомнительных результатов ИБ
- Можно использовать в диагностике у детей младше 18 месяцев
- Позволяет оценить вирусную нагрузку
- Используется для оценки эффективности терапии



ПЦР: принцип метода



ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

- Врожденные иммунодефициты
- Вторичная иммунная недостаточность после тяжелых воспалительных и онкогематологических заболеваний, кровотечений, радиации, отравлений химическими веществами, лекарствами
- Инфекционный мононуклеоз
- ОРВИ
- Дифтерия зева
- Лимфаденит
- Идиопатическая форма саркомы Капоши

ЛЕЧЕНИЕ

Высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ)

- 1-я группа - нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)

азидотимидин (AZT, зидовудин) , ламивудин, диданозин, ставудин

- 2-я группа – ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)

невирапин (вирамун), ифавиренц

- 3-я группа – ингибиторы протеазы (ИП)

индинавир (криксиван), саквинавир (фортовазе), лопинавир/ритонавир (калетра)

Рекомендованные комбинации

1. 2 препарата НИОТ + 1 препарат ИП
2. 2 препарата НИОТ + 1 препарат ННИОТ
3. 3 препарата НИОТ

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ НАЧАЛА ВААРТ

1. CD4<200 клеток/мкл
2. Вирусная нагрузка (количество ДНК-копий вируса) >55000/мл
3. Количество лимфоцитов <1200 кл/мкл
4. Развернутые III и IV клинические стадии ВИЧ-инфекции

ЛЕЧЕНИЕ ВИЧ-инфекции/СПИД

- **Иммунокоррекция** – интерлейкин-2 (ронколейкин), тактивин, тималин, интерфероны, имунофан, спленин, специфические (моноклональные) антитела, пересадка вилочковой железы и костного мозга
- **Лечение оппортунистических инфекций** (протозойные – бактрим, пириметамин-сульфаметоксазол, метронидазол, пентамедин; микозы – амфотерицин В, кетоконазол, флюконазол; герпетическая инфекция – ацикловир, CMV-инфекция – ганцикловир (цимевен), фоскарнет; бактериальные – антибиотики – макролиды, фторхинолоны, карбапенемы, цефалоспорины, аминогликозиды)
- **Противоопухолевые средства**
- **Патогенетическая и симптоматическая терапия**

Профилактика

- образ жизни (половые контакты, инвазивные манипуляции)
- рассматривать каждого пациента, как потенциально инфицированного
- поиск и разработка вакцин
- осведомленность, пропаганда, просвещение