



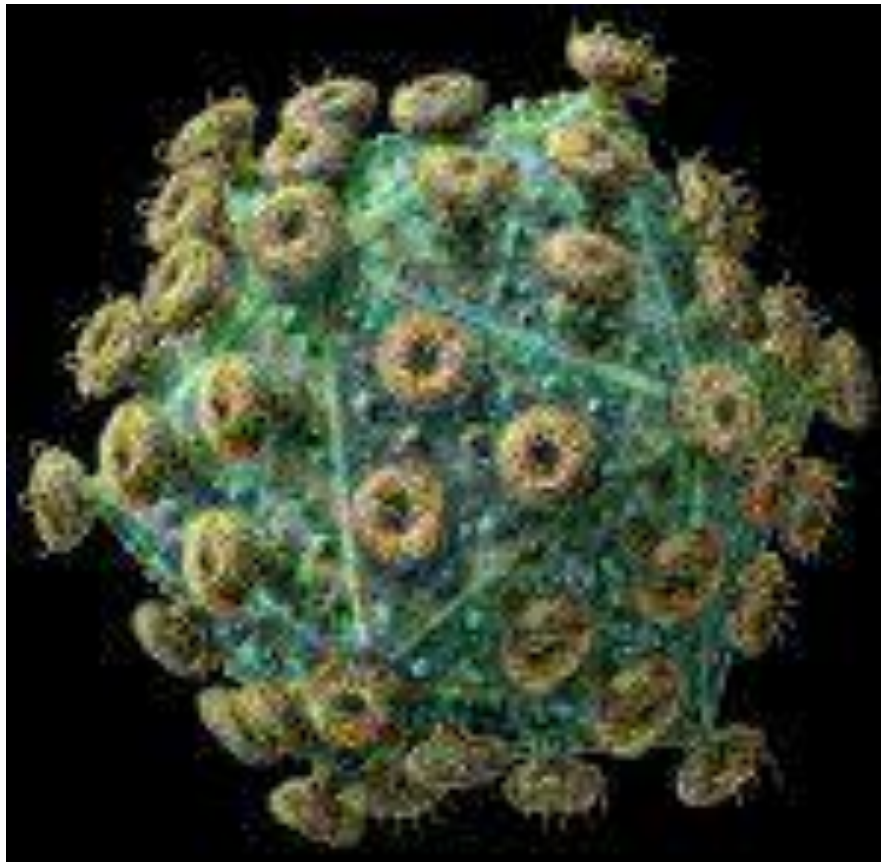
Лекцию читает:



**Заведующий кафедрой
микробиологии,
вирусологии и
иммунологии
профессор,
доктор медицинских
наук**

**Минухин
Валерий
Владимирович**

РЕТРОВИРУСЫ. ВИРУС ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА.



План лекции:

- 1. Краткий исторический очерк.
- 2. Классификация представителей семейства **RETROVIRIDAE** .
- 3. Биологические свойства ретровирусов – возбудителей ВИЧ-инфекции.
- 4. Пути инфицирования, патогенез и клинические проявления.
- 5. Лабораторная диагностика.
- 6. Лечение и профилактика ВИЧ-инфекции.

Терминология:

- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека. Вызывает ВИЧ-инфекцию.
- СПИД (синдром приобретенного иммунодефицита) - является терминальной стадией ВИЧ-инфекции.

Исторический очерк

- **05.06.1981 г. — сообщение Центров по контролю и профилактике болезней США о 5 случаях пневмоцистной пневмонии и 28 случаях саркомы Капоши.**
- **Все заболевшие — мужчины, практиковавшие гомосексуальные сношения, страдали гемофилией и употребляли героин.**

1983 год — французские ученые под руководством Люка Монтанье в Институте Пастера из л/у больного мужчины выделили ретровирус, который был назван вирусом, ассоциированным с лимфоаденопатией.

Франсуаза
Барре-Синусси



Люк Монтанье



1984 г. — американские ученые во главе с Робертом К. Галло из крови больных выделили возбудитель заболевания и назвали его «Т-лимфотропный вирус человека, тип 3» (англ. Human T lymphotropic virus type 3, HTLV-3).

- 1985 г. — изучены основные пути передачи ВИЧ, разработан первый тест на ВИЧ.**
- 1985 год — регистрация первого случая ВИЧ/СПИДа в СССР у иностранного гражданина.**

1986 год — вирус назван «вирус иммунодефицита человека», ВИЧ (англ. Human immunodeficiency virus, HIV).

- 1987 г. — учреждена Глобальная программа ВОЗ по СПИДу. Разработан зидовудин — первый препарат для лечения СПИДа.**
- 1988 г. — 1 декабря объявлен ООН Всемирным днем борьбы со СПИДом.**
- 1988 г. - в СССР произошёл первый случай массового заражения людей СПИДом.**
- 1990 г. — в США разработан новый противовирусный препарат диданозин (видекс).**
- 2008 г. — опубликованы данные о том, что вирус происходит из Конго и попал в человеческую популяцию от обезьян в начале двадцатого века.**

Уровень заболеваемости:

- В мире (в 2011 г.):
 - 34 млн. человек ВИЧ-инфицированных;
 - 30 млн. человек, умерших от СПИДа начиная с 1981 г.;
 - 7 000 человек инфицируется и 6 000 больных умирает ежедневно.
- В течение 2011: 2,7 млн. было инфицировано и 1,8 млн. умерло.
- В Украине (в 2011 г.):
 - 185 000 человек ВИЧ-инфицированных
 - 40 000 больных СПИДОм
 - 28 000 больных умерло с 1987 г.

КЛАССИФИКАЦИЯ И МОРФОЛОГИЯ ВИРУСОВ

ВИРУСЫ С ОБОЛОЧКОЙ

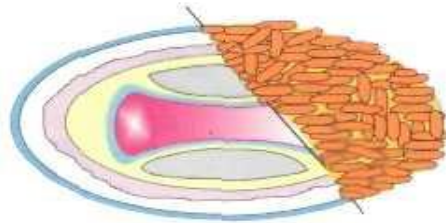
ДНК - ДВУНИТЕВЫЕ ВИРУСЫ



Herpesviridae



Hepadnaviridae



Poxviridae

ВИРУСЫ БЕЗ ОБОЛОЧКИ

ДНК - ДВУНИТЕВЫЕ ВИРУСЫ



Adenoviridae



Papillomaviridae

ДНК - ОДНОНИТЕВЫЕ ВИРУСЫ



Parvoviridae

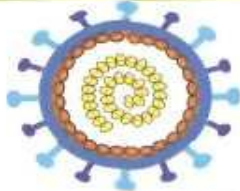


Circinoviridae

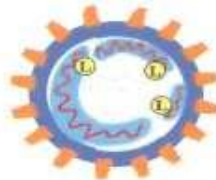
РНК - ОДНОНИТЕВЫЕ ВИРУСЫ



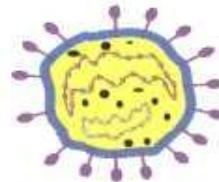
Coronaviridae



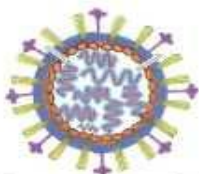
Paramyxoviridae



Bunyaviridae



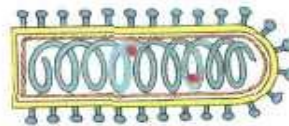
Arenaviridae



Orthomyxoviridae



Retroviridae



Rhabdoviridae



Togaviridae



Flaviviridae



Filoviridae

РНК - ДВУНИТЕВЫЕ ВИРУСЫ



Reoviridae

РНК - ОДНОНИТЕВЫЕ ВИРУСЫ



Picornaviridae



Caliciviridae

Семейство Retroviridae

содержит:

- **1. 7 родов.**
- **2. Около 150 видов РНК-содержащих вирусов.**
- **3. Обратную транскриптазу – уникальный фермент, при помощи которого на матрице вирусной РНК синтезируется провирусная ДНК.**

Классификация семейства *RETROVIRIDAE*

Род	Примеры вирусов
Alpharetrovirus	Вирус саркомы Рауса
Betaretrovirus	вирус рака молочных желез мышей
Gammaretrovirus	вирус лейкемии и саркомы мышей, кошек, приматов
Deltaretrovirus	Т-лимфотропные вирусы человека HTLV-1, HTLV-2, HTLV-5
Epsilonretrovirus	вирус саркомы кожи
Lentivirus	вирусы иммунодефицита человека HIV-1, HIV-2, вирус Висна /Меди
Spumavirus	пенящие вирусы человека и обезьян

ВИРУС ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА

- **Вич-1**
- **Вич-2**

Таксономическое положение

- 1. Семейство - ретровирусов.
- 2. 2 типа вируса – ВИЧ-1 и ВИЧ-2, имеющие отличия в геноме и в антигенном строении.

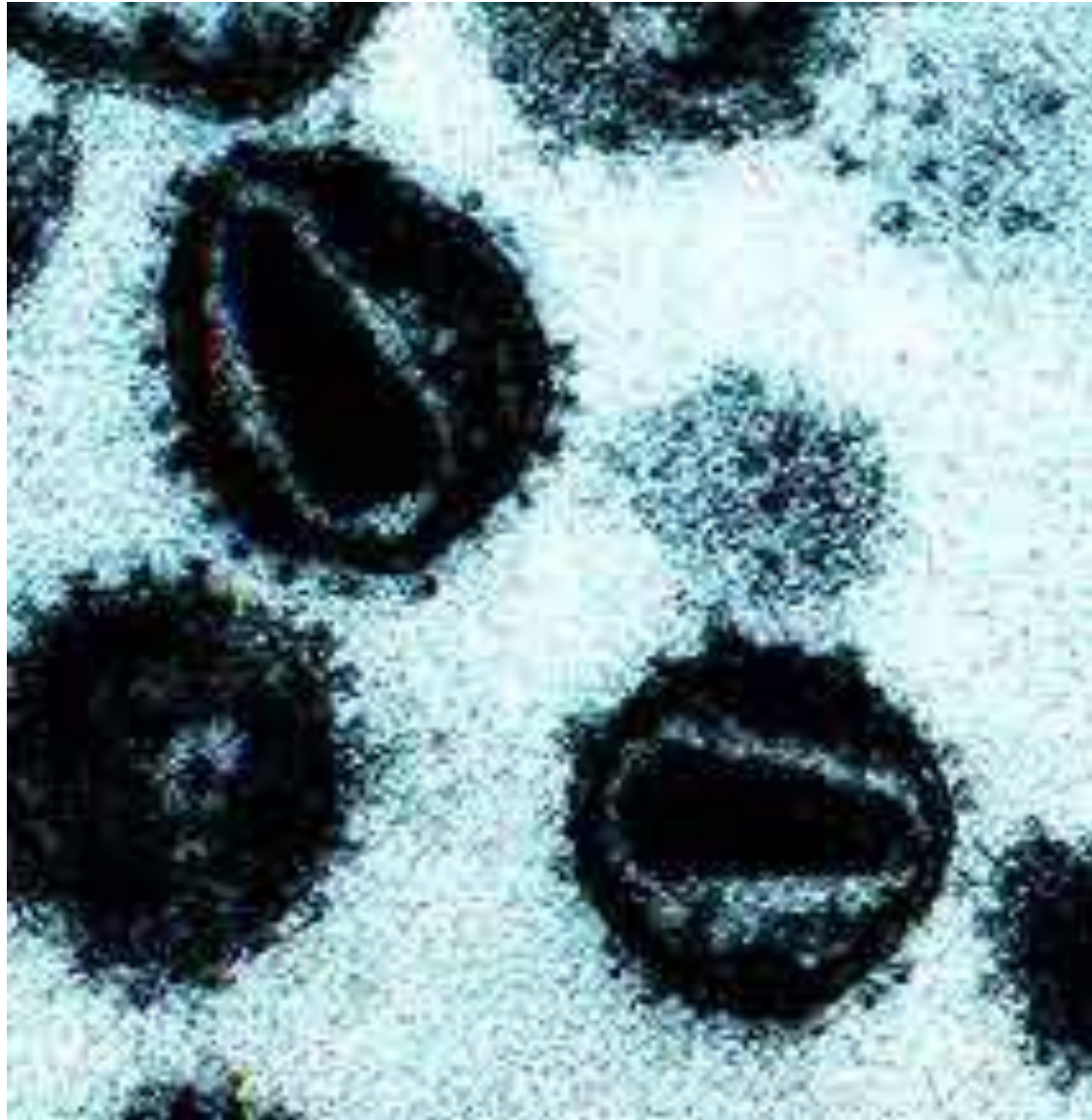
Структура

- 1. Вирион – сферический.
- 2. Диаметр вириона – около 100 нм.
- 3. Имеет двухслойную внешнюю гликолипидную оболочку с 72 выступами.
- 4. Выступы образованы (у ВИЧ-1) гликопротеинами gp120 и gp41.
- 5. Связи этих гликопротеинов между собой непрочные – могут свободно циркулировать в крови человека.

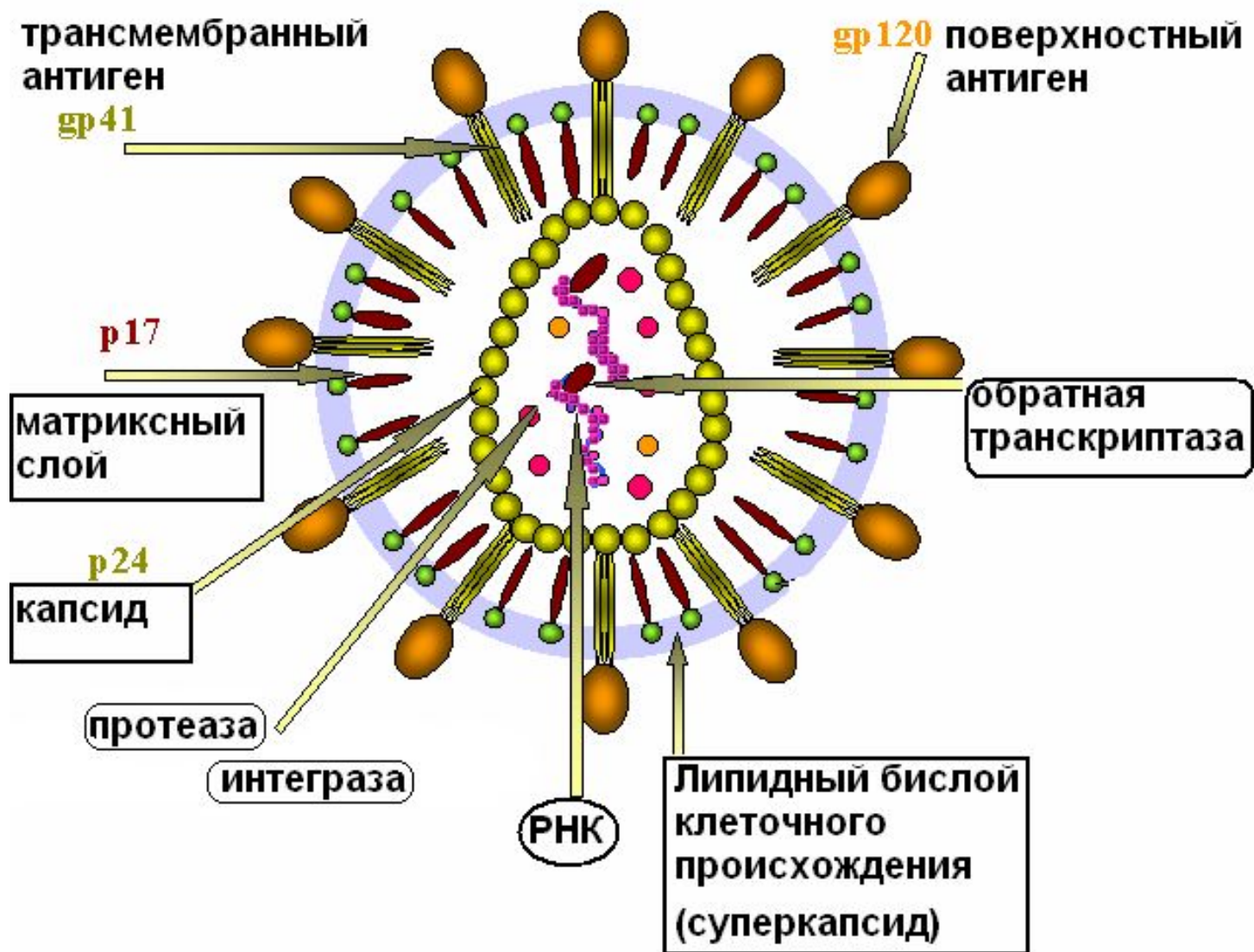
- Оболочка вируса состоит из двуслойной липидной мембраны, в которую встроены ряд белков:
- **gp41**— трансмембранный гликопротеин, ТМ (от англ. *Transmembrane glycoprotein*),
- **gp120**— поверхностный гликопротеин SU (от англ. - *Surface glycoprotein*).

- Внутри «ядра» вируса, состоящего из матричного белка p17 и капсидного белка p24, находятся две одноцепочечные молекулы геномной РНК и ряд ферментов:
- Обратная транскриптаза RT (от англ. *Reverse transcriptase*);
- Интеграза IN (от англ. *Integrase*);
- Протеаза PR, (от англ. *Protease*).

Электронная микрофотография ВИЧ



Структура частицы ВИЧ



Резистентность ВИЧ 1/2

- 1. При температуре +23-27 град.С – в составе биологической жидкости сохраняется 14-15 сут.
- 2. При +36-37 град.С – 11 сут.
- 3. При +56 град.С в течение 30 мин. – инфекционная активность снижается в 100 раз.
- 4. При 80-100 град.С – инактивируется за 1-2 мин.

- Разрушается всеми известными дезинфектантами. **Наиболее активны:**
- * 6% р-р перекиси водорода;
- * 2% р-р глютаральдегида.
- **УСТОЙЧИВ К:**
- УФ-излучению, ионизирующему излучению, замораживанию при - 70 град.С.
- В крови для переливания сохраняется годами, в сыворотке крови или плазме крови – до 10 сут.

ПАТОГЕНЕЗ ИНФЕКЦИИ:

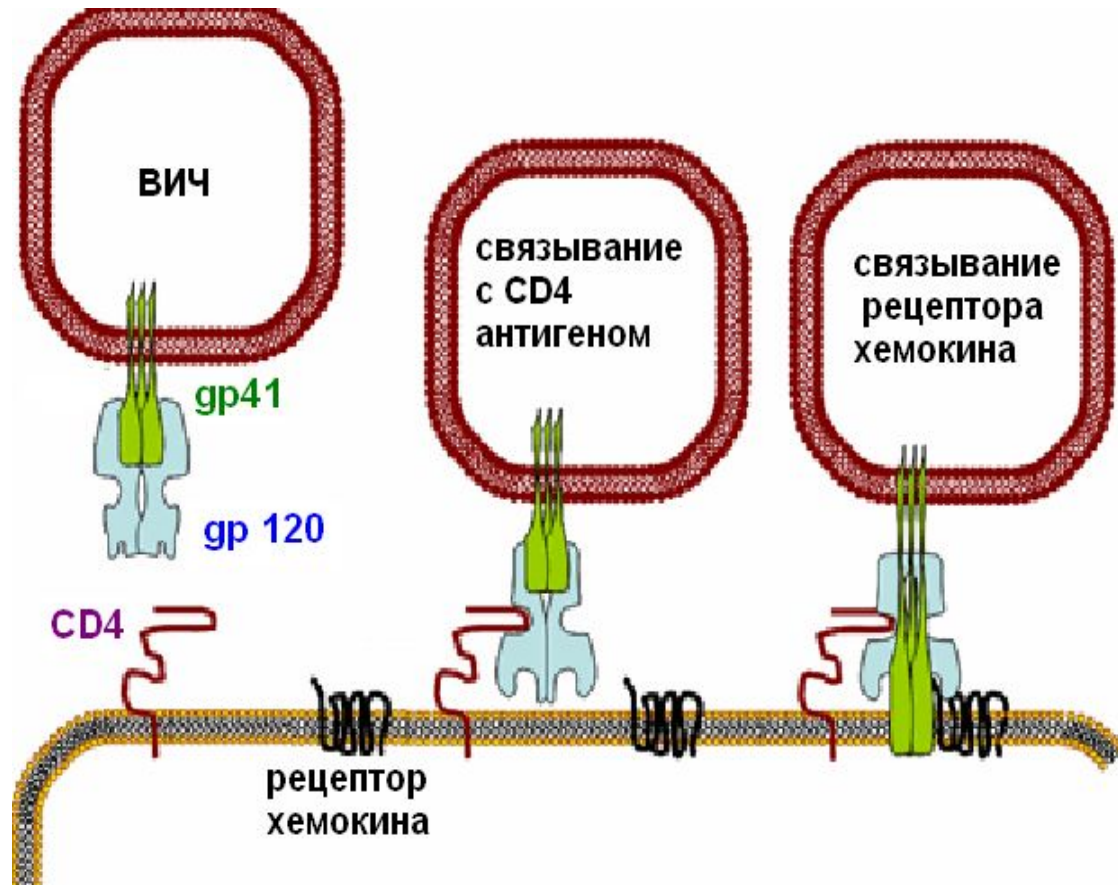
Пути инфицирования

Пути передачи	Вероятность заражения при однократном воздействии, %	Вклад в распространение эпидемии, %
1. Половой	0,1 - 1,0	70 - 80
2. Парентеральный:		
Переливание крови	> 90	3 - 5
Через загрязнённые медицинские и др. инструменты	0,5 - 1,0	5 - 10
Ранения медперсонала загрязнёнными инструментами	< 0,5	< 0,01
3. Перинатальный (беременность, роды)	30	5 - 10

Прикрепления ВИЧ к CD4+ клетке. Антиген gp120 связывается с антигеном CD4

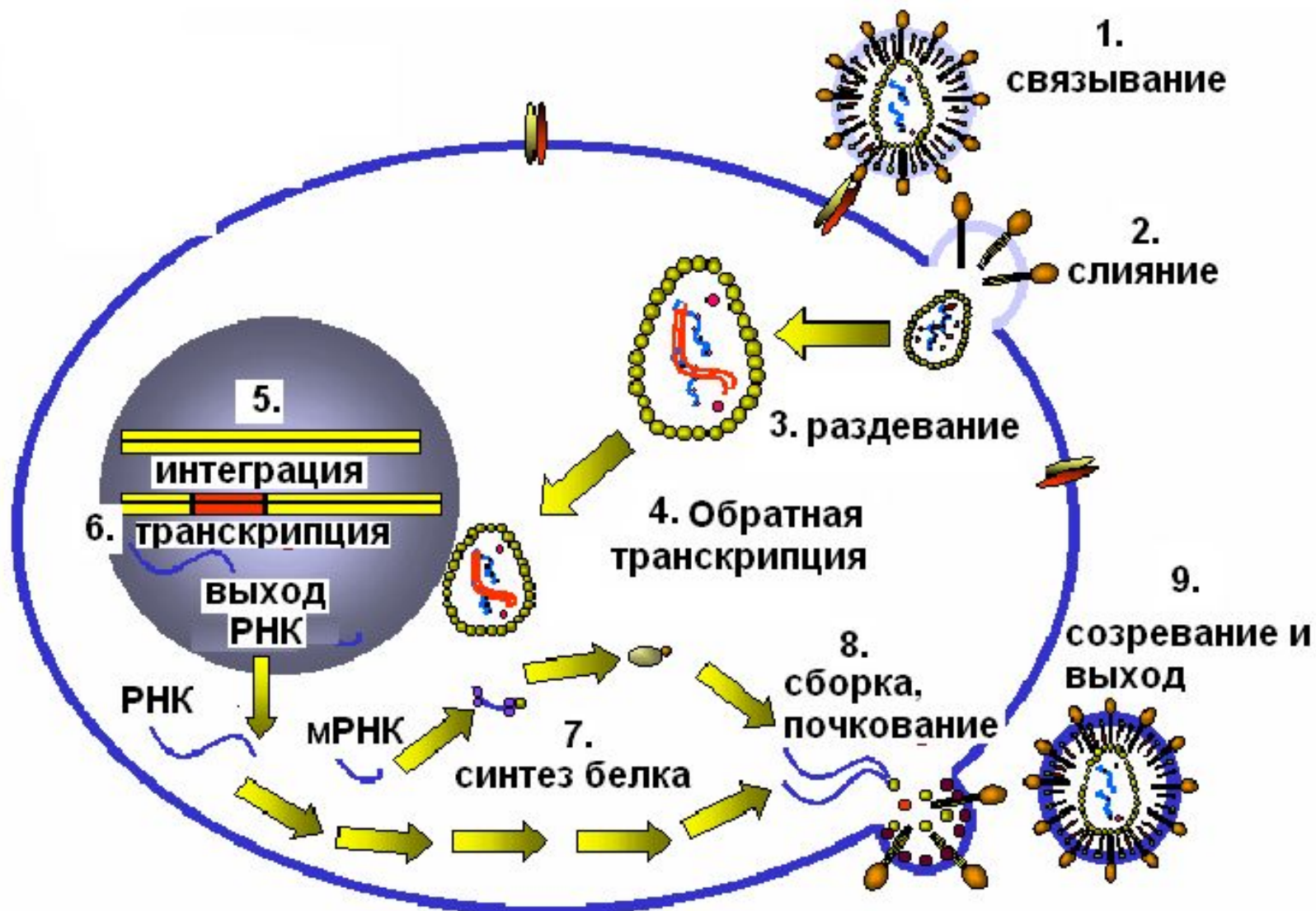
Клетки мишени (CD4+ клетки):

- Т-хелперы – 7000 мол./клетку
- Моноциты – до 200 м/кл.
- Макрофаги – до 200 м/кл.
- естественные киллеры
- дендритные клетки
- В-лимфоциты памяти
- нейроглия
- астроциты



- **Оболочечный белок gp120 ВИЧ-1 связывается с CD4, а также хемокиновыми рецепторами, и начинается сложный биологический процесс взаимодействия вируса с клеткой, заканчивающийся синтезом нового поколения вирионов.**

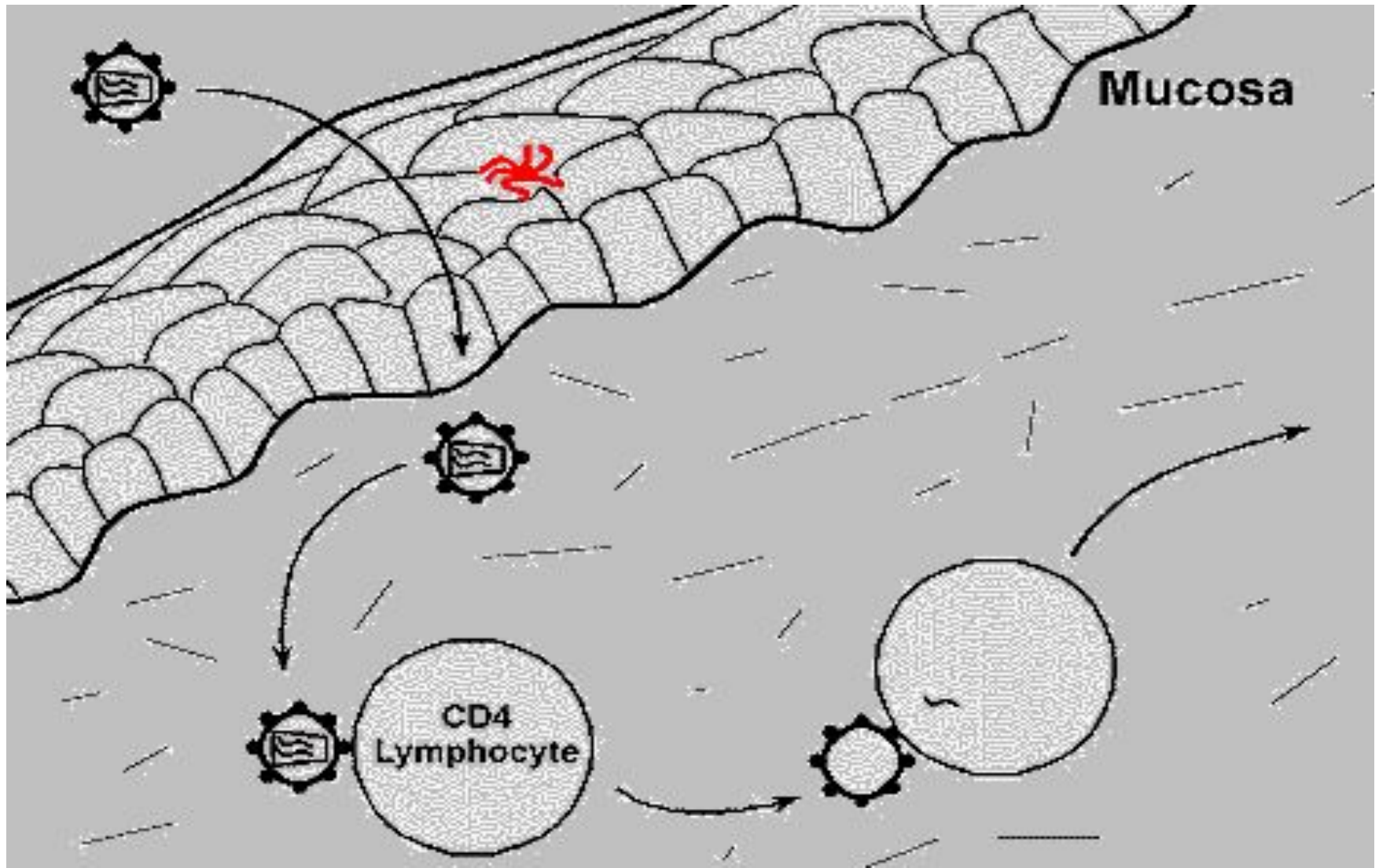
Стадии взаимодействия ВИЧ с клеткой



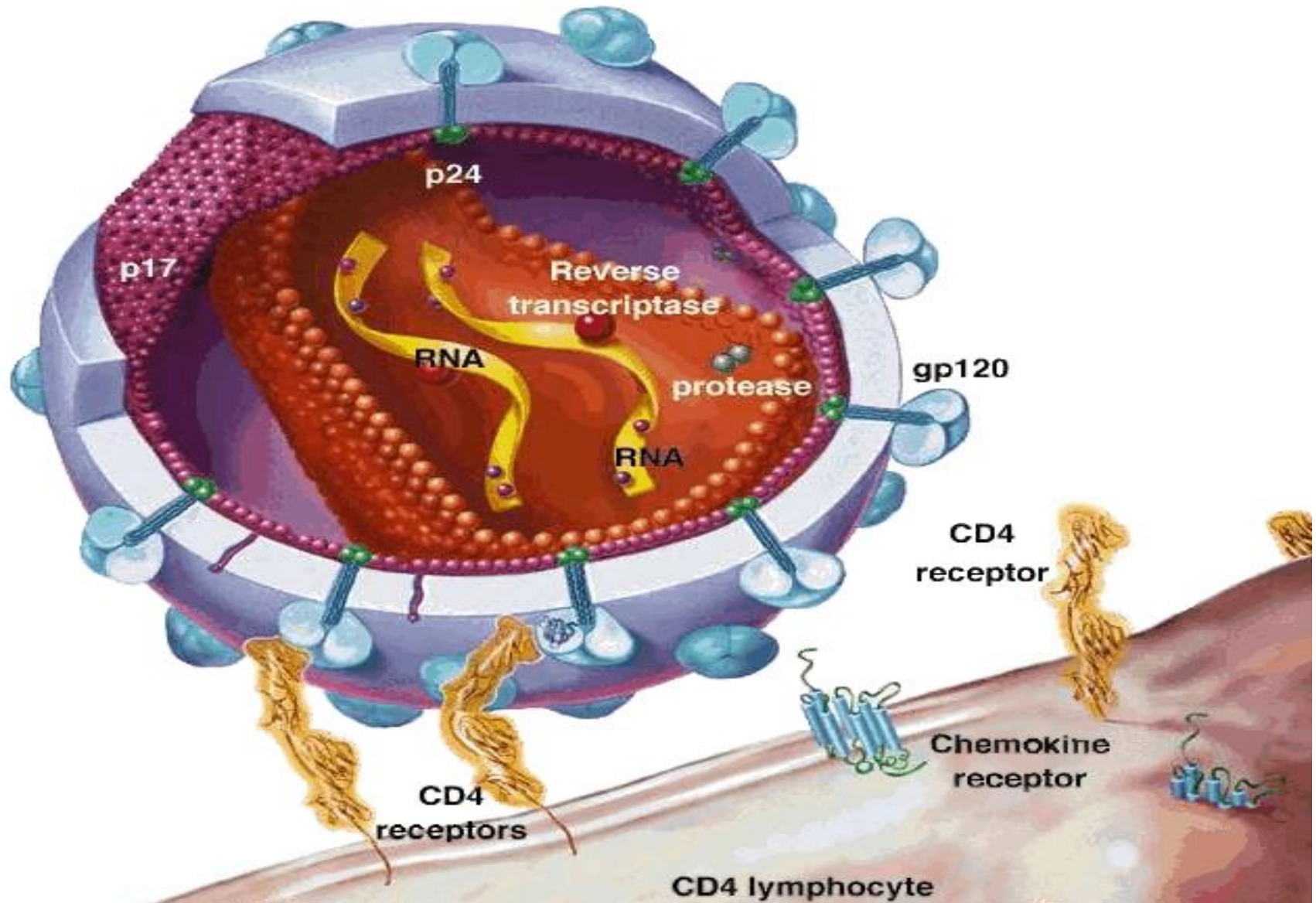
Полный цикл транскрибирования:

- * *in vitro* – 1-2 суток;
- * за это время
образуется 1 млн.
вирусных частиц.

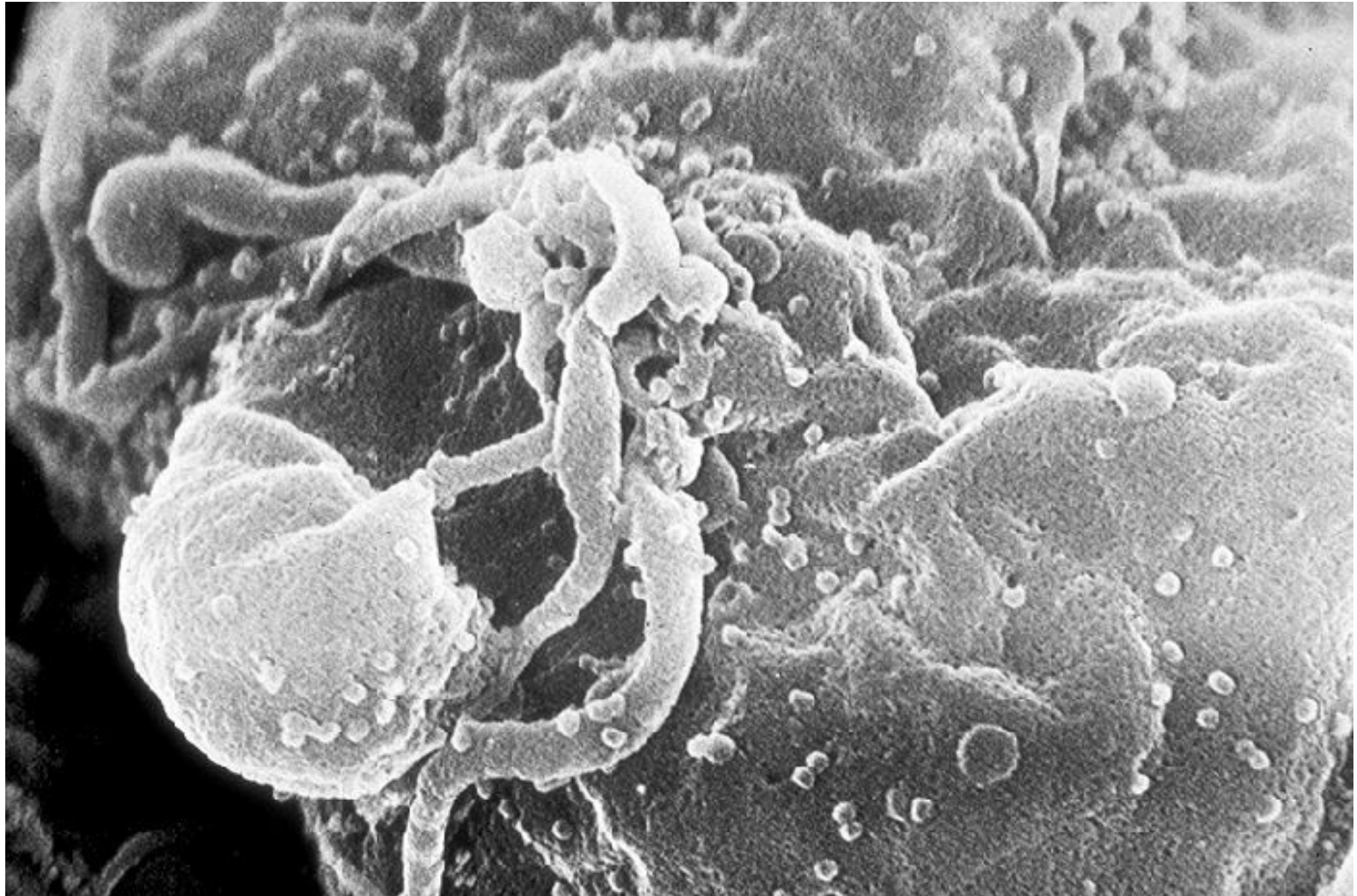
- ВИЧ проникает через эпителиальный барьер путем трансцитоза через М клетки.
- ВИЧ захватывается антигенпредставляющими Т-клетками-хелперами.
- После локального размножения в течение нескольких дней ВИЧ быстро распространяется в другие ткани.



Инфицирование происходит, когда вирус проникает в кровь или ткань и взаимодействует с чувствительными клетками



Почкование ВИЧ из культуры лимфоцитов (сканирующая микроскопия)



- КЛЕТКИ
ИНФИЦИРОВАННОГО
ЧЕЛОВЕКА (Т-хелперы,
моноциты/макрофаги) после
почкования вируса ВИЧ $\frac{1}{2}$ не
погибают.
- Формируется хроническая
инфекция!!!!

Клинические стадии (КС) ВИЧ-инфекции:

1. **КС-1.** Острая бессимптомная ВИЧ-инфекция. Персистирующая лимфоаденопатия.
2. **КС-2.** Умеренная немотивированная потеря веса на 10%. Рецидивирующие бактериальные и грибковые инфекции.
3. **КС-3.** Потеря веса более чем на 10%. Туберкулез, кандидоз ротовой полости, язвенный гингивит и др.
4. **КС-4.** ВИЧ-кахексия. Терминальная стадия – СПИД.

Возбудители СПИД-ассоциированных инфекций

Бактерии: Грибы:

Salmonella spp.

Candida albicans

Mycobacterium avium complex

Cryptococcus neoformans

Histoplasma capsulatum

Mycobacterium tuberculosis

Coccidioides immitis

Простейшие:

Вирусы:

Toxoplasma gondii

Herpes simplex

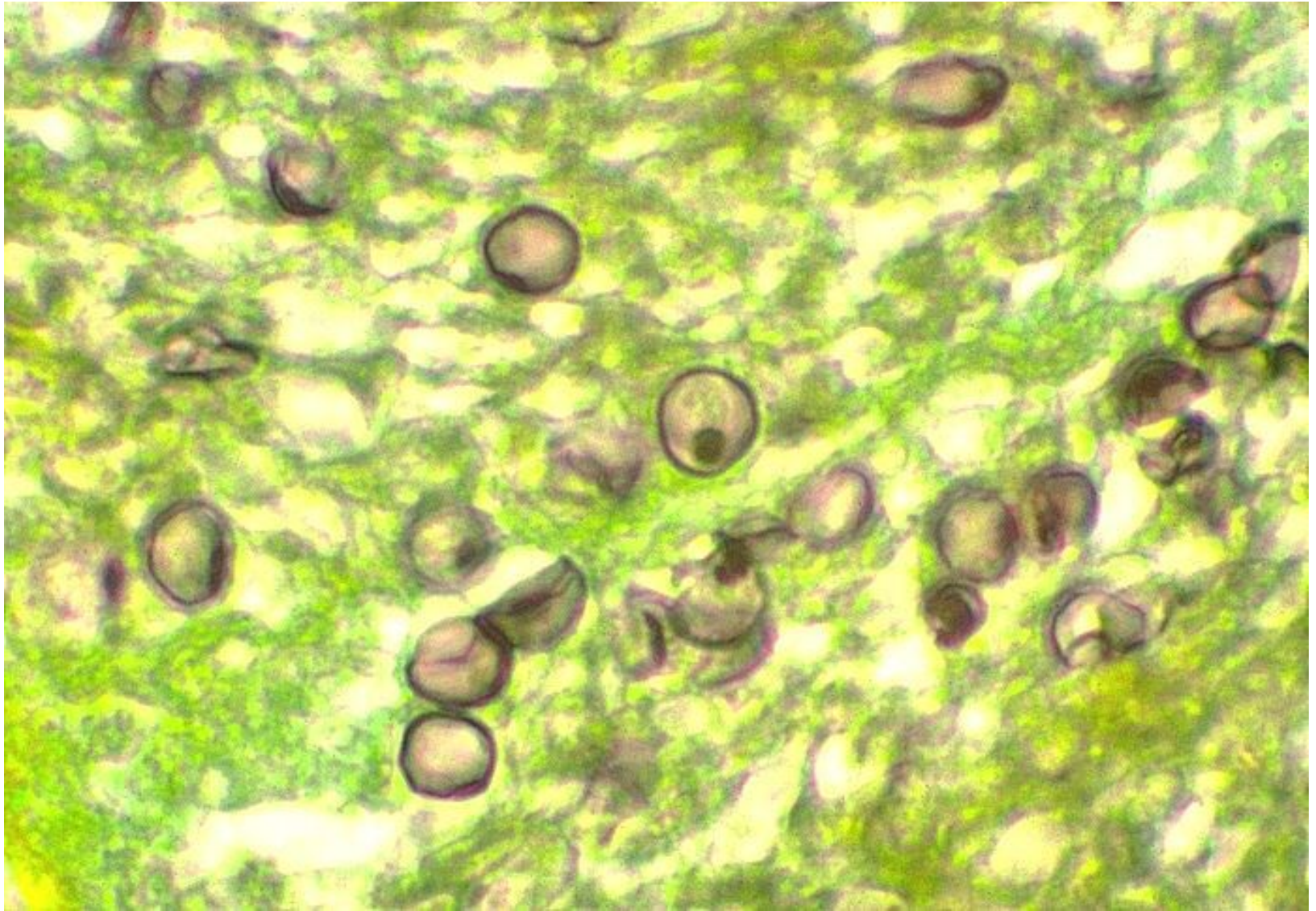
Isospora belli

Cytomegalovirus

Cryptosporidium hominis

Pneumocystis carinii

ПНЕВМОЦИСТЫ



Кандидоз

C. albicans



Герпес

Herpes simplex virus 1





Саркома Капоши — частое проявление СПИДа; Кожные поражения имеют вид **множественных** пятен и папул коричневого цвета. Опухоль располагается в глубоких слоях дермы и гистологически представлена сильно васкуляризованной ячеистой тканью, разделенной на дольки соединительнотканными прослойками. Одни поражения исчезают, оставляя рубцы, другие — медленно разрастаются и изъязвляются. Вследствие блокады лимфооттока на поздней стадии болезни иногда развивается лимфостаз.

Саркома Капоши

(вирусы герпеса 6 и 8 типы)





Саркома Капоши: слизистая рта.

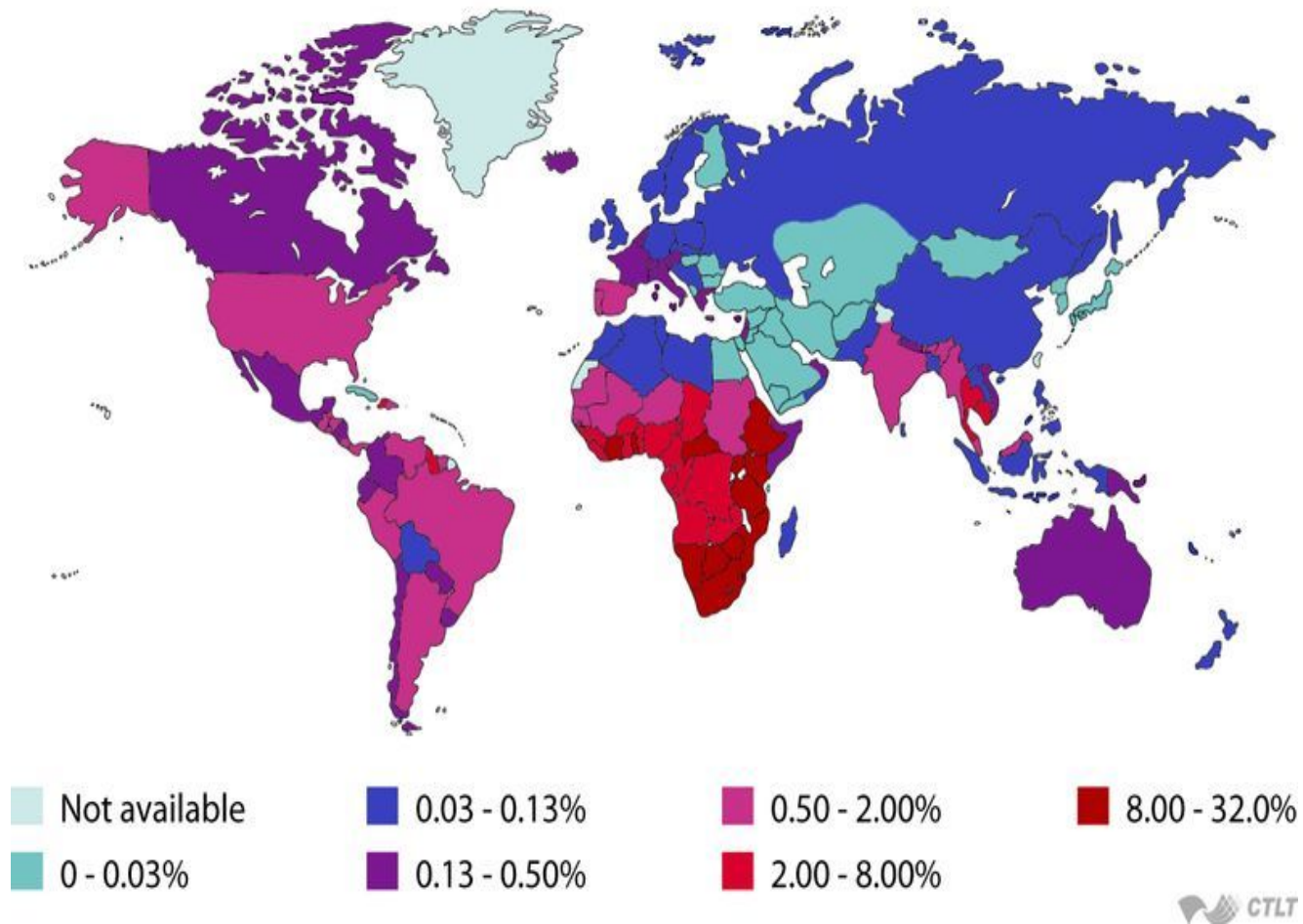
В патологический процесс часто вовлекаются регионарные лимфоузлы, твердое небо и прилегающие к нему десны.

На снимке:
у больного СПИДом саркома Капоши на слизистой рта сочетается с кандидозным стоматитом.

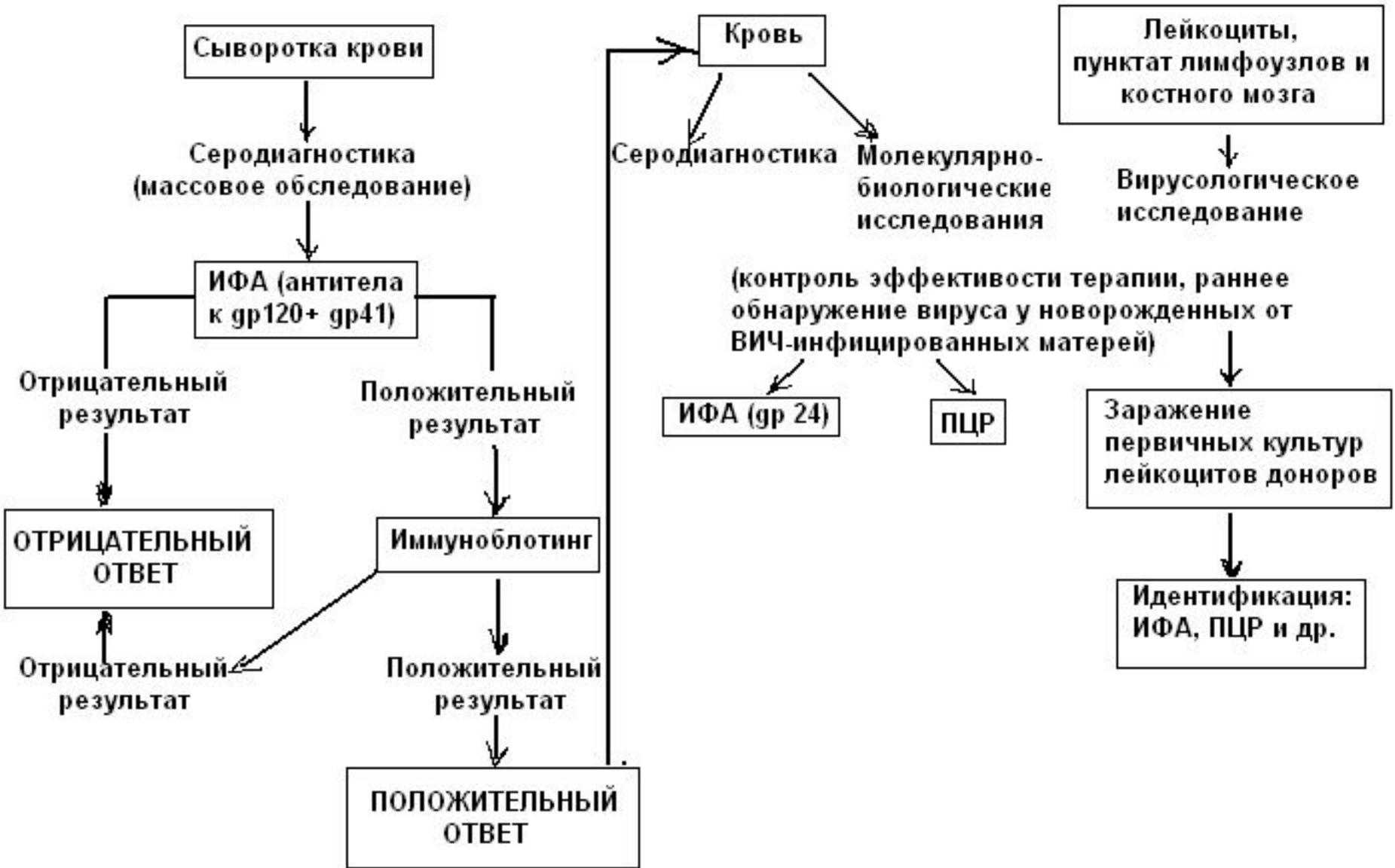




Распространенность СПИДа



Микробиологическое исследование при ВИЧ/СПИД



Иммунологическая диагностика – подсчет CD4+ Т-лимфоцитов

- Синдром приобретённого иммунодефицита является терминальной стадией ВИЧ-инфекции и развивается у большинства больных при падении числа CD4+ Т-лимфоцитов, крови ниже 200 клеток/мл (норма CD4+ Т-лимфоцитов 1200 клеток/мл).

Высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ или ВАРТ)

- — метод терапии болезни, вызываемой вирусом иммунодефицита человека, состоящий в приёме трёх или четырёх препаратов в противоположность монотерапии (1 препарат), применявшейся ранее. Благодаря ВААРТ большинство ВИЧ-инфицированных могут в настоящее время вести нормальный образ жизни.

3 основные цели терапии:

- **1. Вирусологическая** — остановить воспроизведение вируса в организме. Показателем этого служит снижение вирусной нагрузки за 4 недели на более чем $1 \log_{10}$ копий/мл (90 %), менее 20-50 копий/мл за 16-24 недель, удержание её на этом уровне как можно дольше.
- **2. Иммунологическая** — восстановить состояние иммунной системы. Когда вирусная нагрузка резко снижается, организм получает возможность постепенно восстановить количество CD4 лимфоцитов и, соответственно, адекватный иммунный ответ.

- **3. Клиническая** — увеличить продолжительность и качество жизни ВИЧ-положительного.
- Лечение в большинстве случаев избавляет человека от развития СПИДа, а значит, заболеваний, которые могли бы ухудшить его жизнь и даже привести к гибели.
- Поскольку количество вирусов в крови и тканях резко уменьшается, становится менее опасен незащищенный половой акт, а значит, и возможность зачать ребенка.

Антиретровирусные химиопрепараты

- **1. Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ:** зидовудин (азидотимидин), фосфазид, ламивудин, абакавир и др.
- **2. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ:** невирапин, ифавиренц.
- **3. Ингибиторы протеазы ВИЧ:** саквинавир, индинавир, ритонавир и др.

**Красная ленточка — символ солидарности с
ВИЧ-положительными людьми и
пациентами, у которых развился СПИД**

