

ВИЧ

вирус иммунодефицита

человека

СПбГУ
2014

ВИЧ

- **HIV** - Human Immunodeficiency Virus
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- Установлено, что попадание ВИЧ в организм человека приводит к развитию ВИЧ-инфекции и СПИДУ.
- **AIDS** - Acquired Immune Deficiency Syndrome
- **СПИД** – синдром приобретенного иммунодефицита

- **ВИЧ-инфекция** - характеризуется медленным течением, поражением иммунной и нервной систем, с последующим развитием оппортунистических инфекций и новообразований, приводящих к летальному исходу

СПИД - терминальная фаза ВИЧ-инфекции наступает в большинстве случаев через длительный период с момента заражения **ВИЧ**

Объединенная программа ООН по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС) 2011 г.

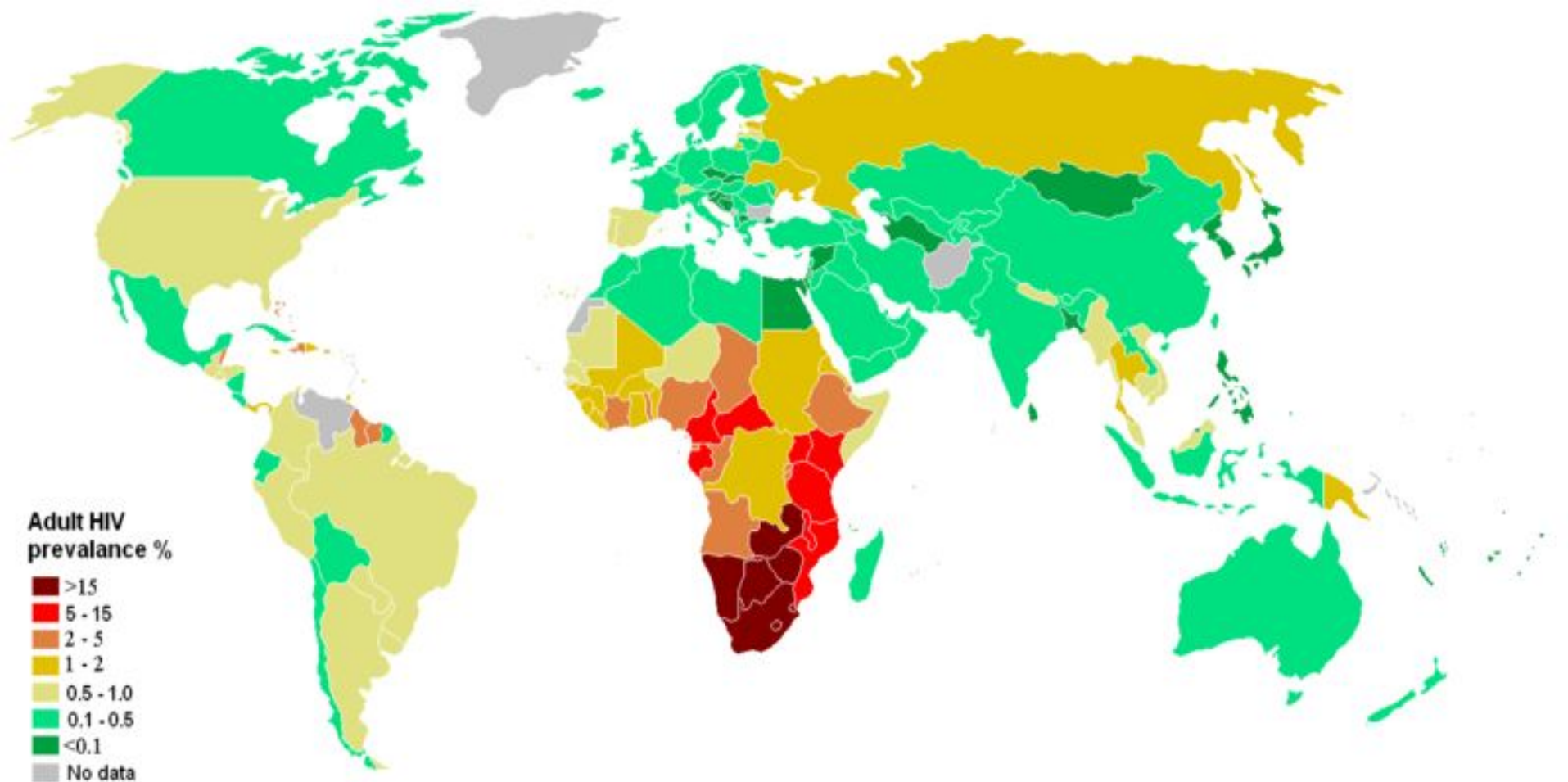


**34 миллионов человек с
ВИЧ**

**2,6 млн новых случаев
инфицирования за год**

**1,7 миллиона
смертей**

ВИЧ среди взрослого населения в мире



**Количество инфицированных ВИЧ,
зарегистрированных на территории
России на 31.10.2012 г.**

- **За все годы развития эпидемии в России с 1987 года зарегистрировано 703 781 случаев,**
- **в том числе детей до 15 лет 6193,**
- **Число инфицированных ВИЧ детей, зараженных от матерей 4398**
- **Умерло всего 90396 человек,**
- **из них детей - 529**

В 2012 г. по заболеваемости в РФ лидировали области:

Кемеровская - 177,8 новых случаев ВИЧ-инфекции на 100 тыс. населения,

Иркутская - 109,6,

Свердловская - 102,4,

Самарская - 100,3,

Ханты-Мансийский автономный округ - 80,0,

Пермский край - 75,4,

Оренбургская - 72,8,

Тюменская - 72,0,

Новосибирская - 71,3

Ленинградская - 64,5,

Челябинская - 63,8,

Алтайский край - 61,8,

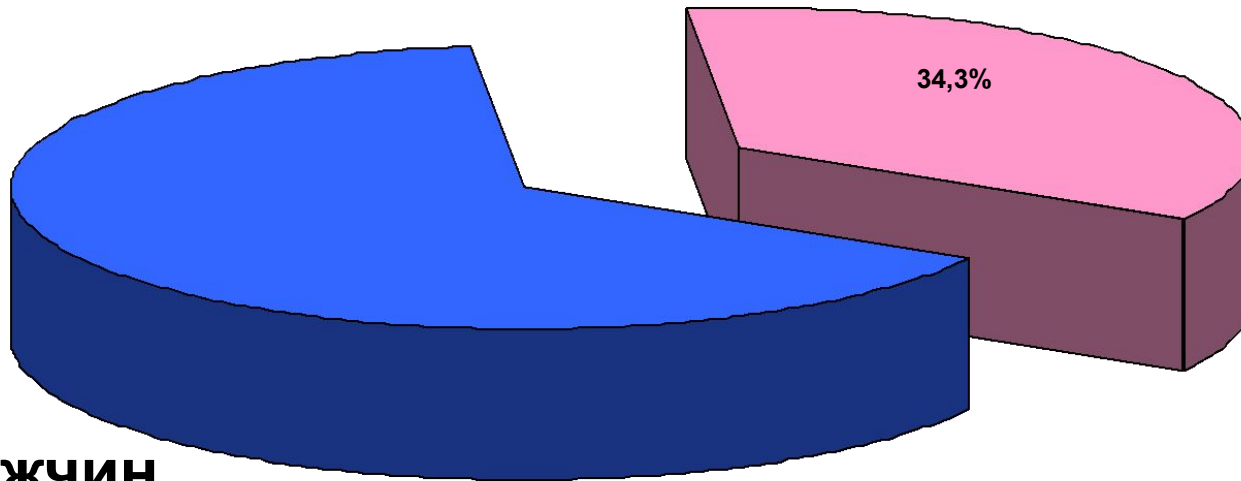
Ульяновская - 60,1,

Красноярский край - 57,3,

Курганская - 53,0.

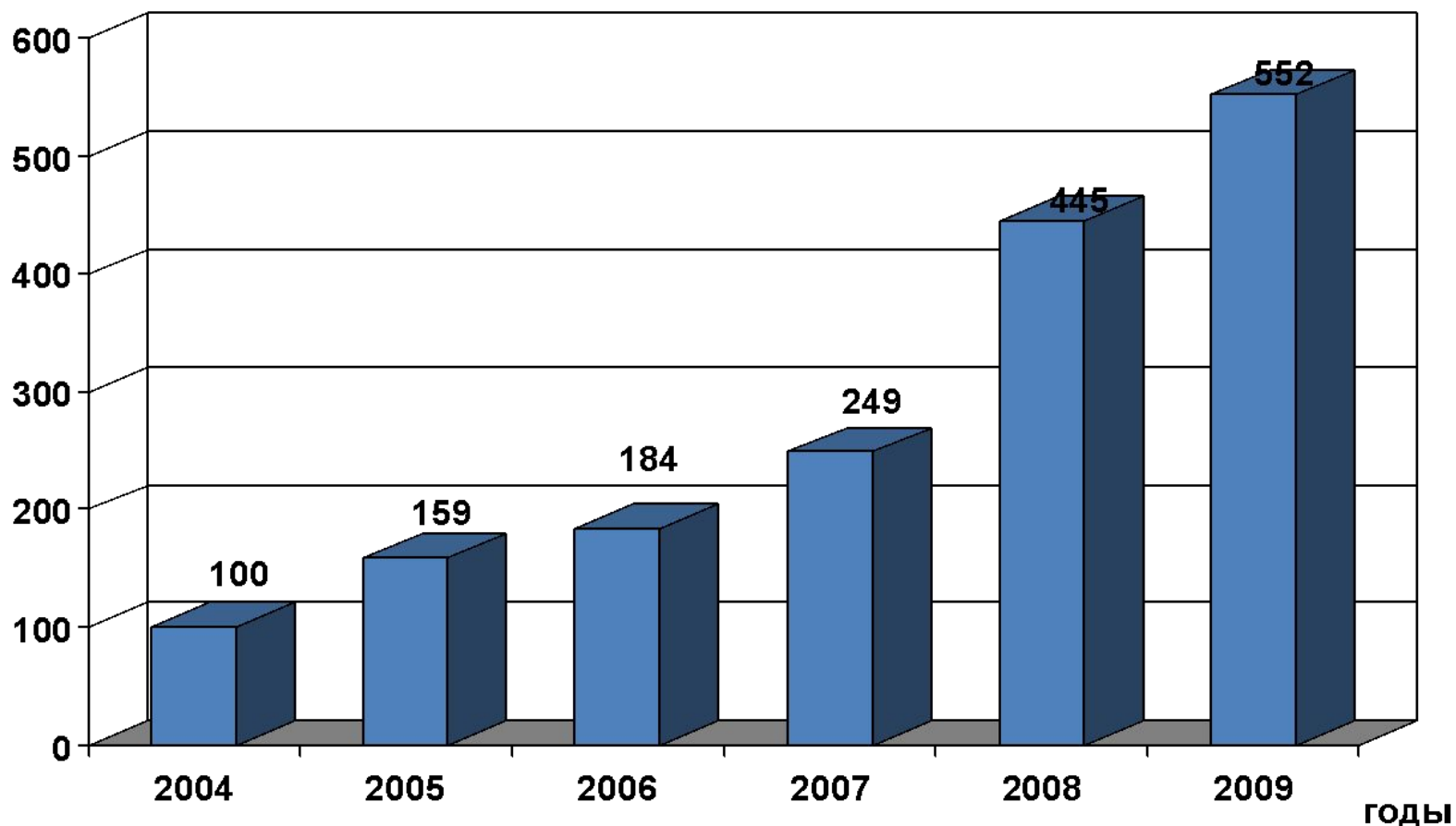
**Соотношение ВИЧ-инфицированных
мужчин и женщин составляет 1,9 : 1**

1178 женщин



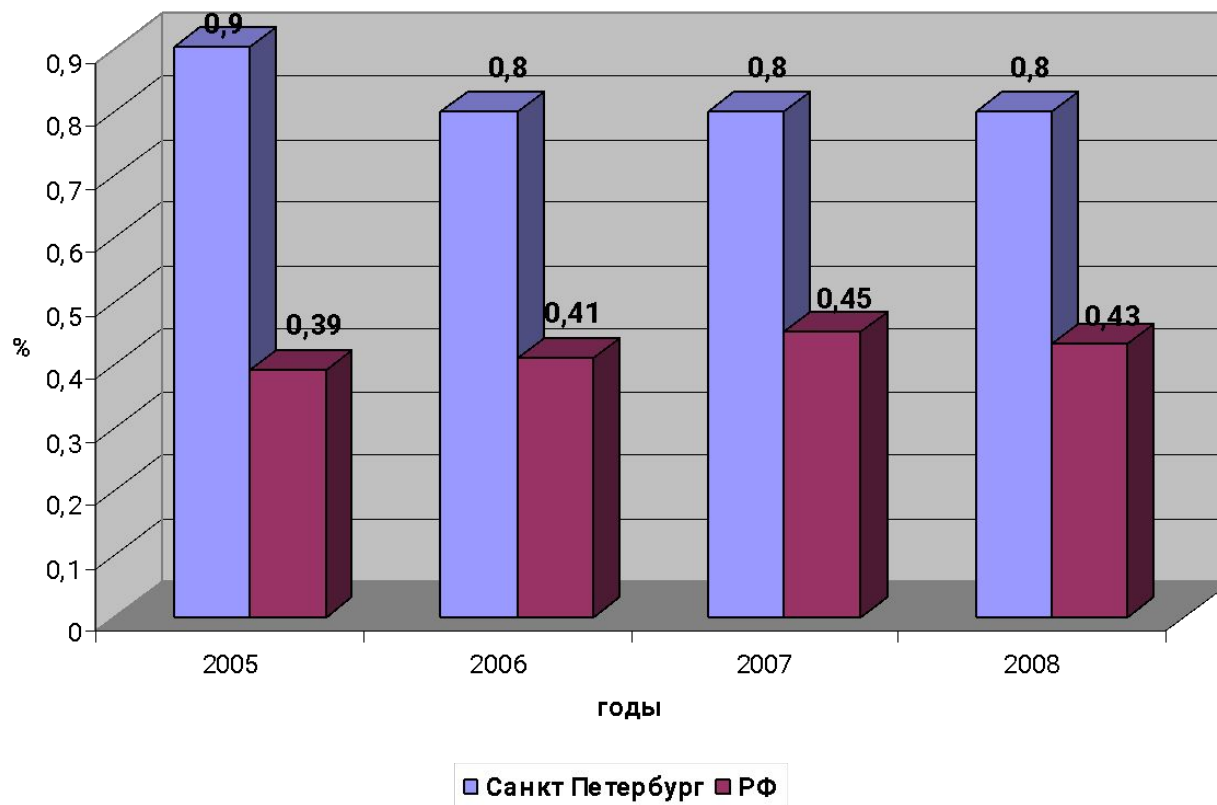
2252 мужчин

Впервые выявленные случаи сочетанной патологии туберкулеза и ВИЧ-инфекции в СПб по годам (в абсл. зн.)



Всего выявлено в Санкт-Петербурге 1545 случаев Твс+ВИЧ (6,3%)

ВИЧ-инфицированные беременные женщины среди всех беременных в СПб и РФ



ВИЧ

- AIDS – 1981 г. в Centers Disease Control (CDC) – **начало эпидемии!!!**
- *Pneumocystis carinii* – пневмоцистная пневмония
- Кандидоз
- Саркома Капоши
- Снижение показателей клеточных иммунных реакций
- **Эпидемиологические параметры:**
- Мужчины- 99%
- Средний возраст от 25-49 лет
- Летальность – 100% → 1981 г. - начало эпидемии

СПИД

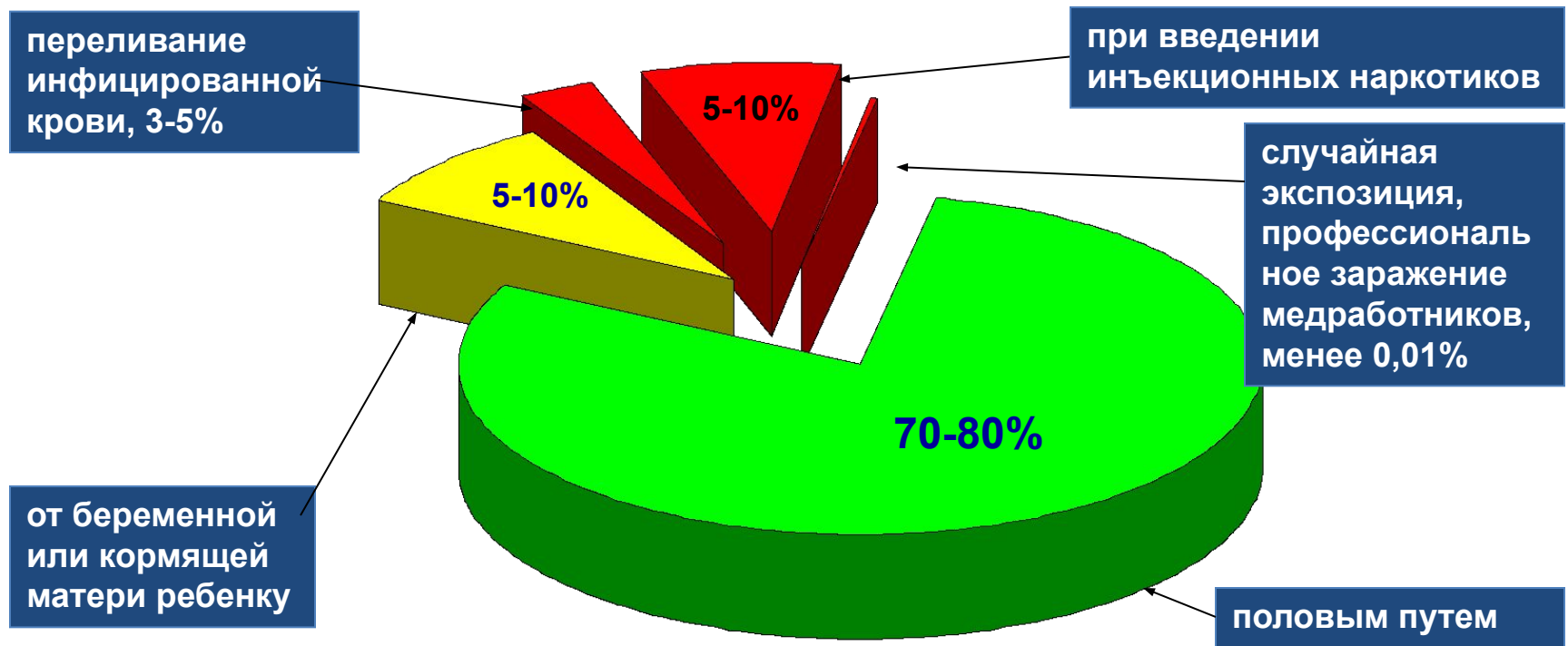
- Отмечен и в других группах населения:
- наркоманов,
- проституток,
- гемофильных больных, получавших донорскую кровь,
- новорожденных детей от матерей из групп риска

ВИЧ

- **Выводы:**
- 1. новое заболевание заразно
- 2. следовательно есть неизвестный инфекционный агент
- 3. Существует min 3 пути заражения:
 - - через кровь;
 - - per continuitatem;
 - - через плаценту (в 10-40% - было показано позднее).

Пути заражения ВИЧ

Все зарегистрированные случаи в мире



ВИЧ

- С самого начала заболевание пугало:
- 100%-ной летальностью
- Невозможностью контроля известными методами лечения

За прошедшие 33 года сделано

- 1. в 1983 г выделен возбудитель ВИЧ
- 2. определен состав белков вируса;
- 3. определена последовательность генома;
- 4. разработаны методы лабораторной диагностики;
- 5. охарактеризована общая картина заболевания и патогенез

За прошедшие 33 года не сделано!!!

- 1. нет эффективных вакцин
- 2. нет радикальных методов лечения
- В результате эпидемия разрастается во всех странах мира!!!

Открытие ВИЧ

- Роберт Галло (США) – идея о ретровирусах
- Люк Монтанье (Франция)- впервые увидел ВИЧ в электронном микроскопе
- ***ВИЧ-1***

(открыт в 1983 году Л. Монтанье и Р. Галло);

ВИЧ-2

(открыт в 1986 году Л. Монтанье).

Открытие ВИЧ

В 1983 г. Л. Монтанье обнаружил в лимфатическом узле удаленном у больного СПИДом вирус, назвав его LAV (Lymphadenopathy associated virus).

В 1984 г. Р. Галло изолировал ретровирус, получивший название HTLV-III (Human T-lymphotropic virus type III).

Эти два вируса оказались идентичными.

ВИЧ

- Сейчас точно установлено, что ВИЧ вызывает СПИД, но существует несоответствие триаде Р. Коха (1878 г.):
 1. Обнаружить МО
 2. Выделить его в чистой культуре
 3. Воспроизвести заболевание на животных

3-й постулат не выполняется

- Период между заражением ВИЧ и проявлением клинических симптомов:
- очень варьирует по времени
- зависит от способов заражения и индивидуальных особенностей человека
- трудно сделать какие-либо выводы
если количество вирусов или АТ попадает
за пределы чувствительности методов

С момента сероконверсии

- до проявления первых клинических симптомов проходит 7-10 лет
- только у 5% зараженных ВИЧ, СПИД развивается в течение 3-х лет
- в следующие 7 лет заболевают еще
- 3-7%
- остальные заболевают потом
- у 65% - клинические проявления через 16 лет с момента заражения

СПИД – первая настоящая пандемия на Земном Шаре!!!

- 100% летальность,
- Эпидемия не локализована.
- Эксперты признали, что СПИД перестал быть болезнью определенных социальных групп (гомосексуалистов, проституток. наркоманов).
-

ВИЧ перешел к человеку от обезьян

- Предполагают в период с 1926 - 1946 гг.
- ВИЧ мог впервые появиться в человеческой популяции еще в XVII в., но как эпидемический штамм утвердился лишь в 30-х годах XX века в Африке.
- В настоящее время ВИЧ обнаружен в образце крови человека (взят в 1959 г. у африканского пациента из Конго, умершего от еще неизвестного в то время заболевания).

Таксономия ВИЧ

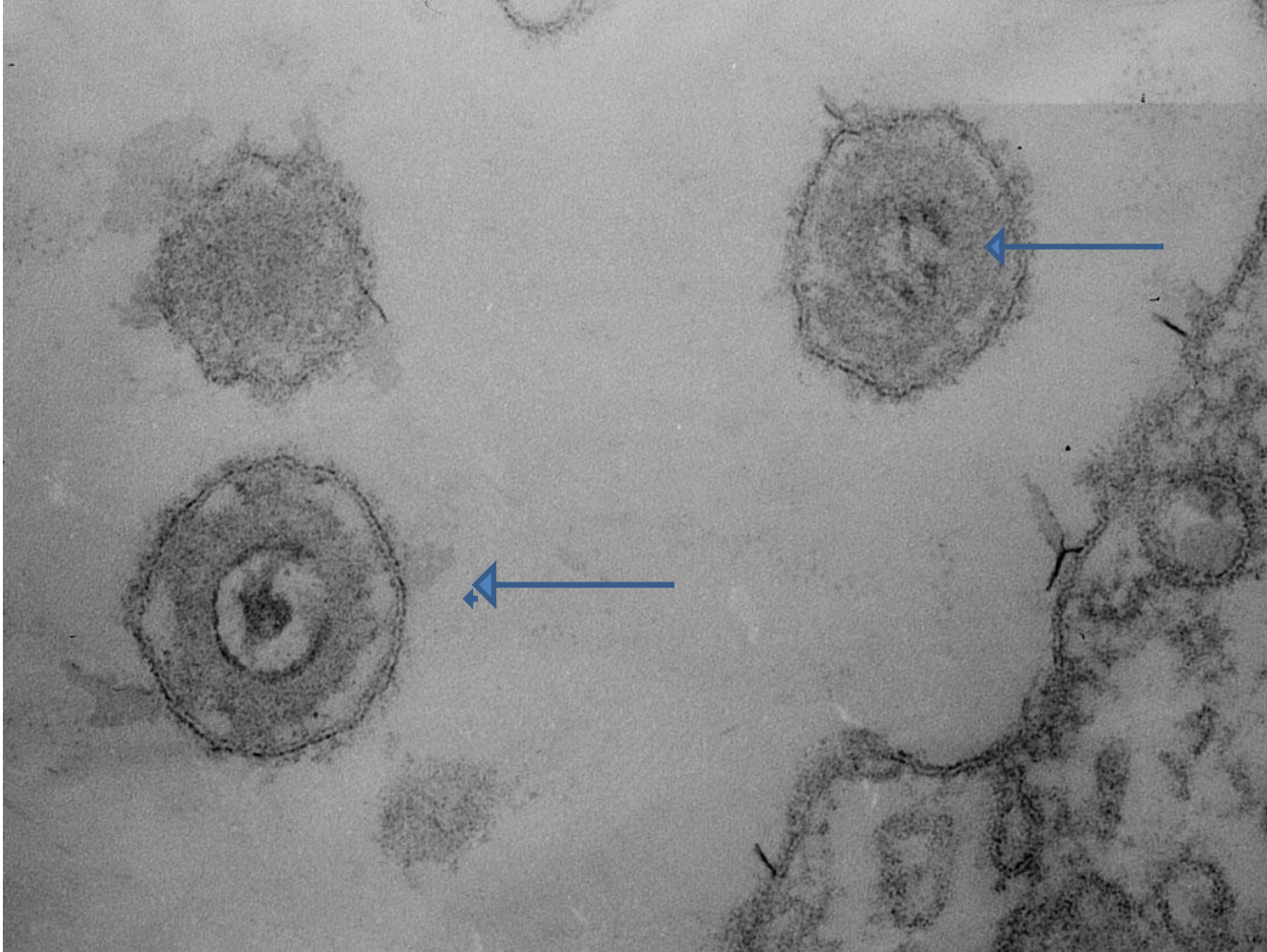
Сем. *Retroviridae*

- **1 гр. Простые ретровирусы**
- 1. Род *Oncornavirus*
- **2 гр. Сложные ретровирусы**
- 1. род *Sputavirus*
- **2. род *Lentivirus*: HIV**
-

Обратная транскриптаза (ОТ)

- Работа ОТ приводит к ошибкам!!!
- В результате возникают мутации и новые квази-виды ВИЧ

Ультратонкий срез ВИЧ

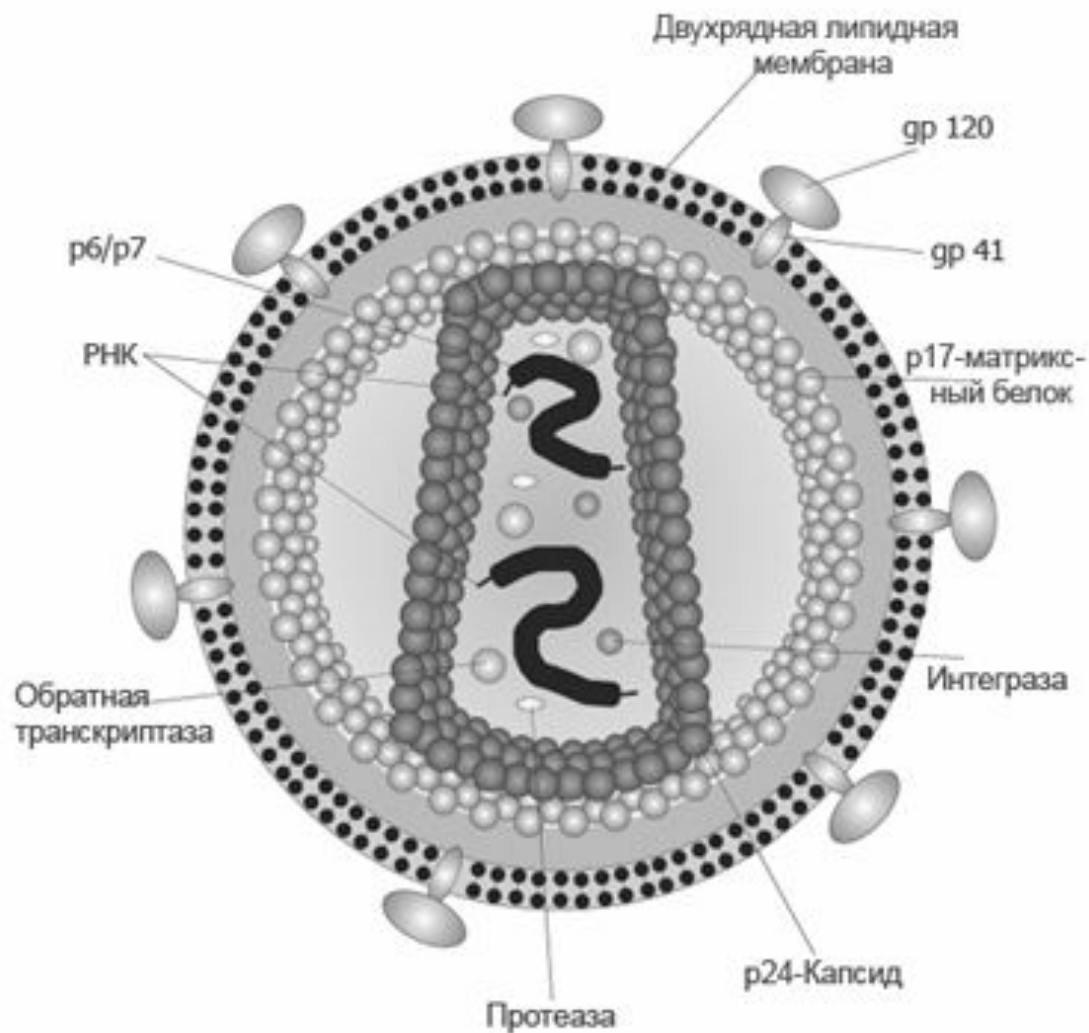


Строение ВИЧ

- По данным ЭМ ВИЧ –
- сферические частицы Ø - около 120 нм.
- икосаэдрическая форма симметрии.
- окружен оболочкой, в основе фрагменты мембраны клетки-хозяина.
- Наружная оболочка вируса пронизана собственными оболочечными белками вируса
- предшественник pp160:
- 1 белок -трансмембранный гликопротеин gp41
- 2 белок внешний – гликопротеин gp120

Строение ВИЧ

Ø 120 нм

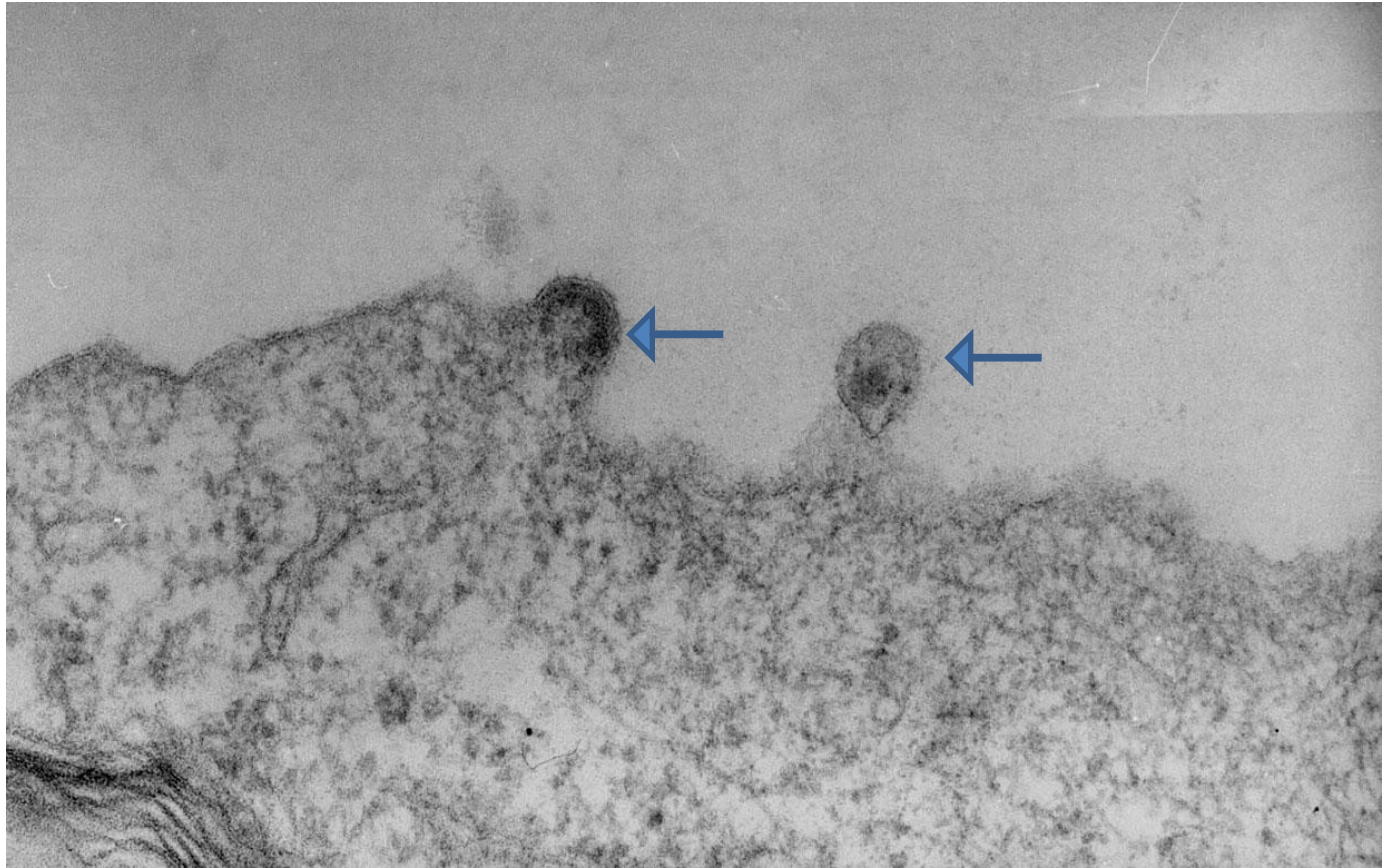


Shedding - утечка АГ

- Разрыв нековалентной связи между gp41 и gp120
- Попадание в кровь gp120 (особый механизм разрушения Т4 лимфоцитов)
- Прикрепление gp120 к рецепторам СД4 незараженных Т4 лимфоцитов превращение их в объект иммунной атаки и их разрушение

Т.о., происходит уничтожение незараженных Т4 лимфоцитов

Почкование ВИЧ - budding



Нуклеокапсид

- Состоит из нуклеоида, окруженного белковым капсидом – белок p25
- Имеет форму усеченного конуса
- Матриксный белок p17 (5-7 нм) под мембраной – связан за счет миристиновой кислоты с липидными компонентами клетки-хозяина

Нуклеоид

- Внутри:
- Геном: 2 молекулы 1Н +РНК
- Белок р7 – нуклеопротеин, связь с РНК
- Полимеразный комплекс (5 ферментов)

Геном ВИЧ › 9000 пар нуклеотидов

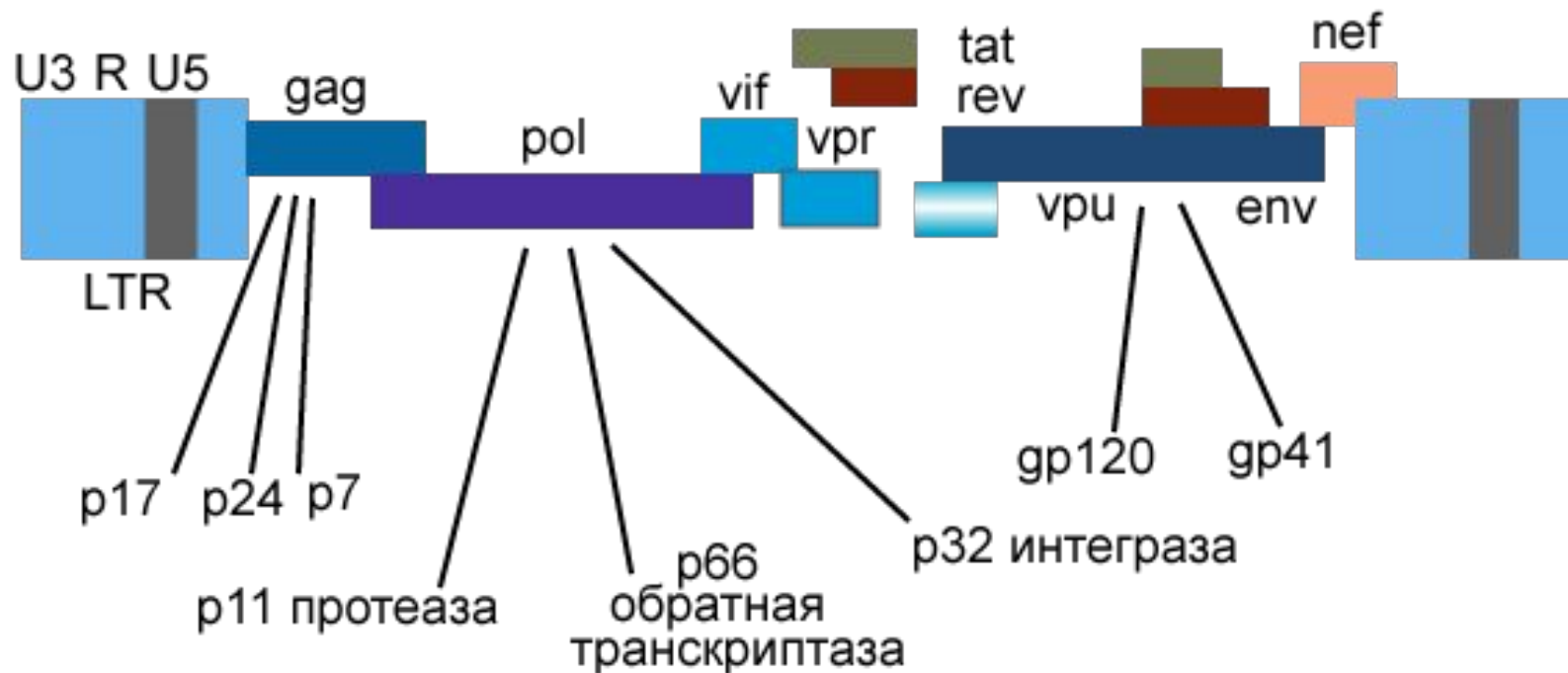
- Структурные гены:
- **gag, pol, env**
- Регуляторные гены:
- **vif, tat, rev, nef, vpr, vpr**

LTR - long terminal repeat

- По бокам РНК - 634 ПН – частично не транскрибируемые, длинные концевые повторы.
- LTR выполняют регуляторную функцию - это рецепторы сигналов, влияют на активность остальных генов.
- На них действуют разные белки, гормоны организма-хозяина.
- В LTR находятся:
 - промоторы – разрешители
 - и энхансеры – усилители.

Геном ВИЧ

перекрывающиеся рамки считывания



Структурные гены

Ген gag: p7, p17, p24

Ген pol: белки полимеразного комплекса-

1. Обратная транскриптаза,
2. РНК-азаН
3. ДНК-зависимая ДНК-pol,
4. Интеграза,
5. Протеаза

Ген env: полипротеин p160- gp41 и gp120

Регуляторные гены

vif - фактор инфекционности

tat - трансактиватор транскрипции

**rev - определяет экспрессию белков
оболочки (env)**

**nef - негативный регулятор ингибирует
репликацию ВИЧ**

vpr - разрушает рецепторы CD4

**vpr - регулирует транспорт через ядерную
мембрану**

Антигенные свойства - белки ВИЧ

- **1. Gag-белки - групповые Аг** соединяют сердцевину вируса с вирусной РНК; матриксные белки, белок капсида
- **2. Pol- (полимеразный) протеин –**
 - 1.протеаза,
 - 2.обратная транскриптаза,
 - 3.РНК-азаН,
 - 4.ДНК-зависимая ДНК-pol,
 - 5.интеграза
- **3. Env-белки оболочки** образуют группу типоспецифических гликопротеиновых Аг поверхностной мембраны.

Геном ВИЧ

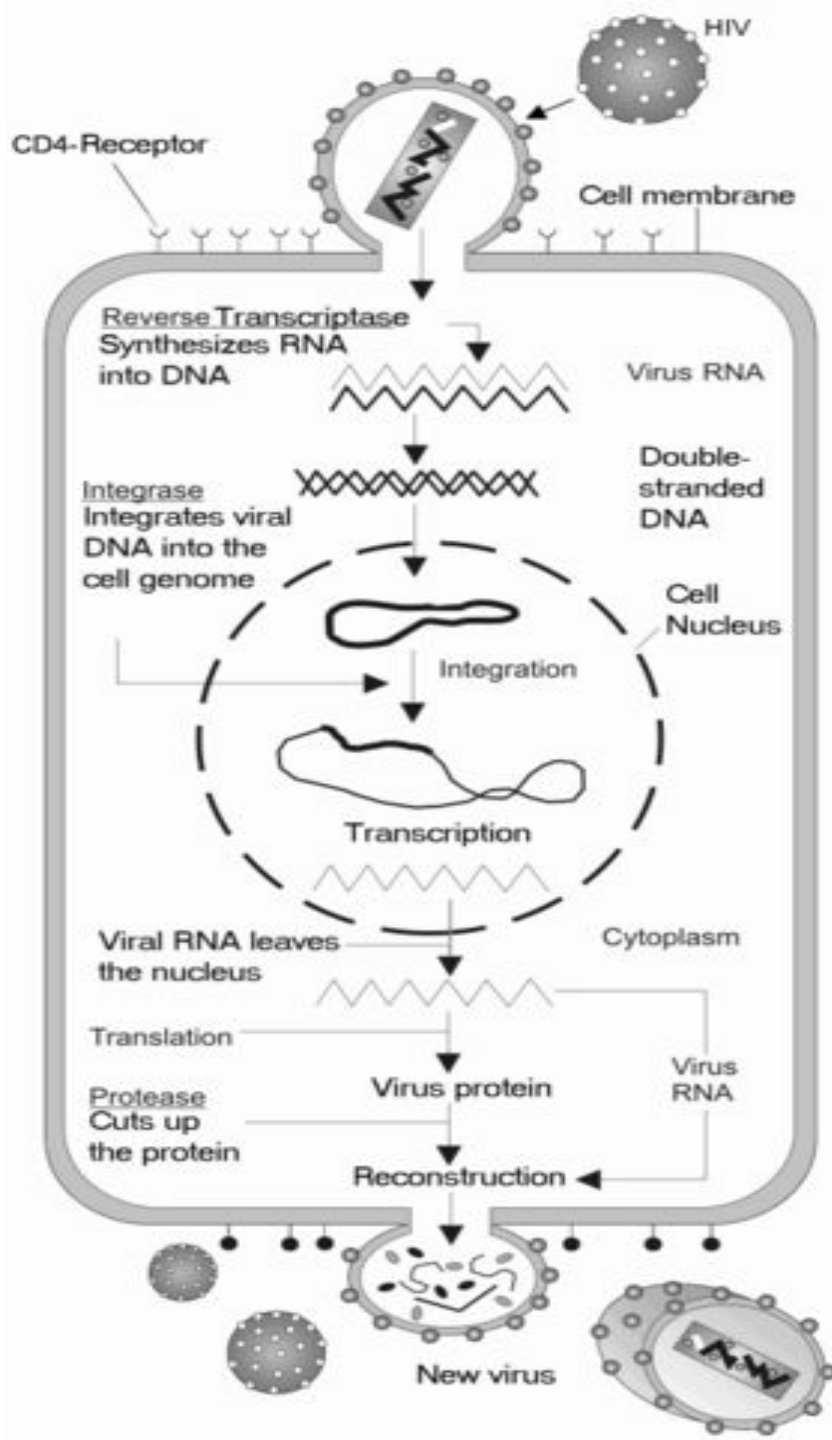
- Существует в 2-х формах:
- 1Н +РНК – внутри вирусной частицы
- 2Н ДНК – интегрирована в хромосому клетки-хозяина

Генетическая изменчивость ВИЧ

- Частота спонтанных мутаций у вирусов в норме:
- 10^{-7} - 10^{-9}
- У ретровирусов на 3, 4 порядка больше:
- 10^{-4} - 10^{-5}
- Геном у ВИЧ $\sim 10000 = 10^4$
- Квази-виды

Жизненный цикл ВИЧ

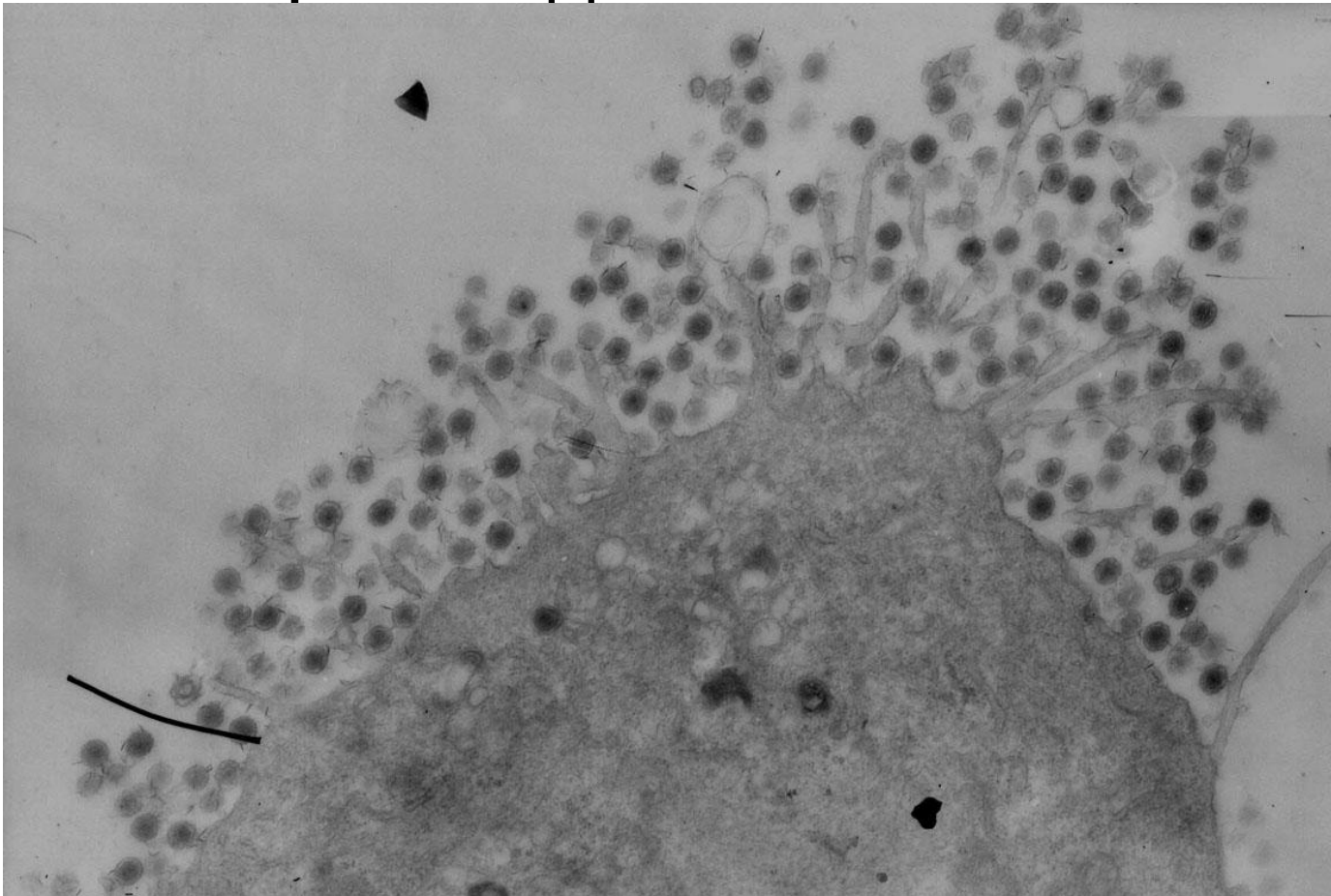
- 1. рецепция
- 2. слияние мембран
- 3. проникновение
- 4. высвобождение нуклеоида
- 5. обратная транскрипция
- 6. отщепление РНК от ДНК
- 7. образование 2-й нити ДНК
- 8. проникновение 2Н ДНК в ядро
- 9. встраивание в геном клетки-хозяина



Жизненный цикл ВИЧ

2-й путь- LTR инициируют транскрипцию вирусного генома

- Воспроизводство ВИЧ



Патогенез ВИЧ-инфекции и СПИДа

- 1. Заражение
- 2. латентный период
- 3. клинически бессимптомный период
- 4. первичная клиника
- 5. клинический СПИД
- 6. летальный исход

Индикаторные (манифестные) заболевания

- вызваны условно-патогенными МО
- 5 групп:
 - 1. грибковые
 - 2. протозойные
 - 3. бактериальные
 - 4. вирусные
 - 5. опухоли

1гр. Грибковые заболевания

- Пневмоцистная пневмония –
Pneumocystis carinii

(раньше их считали простейшими)

- Кандидоз
- Криптококкоз
- Гистоплазмоз
- Аспергиллез и т.д.

2 гр. Протозойные инфекции

- Токсоплазмоз
- Лямблиоз
- Амебиаз

3 гр. Бактериальные инфекции

- Микобактериозы, вызванные нетуберкулезными микобактериями
- Нетипичные сальмонеллезы
- Микоплазмозы

4 гр. Вирусные инфекции

- Цитомегаловирусная инфекция:
р.*Cytomegalovirus* и
- р.*Lymphocryptovirus* –
сем.*Herpesviridae*
- Вирус Энштейна- Барр.
- Процессы в легких, глазах (ретиниты),
ЦНС

5 гр. Опухоли

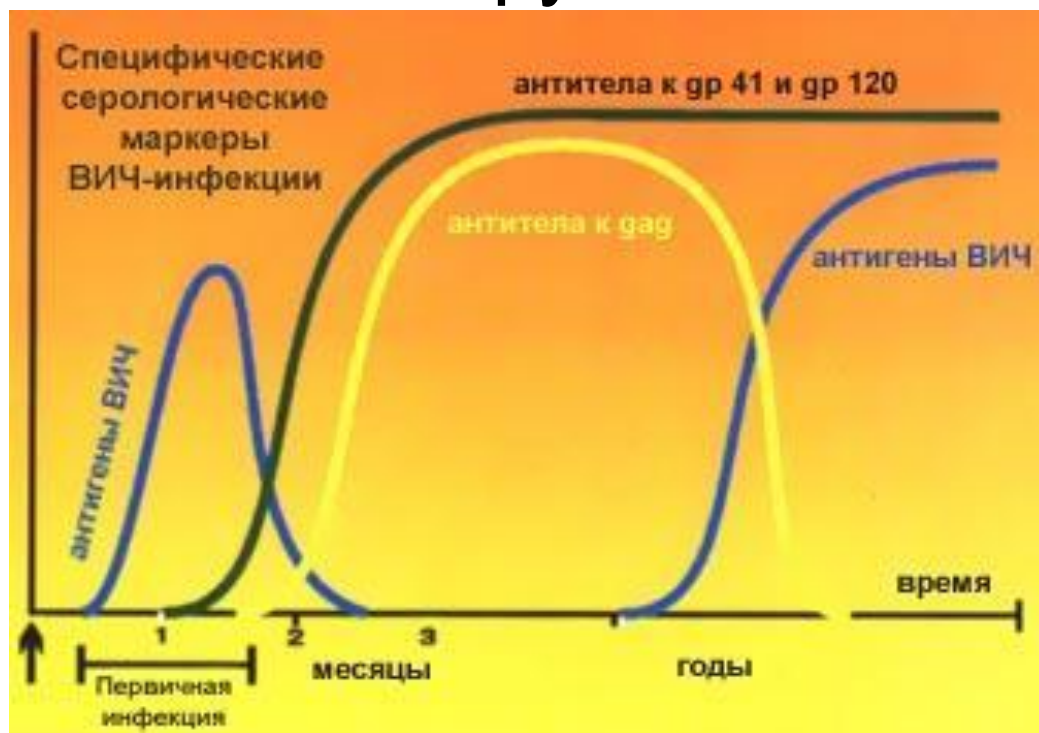
- Капоши
- Лимфома мозга

Типы клеток, поражаемых ВИЧ

Тип клеток	Ткани и органы
Т-лимфоциты, макрофаги	Кровь
Клетки Лангерганса	Кожа
Фолликулярные дендритные клетки	Лимфоузлы
Альвеолярные макрофаги	Легкие
Эпителиальные клетки	Толстая кишка, почки
Клетки шейки матки	Шейка матки
Клетки олигодендроглии, астроциты	Мозг

Методы лабораторной диагностики СПИДа

1. выделение вируса,
2. выявление антител к ВИЧ,
3. обнаружение антигенов или других компонентов ВИЧ,
4. выявление иммунологических нарушений.

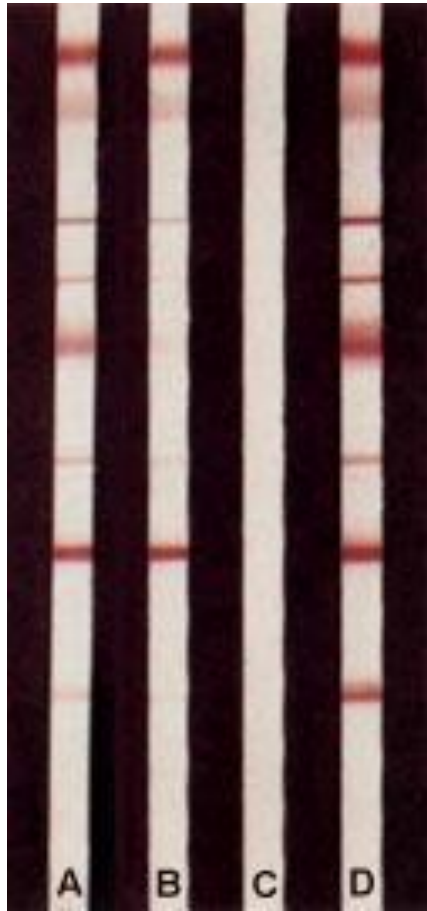


Методы выявления антител к ВИЧ

- иммуноферментный анализ
- иммуноблотинг
- иммунофлюоресценция
- радиоиммунопреципитация

ВИЧ Western Blot - тест-система для определения антител к ВИЧ в сыворотке и плазме крови

Полоски-стрипы из блота.
Чтение результатов.



Полоска А - Положительный контроль
Полоска В - Слабоположительный контроль
Полоска С - Отрицательный контроль
Полоска D - Положительный образец
(обнаружено присутствие антител к ВИЧ-1)

Терапия ВИЧ-инфекции

I. Ингибиторы обратной транскриптазы

1. аналоги нуклеозидов: тимидина

(зидовудин=азидотимидин=ретровир, фозфазад, ставудин);

- **аденина** (диданозин); **цитизина** (ламивудин, зальцитабин); **гуанина** (абакавир), комбинированные препараты: **комбивир** (зидовудин + ламивудин); **абакавир** (зидовудин+ламивудин);

2. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы: невирапин, эфавиренц, делавердин

II. Ингибиторы протеазы: ампренавир, аманазавир, индинавир, ретонавир, саквинавир, нельфинавир

- Интерфероны+ их индукторы+ интерлейкины Инф 8!!, препараты тимуса, пересадка костного мозга, переливание лимфоцитарной массы, экстракорпоральная иммуносорбция

Терапия беременных

- ВИЧ-инфекция - абсолютное показание для прерывания беременности!!!
- Отсутствует тератогенный эффект у диданозина, фосфазида, ритонавира, саквинавира
- Азидотимидин, зальцитабин, эфавиренц – тератогенны!!!

Волосистая лейкоплакия (ВЛ)

- ВЛ - встречается у 98% ВИЧ-инфицированных.
- Связывают с вирусом Эпштейна-Бар, но не окончательно.
- Клинические симптомы - над боковой и нижне-боковой поверхностью языка складки или выступы белого цвета, по форме напоминающие волосы.
- Иногда проявления ВЛ могут быть на губе или дне полости рта.
- Характерной особенностью ВЛ является плотное прикрепление к основанию и отсутствие воспалительной реакции.
- В большинстве случаев течение волосистой лейкоплакии бессимптомно, поэтому осмотр полости рта должен быть очень тщательным.