

Вирус иммунодефицита человека

Краткая история



1900s

Spread of HIV from chimpanzees to humans.



1968

Earliest case of AIDS appears in the Midwest.



1980s

Start of the epidemic in the United States.



1982

Media names the "four-H club" as high risk for AIDS.



1984

HIV discovered as cause of AIDS.



1995

AIDS peaks as leading cause of death.



1987–2010

Ban on travelers with HIV.



1995

First National HIV Testing Day.



1985–2015

Ban on blood donations from men who have sex with men.



1997

New HAART treatment causes 47 percent decline in death rates.



1997

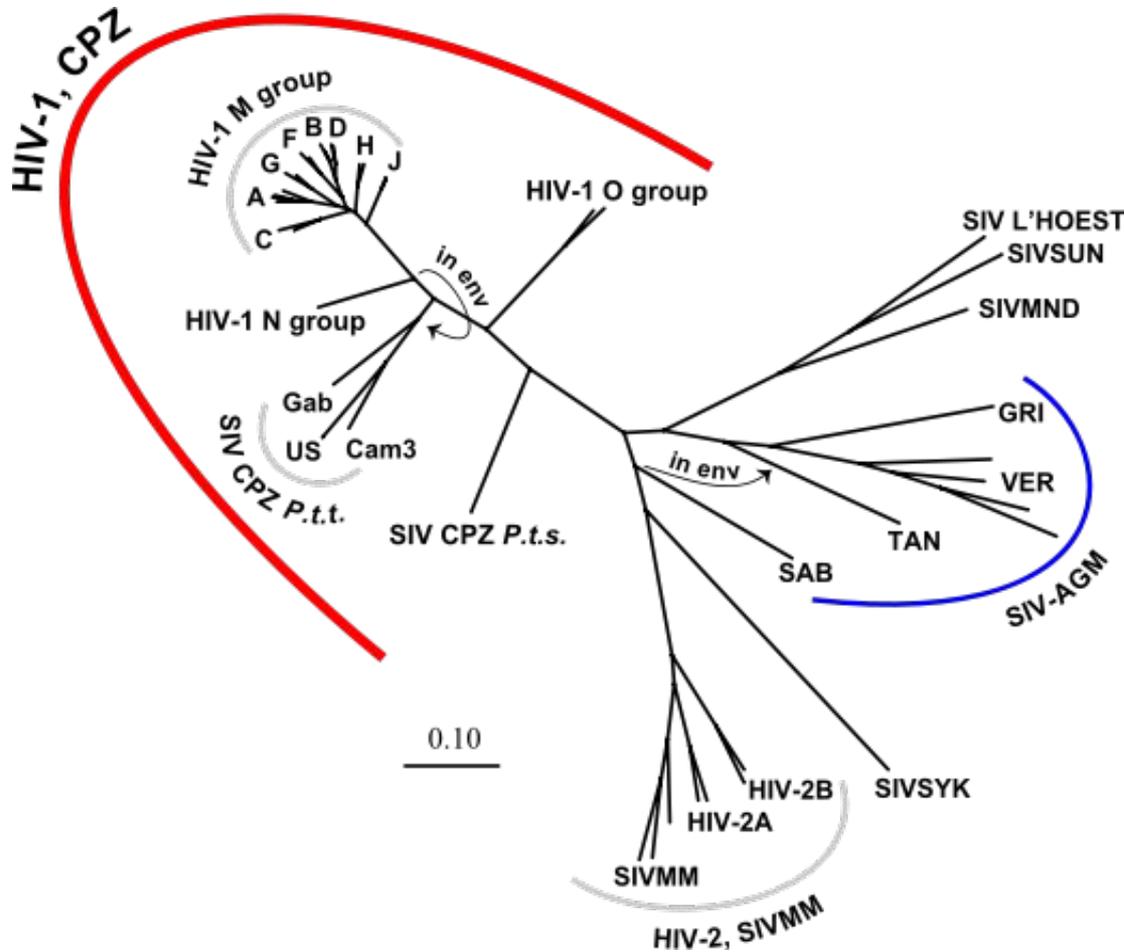
Combivir, a combined drug therapy, is developed.



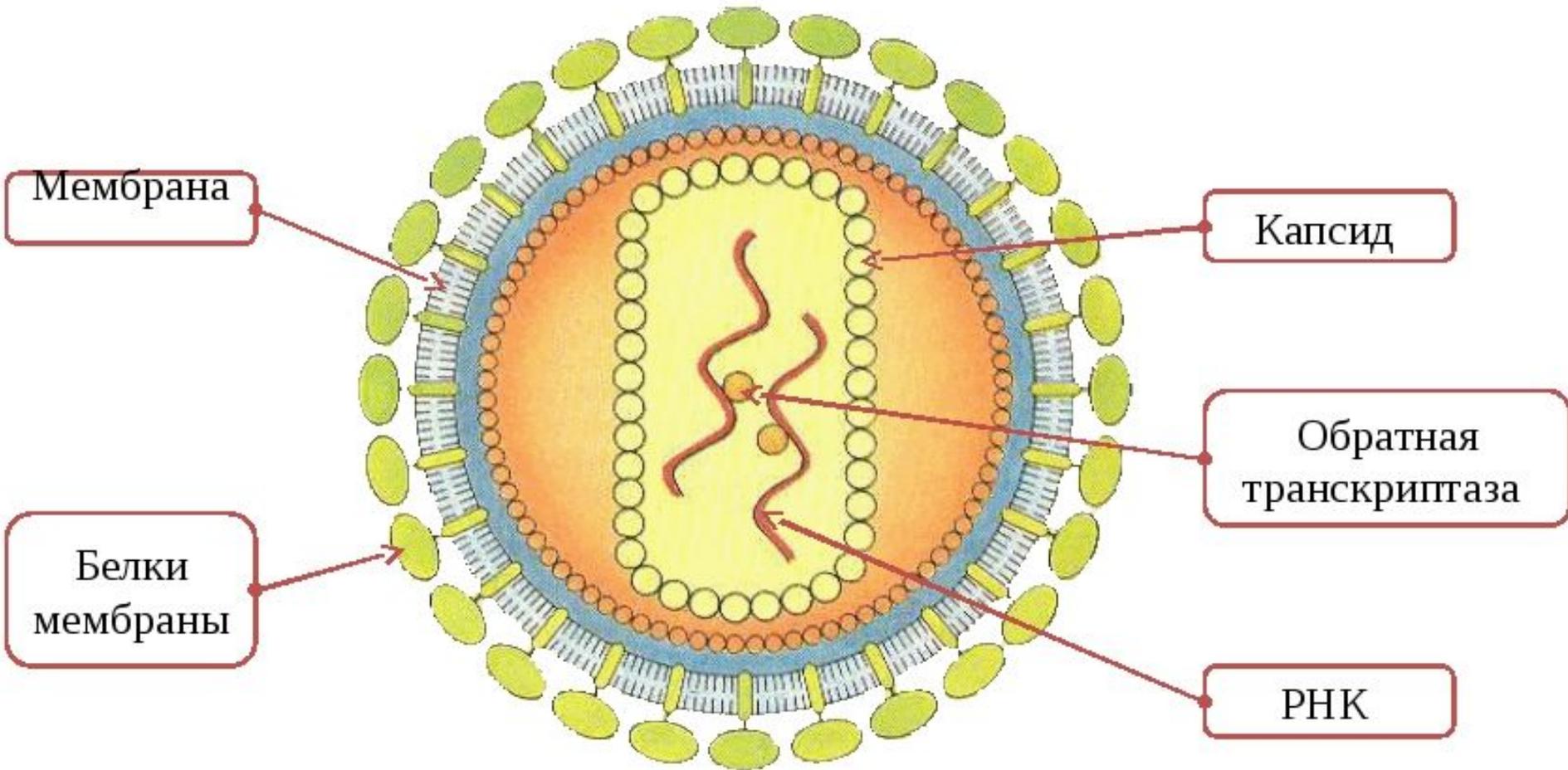
2003

FDA approves test kits that can identify AIDS in 20 mins.

Классификация

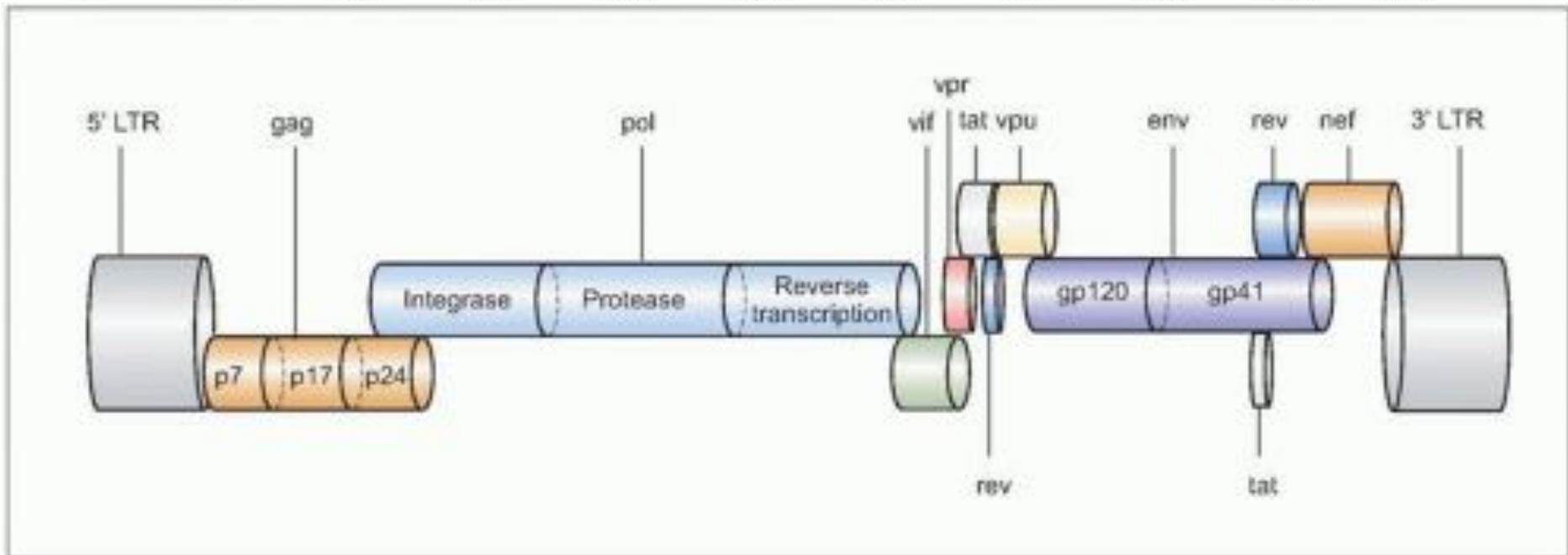
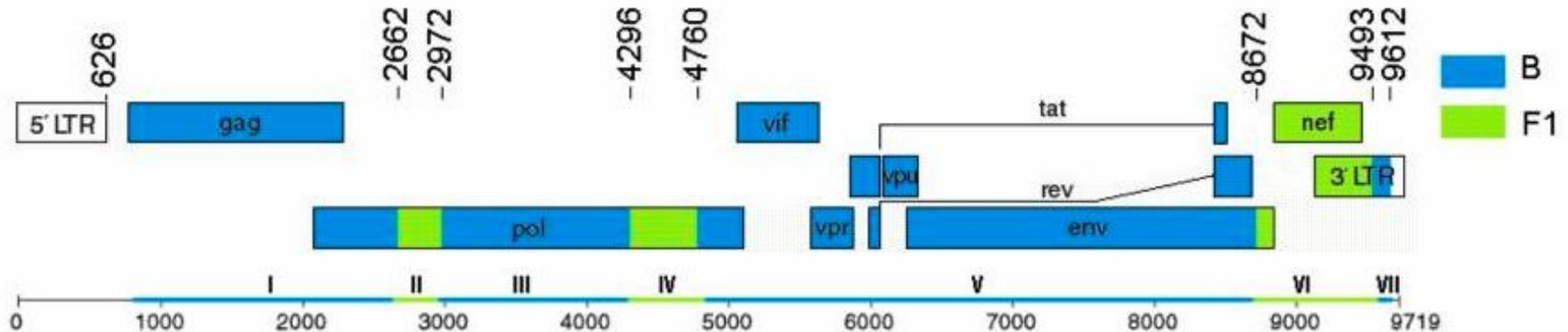


Семейство	Retroviridae
Подсемейство	Lentivitinae/ Orthoretrovirinae
Род	Lentivirus
Вид	HIV-1, HIV-2

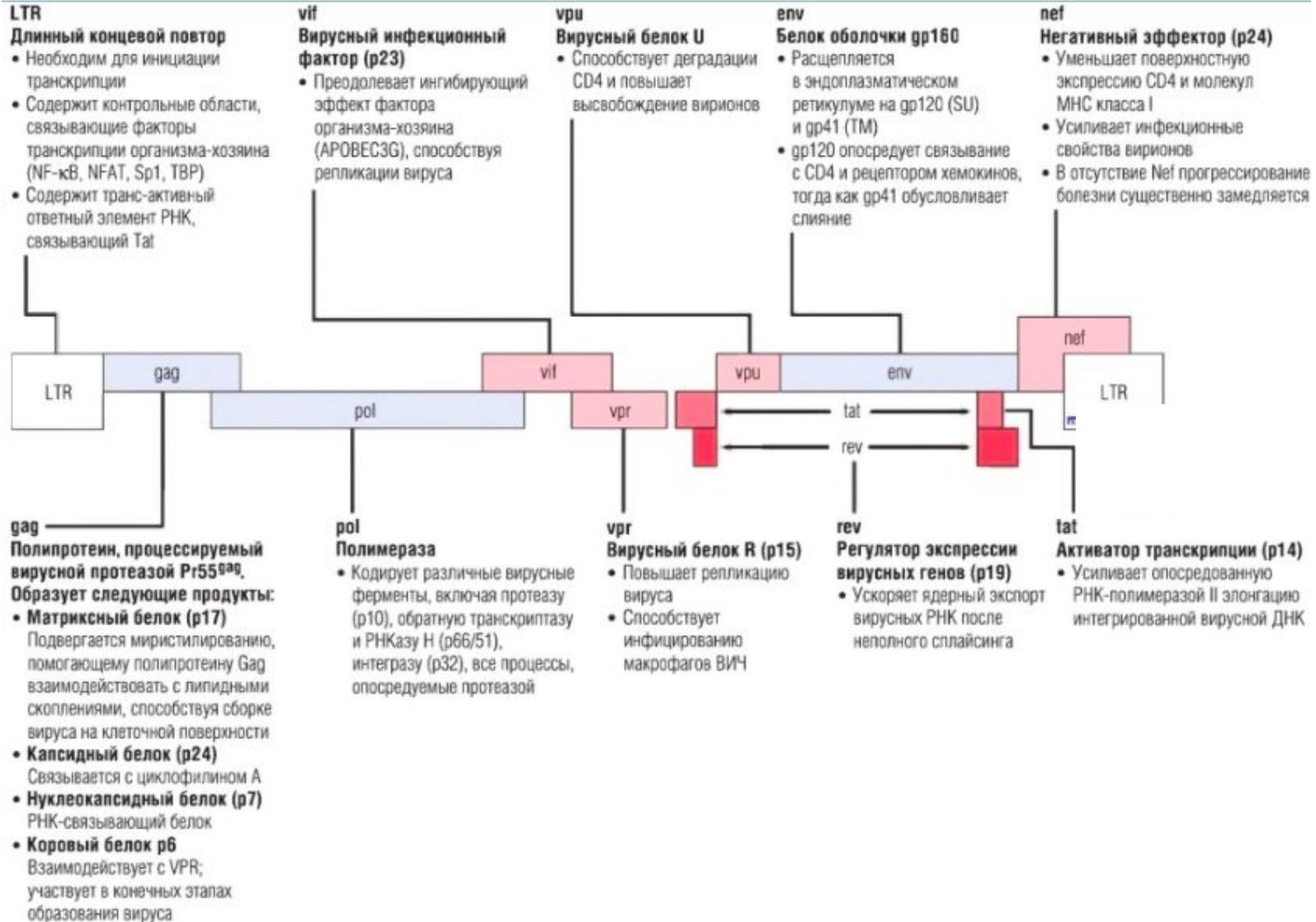


Вирус иммунодефицита человека — ретровирус из рода лентивирусов, поражающий клетки иммунной системы, вызывающий медленно прогрессирующее заболевание с хроническим течением

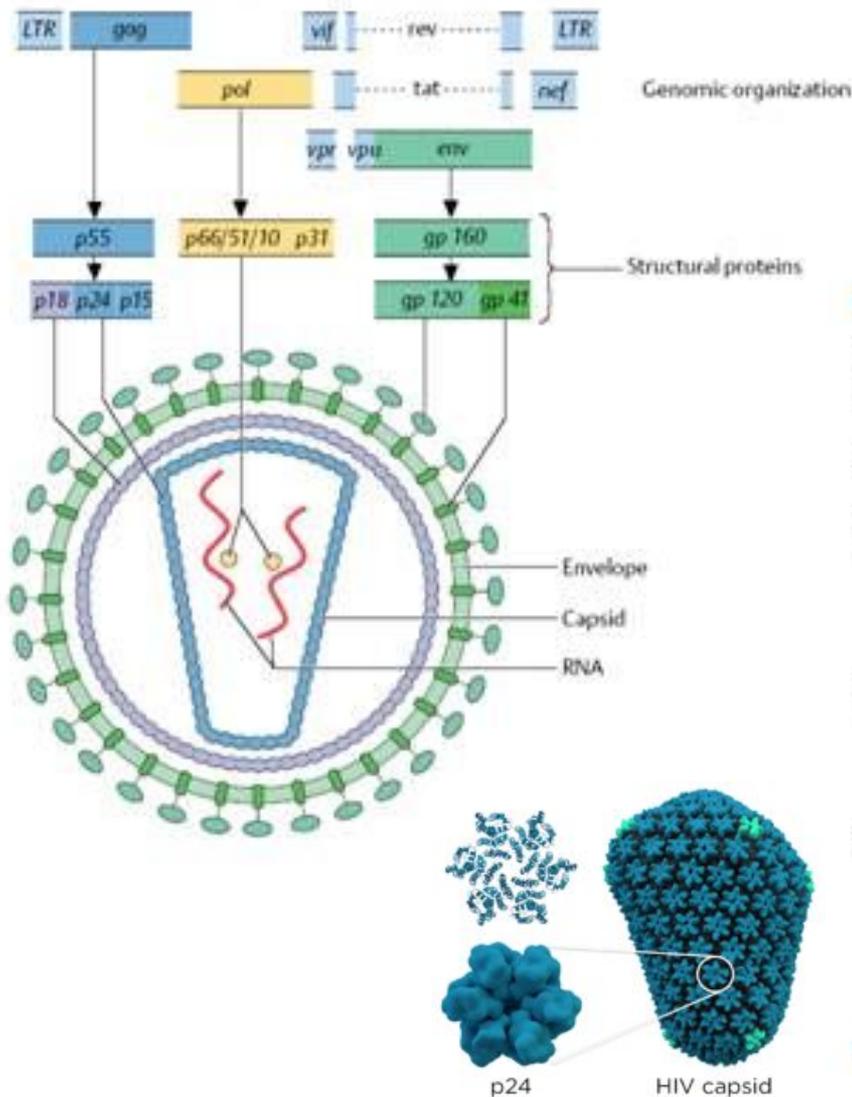
Геном вируса



Геном вируса

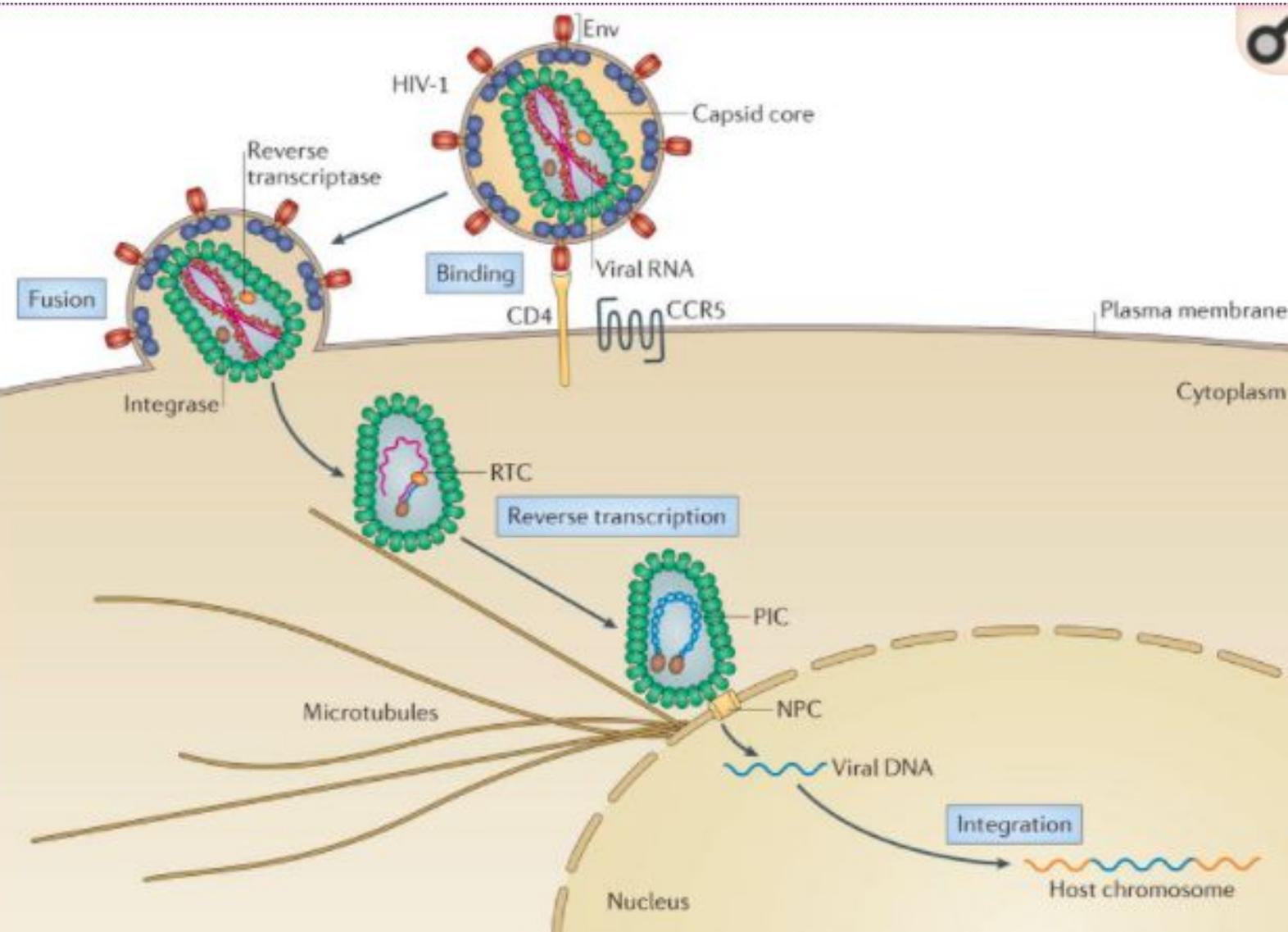


Соответствие генов белкам

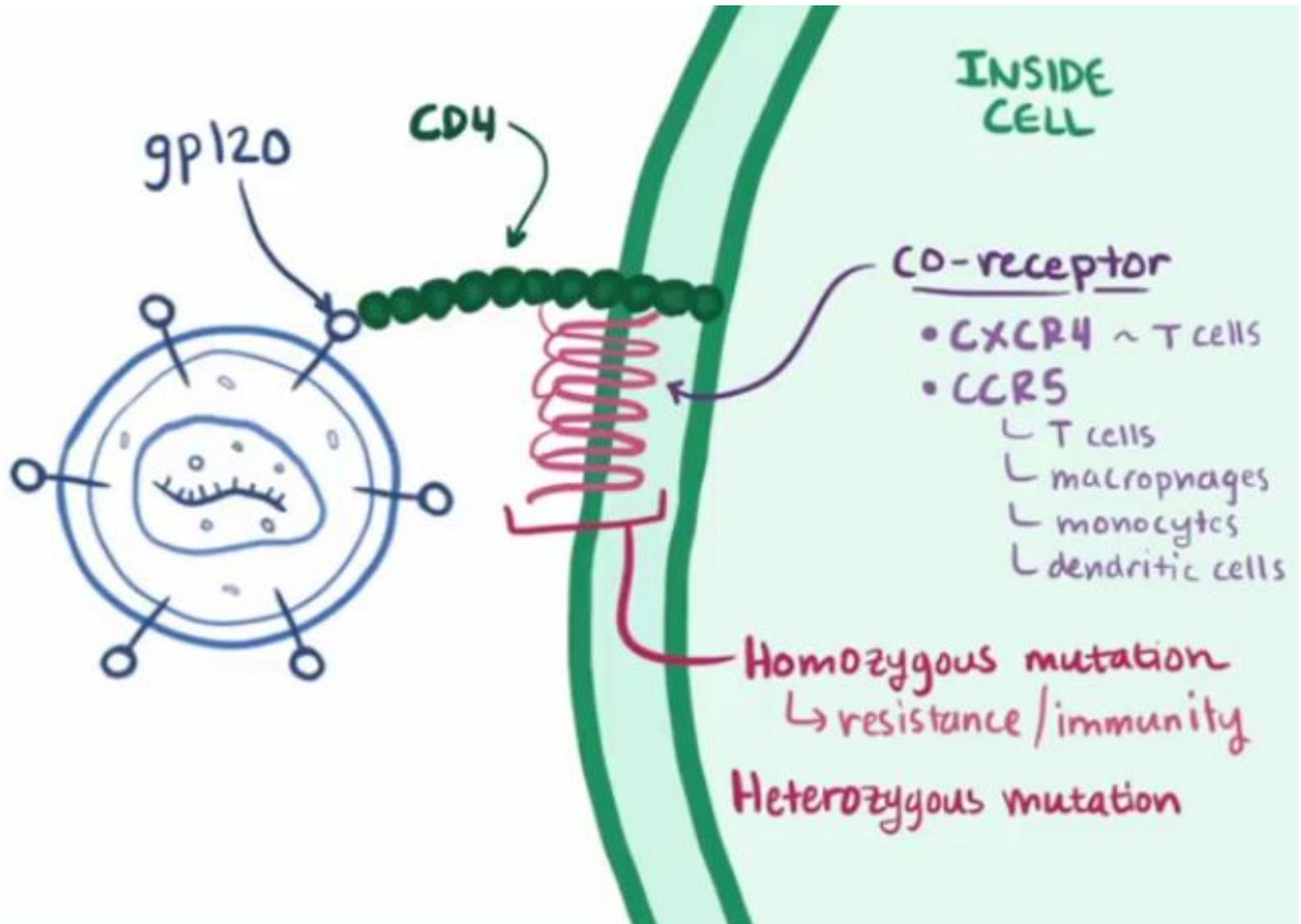


Gene	Gene product	Function
Structural genes:		
<i>gag</i>	p55	p55 Nucleocapsid, precursor of p18, p24, p15
	p18	Matrix protein
	p24	Capsid protein
<i>pol</i>	p66/51/10	Polymerase region
	p31	Reverse transcriptase/RNase/protease
<i>env</i>	gp160	Integrase
	gp120	Glycoprotein, precursor of gp120, gp41
	gp41	Surface protein (binds to CD4 molecule of host cell)
	gp41	Transmembrane protein

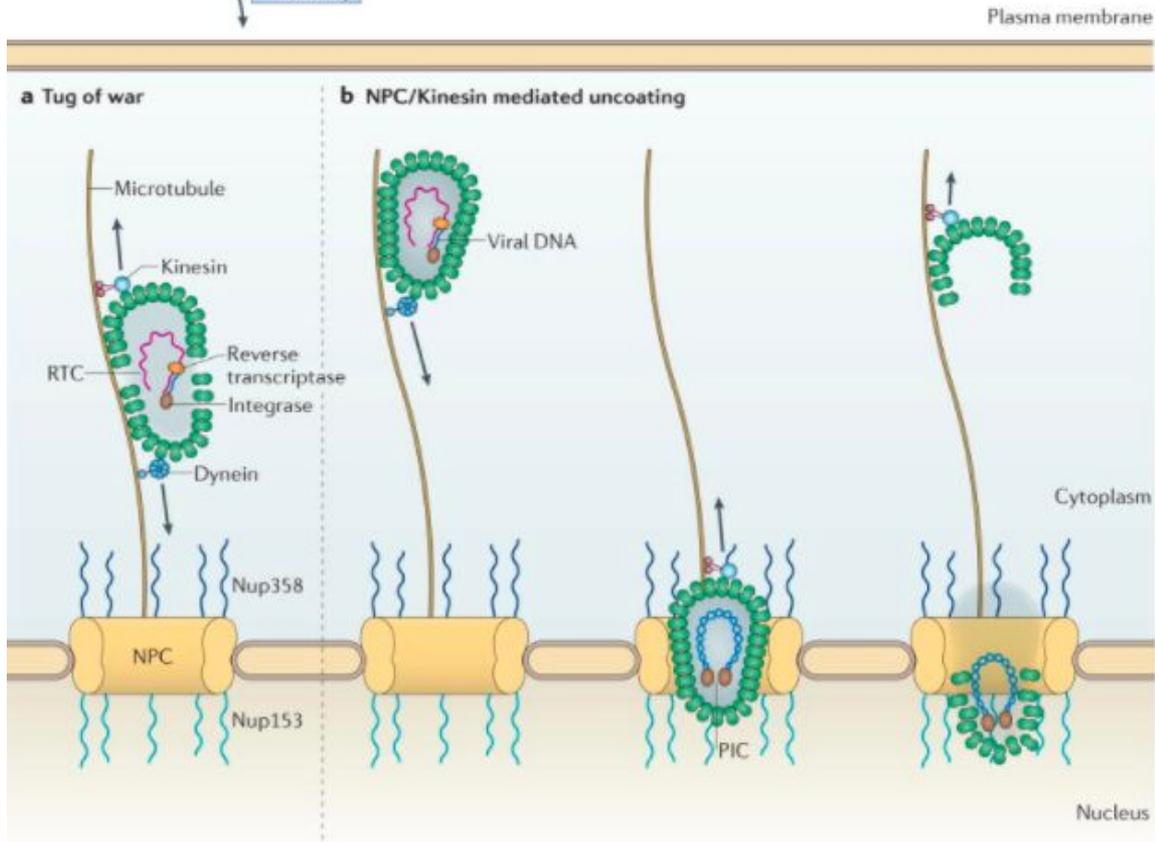
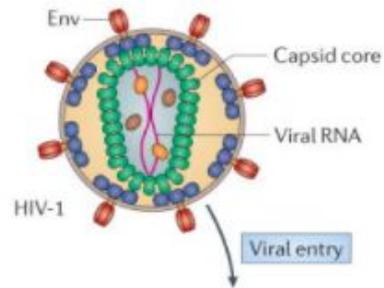
Проникновение вируса в клетке



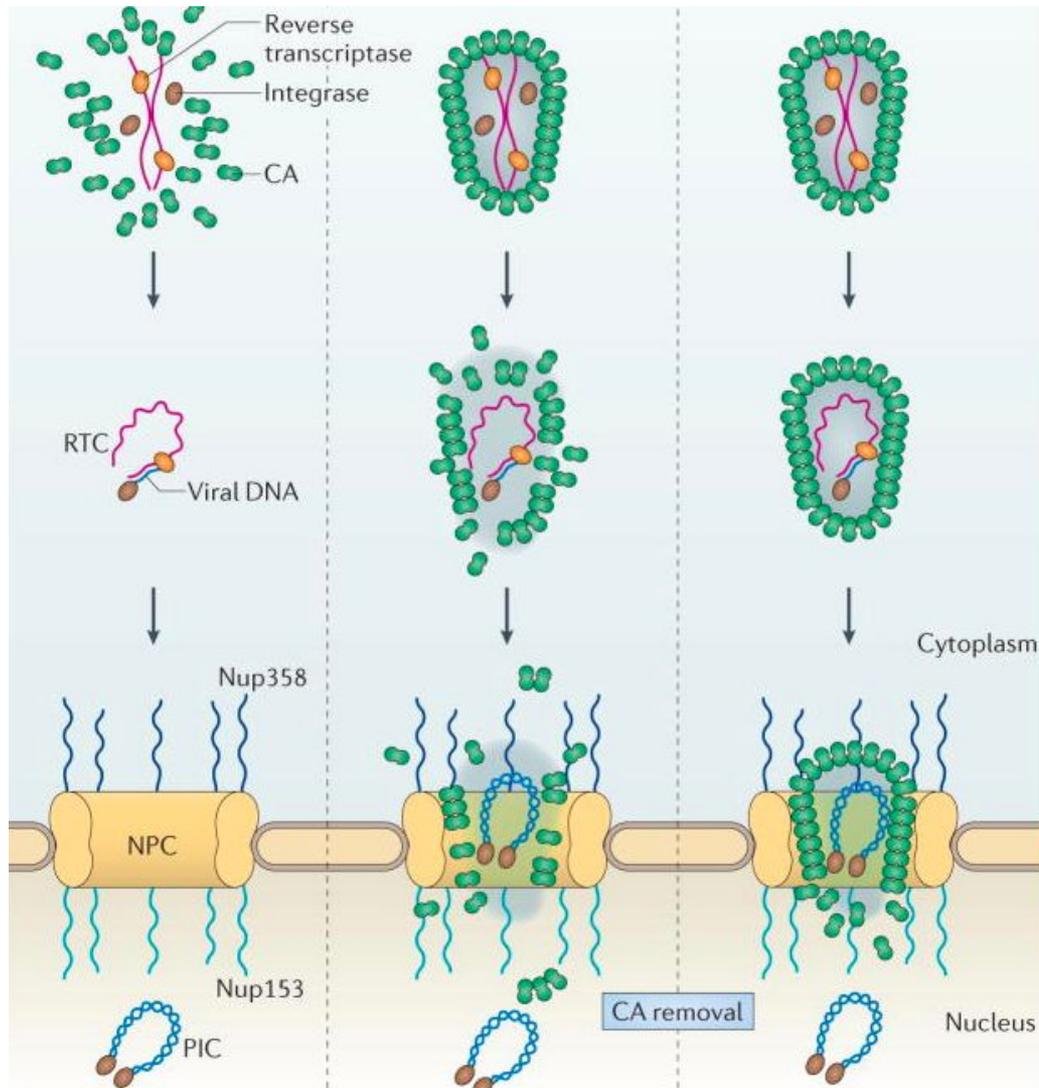
Адсорбция



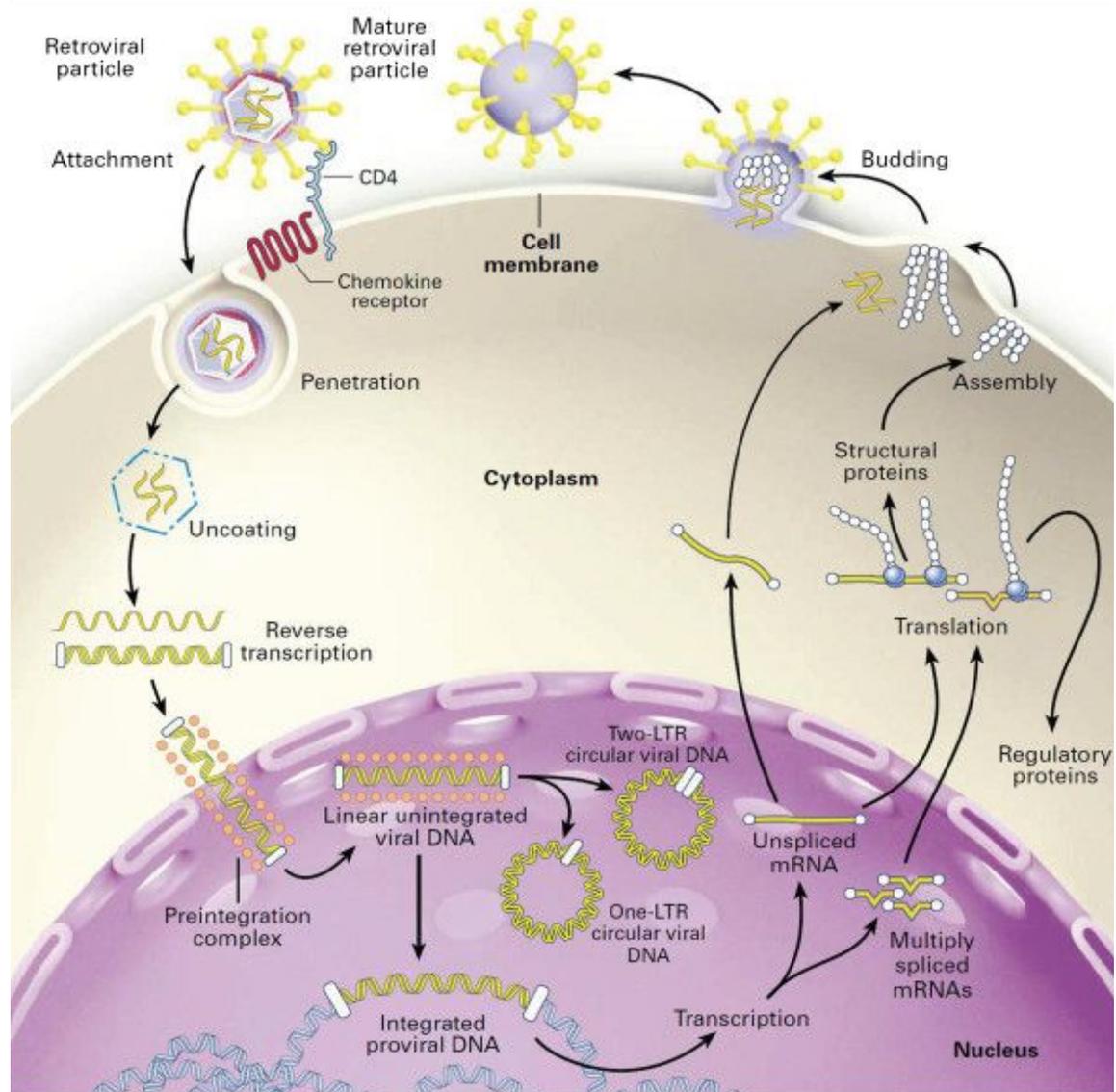
Доставка к ядру

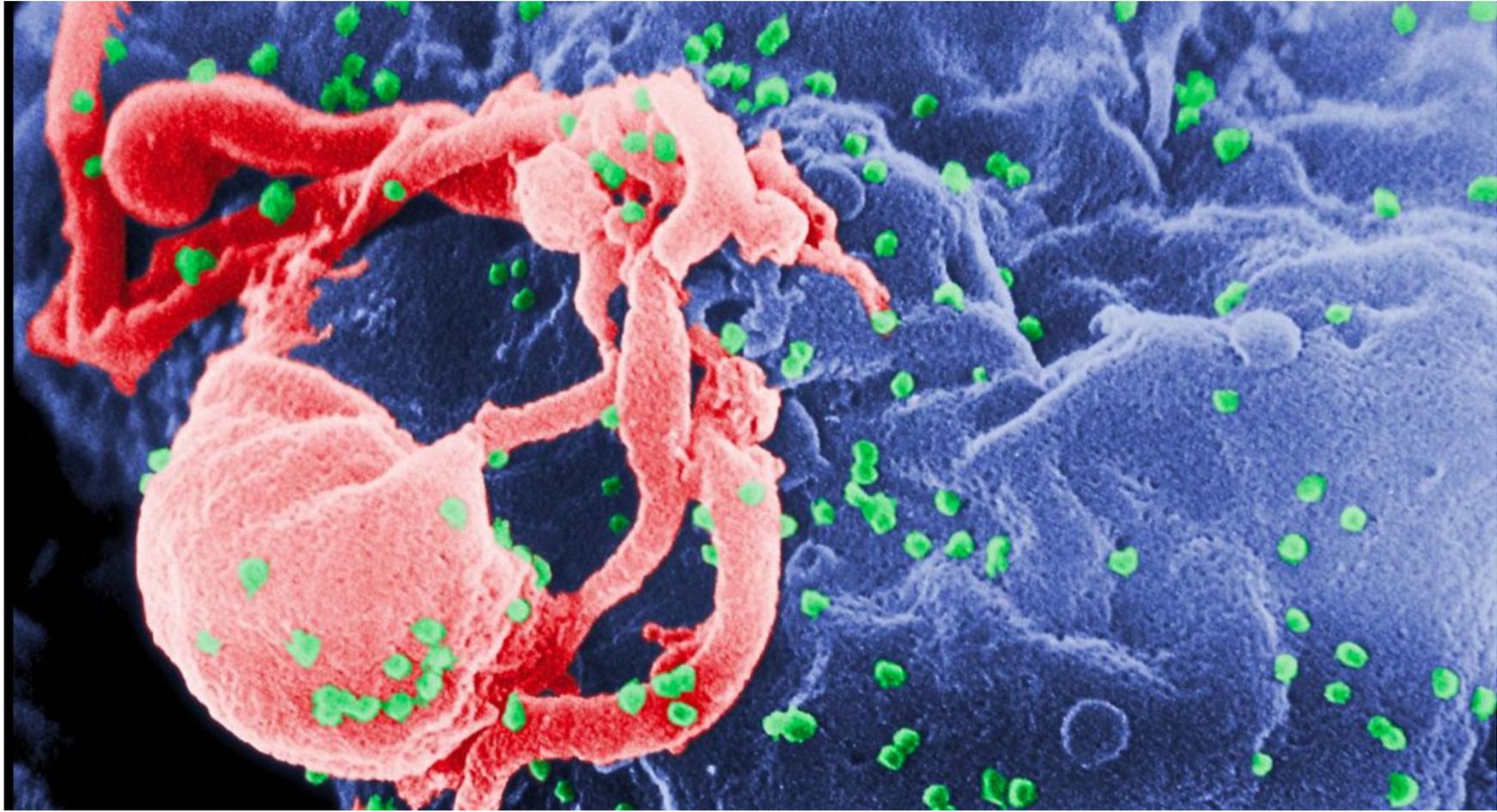


Проникновение в ядро и обратная транскрипция



Сборка вирусных частиц и выход ИЗ КЛЕТКИ



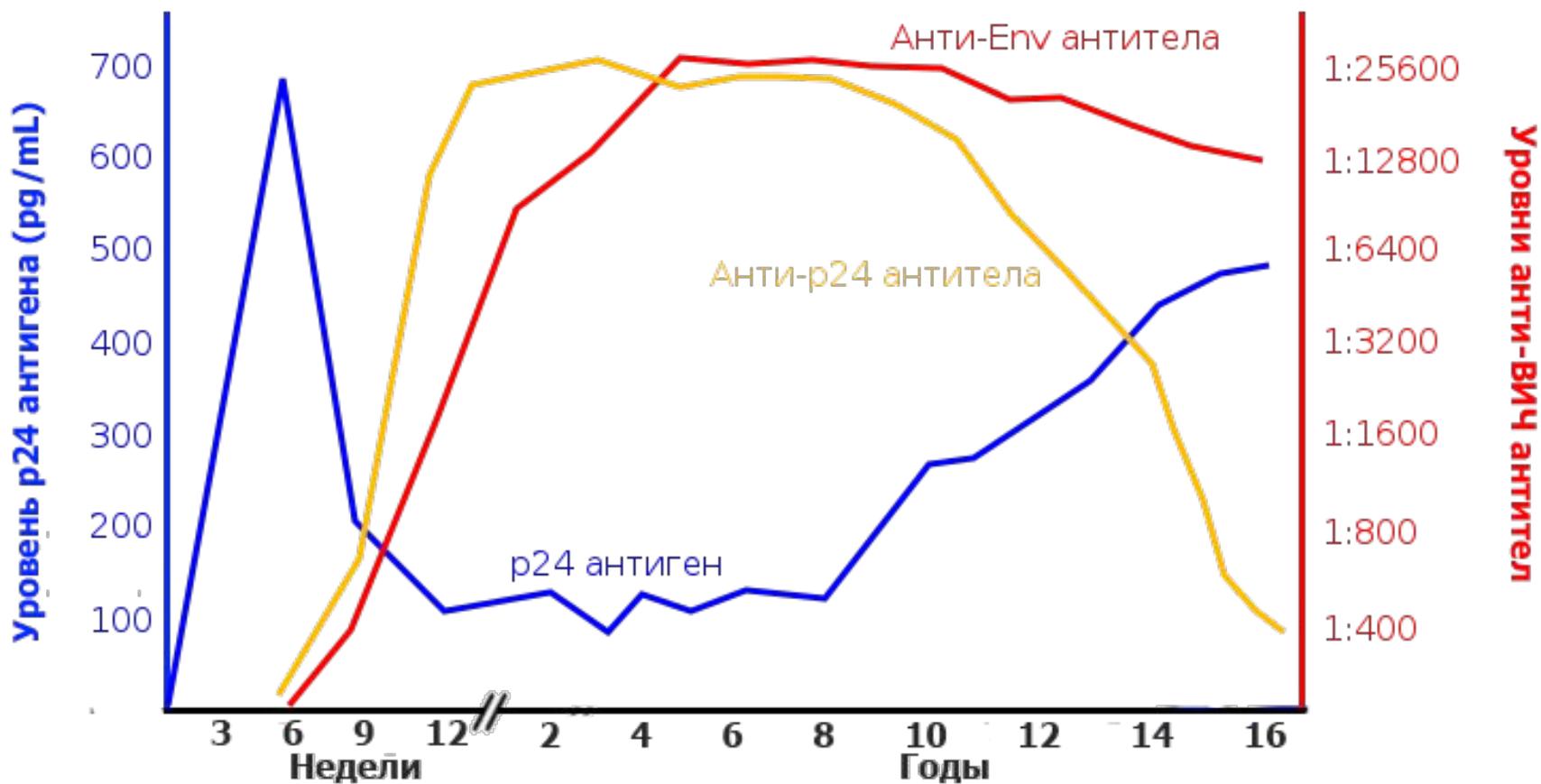


Механизмы патогенез

Нарушения

Т-клеточного звена	Разрушение клеток при выделении вируса
	Образование синцития
	Нарушение дифференцировки лимфоцитов
	Действие цитотоксических клеток
В-клеточного звена	Дисфункция В-лимфоцитов
Со стороны цитокинов	ИФН γ
	ИЛ-2
	Иные нарушения

Динамика выработки антител



Клинические классификации

В первой ВОЗовской классификации от 1988ого года выделяли 4 стадии

I стадия	начальная (острая) ВИЧ-инфекция
II стадия	персистирующая генерализованная лимфаденопатия
III стадия	СПИД-ассоциированный комплекс (пре-СПИД)
IV стадия	развёрнутый СПИД.

Клиническая классификация академика В.И. Покровского

I — стадия инкубации

II — стадия первичных проявлений

A — острая лихорадочная фаза

Б — бессимптомная фаза

В — персистирующая генерализованная лимфаденопатия

III — стадия вторичных проявлений:

A — потеря массы тела менее 10 %, поверхностные грибковые, бактериальные, вирусные поражения кожи и слизистых оболочек, опоясывающий герпес, повторные фарингиты, синуситы;

Б — прогрессирующая потеря массы тела более 10 %, необъяснимая диарея или лихорадка более 1 месяца, повторные и/или стойкие бактериальные и протозойные поражения внутренних органов (без диссеминации) или глубокие поражения кожи и слизистых оболочек: повторный или диссеминированный опоясывающий лишай, локализованная саркома Капоши;

В — генерализованные бактериальные, грибковые, вирусные, протозойные и паразитарные заболевания, пневмоцистная пневмония, кандидоз пищевода, атипичный микобактериоз, внелёгочный туберкулёз, кахексия, диссеминированная саркома Капоши, поражения ЦНС различной этиологии

IV — терминальная стадия

Классификация, предложенная центром по контролю и профилактике заболеваний США

Содержание CD4 ⁺ Т-клеток	Клинические категории		
	A острая (первичная) инфекция. Протекает бессимптомно или в виде ПГЛ	B симптомы ни A ни C	C синдром приобретенного иммунодефицита
> 500/мкл	A1	B1	C1
200–499/мкл	A2	B2	C2
< 200/мкл	A3	B3	C3

Клинические категории C1, C2, C3, а также A3 и B3 относят к больным СПИДом; ПГЛ – персистирующая генерализованная лимфаденопатия.

Маркёрные заболевания

- **Протозойные гельминтозные**
Криптоспоридиоз - диарея, продолжающаяся более 1 месяца
Изоспороз - то же
Пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii*
Стронгилоидоз - пневмония, расстройства ЦНС, рассеянные патологии
Токсоплазмоз - пневмония, расстройства ЦНС
- **Грибковые**
Аспергиллез - расстройства ЦНС, рассеянные патологии
Кандидоз - Поражения бронхов, легких пищевода
Криптококкоз - расстройства ЦНС, легочные и рассеянные патологии
Гистоплазмоз - рассеянные патологии
- **Бактериальные**
Атипичный микобактериоз - рассеянные патологии, вызванные микобактериями, но не возбудителями туберкулеза или лепры.
- **Вирусные**
Вызванные цитомегаловирусом - поражения легких, кишечника и ЦНС
Вызванные вирусом простого герпеса - тяжелые поражения кожи и слизистой, длящиеся более месяца; поражения легких, кишечника, рассеянные патологии
Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия
- **Онкологические**
Саркома Капоши - в любом возрасте
Церебральная лимфома
Неходжкинская лимфома - диффузная, недифференцированная, образована В-клетками или клетками неизвестного фенотипа
Лимфоретикулярные новообразования - по меньшей мере через 3 месяца после оппортунистических инфекций
- **Прочие**
Хронический лимфоидный интерстициальный пульмонит у детей

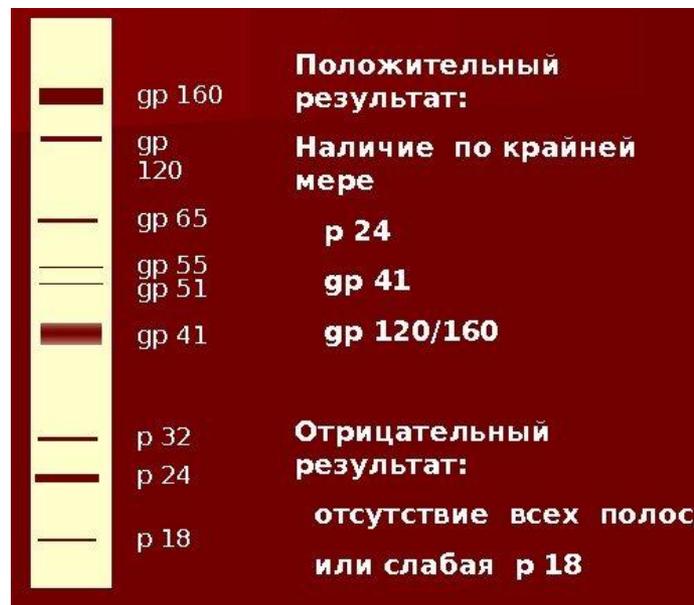
Диагностика

Иммунологическое исследований

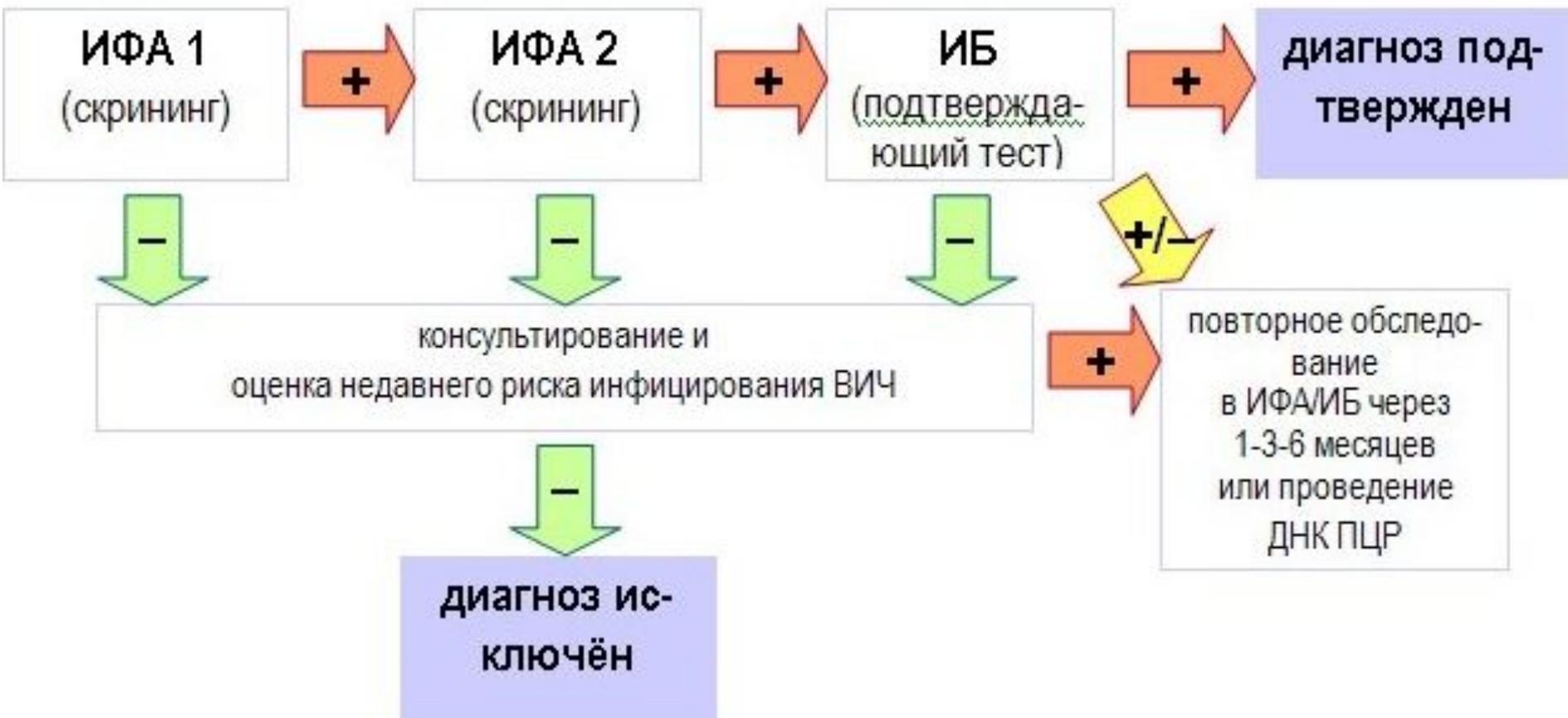
- Наличие характерных заболеваний
- CD4-клетки $< 400-500$ клеток/мкл
- $CD4/CD8 < 0,6$
- Резкое повышение количества IgA, IgG

Определение анти-ВИЧ-антител

- Твердофазный ИФА – количественный
- Иммуноблоттинг - качественный



Диагностика в России



OraQuick[®]
ADVANCE

HIV-1/2

C ◀



T ◀



OraQuick[®]
ADVANCE

HIV-1/2

C ◀



T ◀



Лечение

Лечение

- Высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ) не дает полного излечения от ВИЧ-инфекции, однако позволяет подавить вирус. В зависимости от принципа действия противоретровирусные препараты делятся на классы:
 - ❖ *Ингибиторы обратной транскриптазы (нуклеозидные – НИОТ) : азидотимидин (зидовудин, ретровир, тимозид); ламивудин и др.*
 - ❖ *Ингибиторы обратной транскриптазы (ненуклеозидные – ННИОТ) : эфавиренц, делавердин, невирапин*
 - ❖ *Ингибиторы обратной транскриптазы нуклеотидные: тенофовир*
 - ❖ *Ингибиторы протеазы (ИП): индинавир, саквинавир, ампренавир, лопинавир/ритонавир, нелфинавир*
 - ❖ *Ингибиторы слияния/проникновения (ИС): энфувиртид*
 - ❖ *Ингибиторы интегразы (ИИ): Маравирок*

Лечение

Комбинированные препараты:

- Тризивир = абакавир+зидовудин+ламивудин
- Трувада = тенофовир+эмтрицитабин
- Калетра = лопинавир+ритонавир
- Кивекса = абакавир+ламивудин
- Комбивир = зидовудин+ламивудин

A HISTORY OF HIV SURVIVAL IN THE UK

Treatment for HIV has radically improved since the beginning of the epidemic in 1981. HIV-infected people in the UK are now surviving for decades, rather than months or years. By Janna Lawrence.

EVOLUTION OF HIV CARE

HIV attacks and depletes the immune system of CD4⁺ T cells. If infection is left untreated, it can progress to a point where previously harmless microbes become deadly infections, a condition we now know well as AIDS. In the early days of the HIV epidemic, most patients had progressed to AIDS by the time of diagnosis. Medicine could do no more than treat or limit opportunistic infection, and most patients died within a year or two. Today, most patients are diagnosed and begin treatment long before the virus has time to ravage their body's defence system. And thanks to the development of dozens of new drugs that suppress viral replication, people infected with HIV can live a long life.

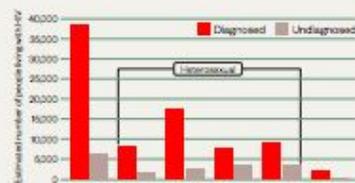
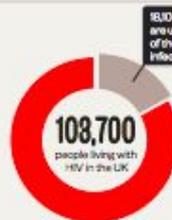
YEARS LIVED AFTER TREATMENT STARTS

Data are for a person starting treatment in their 30s (excluding the 1991 data point).



IDENTIFYING HIV

People with HIV can only benefit from the advances in the treatment of HIV if they are identified and begin receiving drugs. In 2014, 17% of people living with HIV in the UK remain undiagnosed. The most affected groups of people are men who have sex with men (MSM) and black African men and women.



Years lived after treatment starts

1982: Terrence Higgins dies of AIDS, his friends establish the Terrence Higgins Trust, the first HIV charity in the UK.

1983: In the US, epidemiological studies indicate that the disease is spread by intimate sexual contact, needles, or blood transfusions. At this point, most AIDS patients are men who have sex with men.

1984: A virus is identified as the causative agent of AIDS and is called HTLV-III. It later becomes known as HIV.

1985-86: Testing for the virus is introduced into genitourinary medicine clinics. The first public awareness campaign begins with the slogan "Don't die of ignorance".

10 DAYS

1981: The first recorded case of AIDS in the UK is a 49-year-old man admitted to Brompton Hospital (now the Royal Brompton) in London, with *Pneumocystis carinii* pneumonia. Despite medical intervention, he dies ten days later.

20 MONTHS

1984-87: Treatment is only available for patients who have already progressed to AIDS. It focuses on preventing or treating opportunistic infections, until the release of zidovudine, the first drug that targets the virus. This increases survival from 10 months to 20 months. But again, it is only licensed for patients who already have AIDS.

1988: World summit on AIDS takes place in London and the first World AIDS Day is held on 1 December.

1991: Soap opera character Mark Fowler is diagnosed with HIV on Eastenders, leading to a spike in testing. Freddie Mercury dies of AIDS, leading to a large fundraising concert at Wembley Stadium.

5 YEARS

1991-93: Medics are now experimenting with earlier intervention for HIV-infected patients who are yet to develop AIDS. Zidovudine's licence is extended to treat patients sooner, but has limited success. However, prophylaxis for opportunistic infections is improved. Average time between beginning treatment for HIV and death increases to about five years.

20 YEARS

1996: Highly active antiretroviral therapy, defined as a combination of at least three drugs, is introduced as a new standard of care. Protease inhibitors are combined with NRTIs (see 'Drug approvals key') and expected survival increases dramatically after treatment.

2001: The UK government launches its first national strategy for sexual health and HIV.

2002: 1 in 8 treatment-naïve patients now has at least one mutation associated with drug resistance.

1998: Viral load assays become an established part of clinical practice to monitor treatment.

2001: Kaletra – the first co-formulated protease inhibitor – contains lopinavir boosted with low-dose ritonavir. This approach makes protease inhibitors much more effective.

2004: Most patients are diagnosed late (defined as a CD4⁺ cell count <350 cells/mm³).

67%

2006: The first rapid HIV test – bioLytics's INSTI HIV test – is approved in the EU. It provides results in 60 seconds.

66%

Patients in care for HIV prescribed antiretroviral therapy, now simply known as ART.

2006: The first rapid HIV test – bioLytics's INSTI HIV test – is approved in the EU. It provides results in 60 seconds.

2008: New British HIV Association guidelines encourage the normalisation of HIV testing and recommend initiating antiretroviral treatment earlier in the course of infection.

2010-2015: HIV patients in their 30s starting treatment between 2000 and 2010 can expect to live well into their 70s. Today, it is believed that patients can have a normal life expectancy. New medicines continue to come to market with improved safety profiles and reduced likelihood of resistance developing to treatment.

39 YEARS

2014: Late diagnosis of HIV declines significantly.

40%

The number of HIV patients prescribed ART increases. And 95% of these have an undetectable viral load.

2015: British HIV Association guidelines recommend everyone with HIV who is prepared to take antiretroviral treatment should receive it, regardless of CD4⁺ T-cell count.

DRUG APPROVALS KEY

- Nucleoside/Nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NRTI/NRTI)
- Protease inhibitors
- Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI)
- Fusion inhibitors
- Integrase inhibitors
- CCR5 inhibitors
- CRFP4 inhibitors

1980 1985 1990 1995 2000 2005 2010 2015

Спасибо за внимание!



* Special for Philipp Kulikov