

Государственное образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Сибирский Государственный
Медицинский Университет»

Министерство здравоохранения и социального развития Российской
Кафедра микробиологии и вирусологии
Федерации



Лекция №8.

ВИРУС ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА

Лектор: к.м.н., доцент кафедры микробиологии и вирусологии В. Г. Пехенько

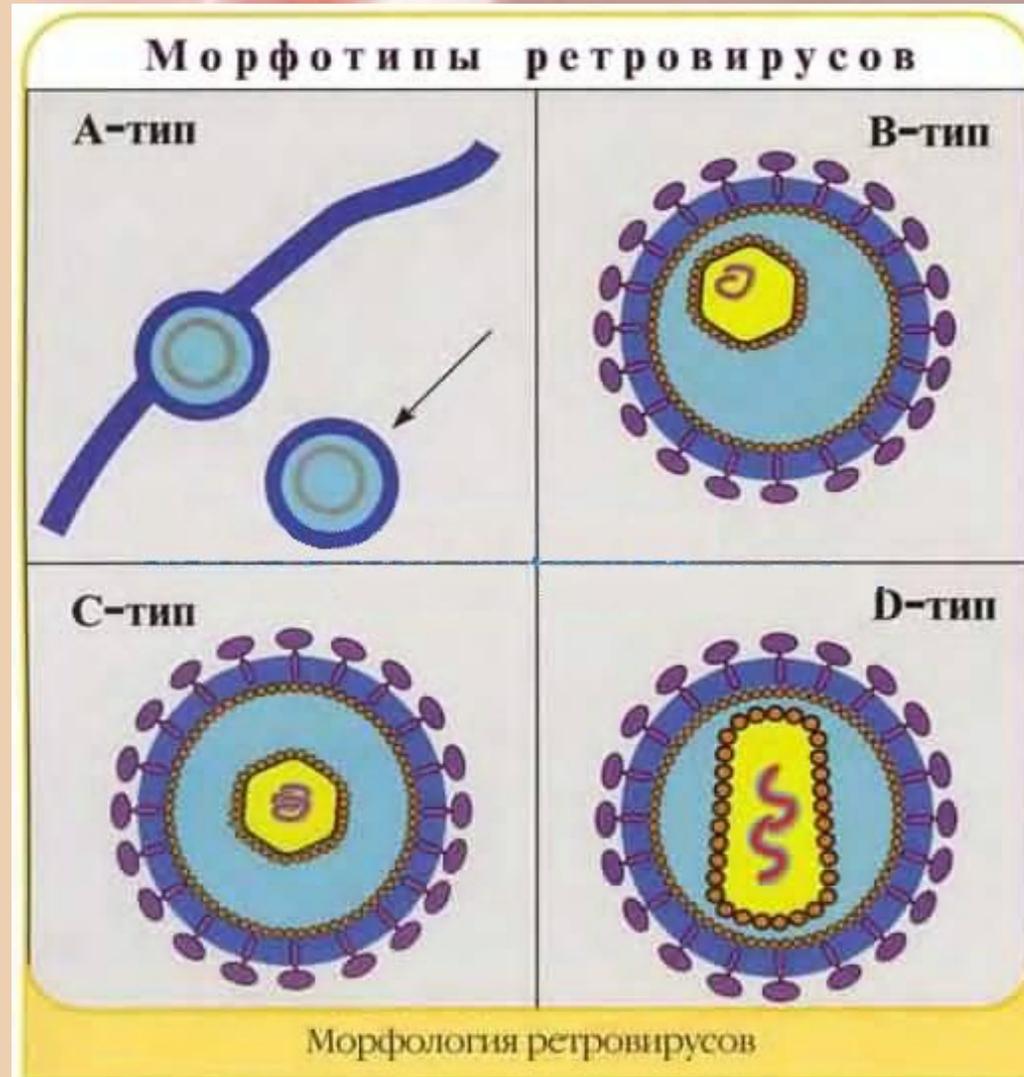
Томск-2010 г.

РЕТРОВИРУСЫ

- **РЕТРОВИРУСЫ** (от лат. retro - назад и вирусы) - семейство **РНК-содержащих вирусов**. Обнаружены у всех позвоночных (в т. ч. человека) и некоторых беспозвоночных.
- Особенность ретровирусов - наличие в жизненном цикле **обратной транскрипции** (синтез ДНК на матрице РНК), осуществляемой при участии фермента ревертазы. Большинство ретровирусов онкогенны: вызывают лейкозы, саркомы, опухоли молочных желез и др.

РЕТРОВИРУСЫ

- Ретровирусы содержат две идентичные молекулы геномной РНК и РНК-зависимую ДНК-полимеразу (обратную транскриптазу, ревертазу).
- Семейство включает вирусы 7 родов: альфа-, бета-, гамма-, дельта-, эпсилонретровирусы, лентивирусы и спумавирусы.
- Семейство включает вирусы, патогенные для человека и многих видов животных.



РЕТРОВИРУСЫ

- Большинство ретровирусов обладают выраженным тропизмом к клеткам лимфоретикулярной и гемопоэтической системы. В борьбе с ретровирусными инфекциями основной мерой является **предотвращение передачи вируса**.
- Вирионы ретровирусов представляют собой округлые оболочечные частицы диаметром 80—100 нм, обладающие уникальной трехслойной структурой.
- Центральная часть вириона представлена нуклеопротеиновым комплексом, который включает около 30 молекул ревертазы и имеет спиральную симметрию.
- Эта структура окружена икосаэдрическим капсидом диаметром около 60 нм, покрытым оболочкой, происходящей из мембраны клетки, от которой отходят гликопротеиновые пептомеры.
- Lentivirus имеют на поверхности примерно 72 шишкоподобных пептомера длиной около 10 нм с яйцевидным концевым уплотнением.
- Ретровирусы имеют диплоидный геном, представляющий инвертированный димер из двух молекул линейной позитивной полярности, оц(+)-РНК; каждая молекула содержит 7-11 тн и имеет полиА последовательность на 3'-конце и КЭП-структуру на 5'-конце.

РЕТРОВИРУСЫ

- **Геном ретровирусов уникален в следующих отношениях:**

1) является единственным диплоидным;

2) вирусная РНК синтезируется и изменяется с помощью механизма, изменяющего клеточную мРНК;

3) это единственный геном, связанный со специфическим переносом функции РНК целиком к первичной репликации;

4) это единственная оц(+)РНК, которая не является мРНК вскоре после инфекции;

5) это единственный геном, кодирующий обратную транскриптазу, которая сама по себе уникальна.

РЕТРОВИРУСЫ

- Среди многих своих функций обратная транскриптаза служит в качестве РНК-зависимой ДНК полимеразы, а ДНК-зависимая ДНК полимераза, интеграна и РНКазы, каждая в меру своей определенной функции, представляют различную часть белковой молекулы.
- Геном недефектных ретровирусов содержит три разных гена, каждый из которых кодирует два и более белка.
- Gag ген кодирует вирионные структурные белки, pol ген кодирует обратную транскриптазу, а env ген кодирует вирионные поверхностные белки. Геном кодирует также несколько определенных вирионных компонентов.

РЕТРОВИРУСЫ

- Геном быстро трансформирующих ретровирусов содержит четвертый ген — вирусный онкоген (v-onc).
- Присутствие онкогена обычно связано с делецией в другом месте генома, обычно в env гене, так что большинство v-onc содержащих вирусов не способны синтезировать полностью оболочку и поэтому являются дефектными по репликации. Они всегда находят связь с недефектными вирусами, которые реплицируются полностью и функционируют в качестве помощников.
- Вирус саркомы Рауса является исключением. Его геном содержит вирусный онкоген v-src и также полные gag, pol и env гены, и поэтому является репликативнокомпетентным.

РЕТРОВИРУСЫ

- Кроме генов *gag*, *pol* и *env*, общих для всех ретровирусов, лентивирусы кодируют еще несколько других «дополнительных» генов. К ним относятся:
 - 1) *tat* ген, который кодирует трансактиватор, связанный с клеточными факторами, повышающими эффективность трансляции клеточной РНК полимеразы, главным образом за счет преждевременной остановки транскрипции;
 - 2) *rev* ген кодирует белок, который связан с удлинением РНК транскриптов и их перемещением из ядра в цитоплазму, обеспечивая полный путь мРНК для трансляции;
 - 3) *nef* ген, который не требуется для репликации вируса в культуре лимфоцитов, но важен для репликации в макрофагах и для развития болезни, вызванной вирусом иммунодефицита обезьян у обезьян резус; *nef* белок регулирует экспрессию клеток CD4 и образование ИЛ-2 и может изменять активацию клеток мишеней в организме;
 - 4) *vif* ген кодирует белок (фактор инфекционности вирусов), который необходим для некоторых стадий вирусного морфогенеза, связанных с инфекционностью.

РЕТРОВИРУСЫ

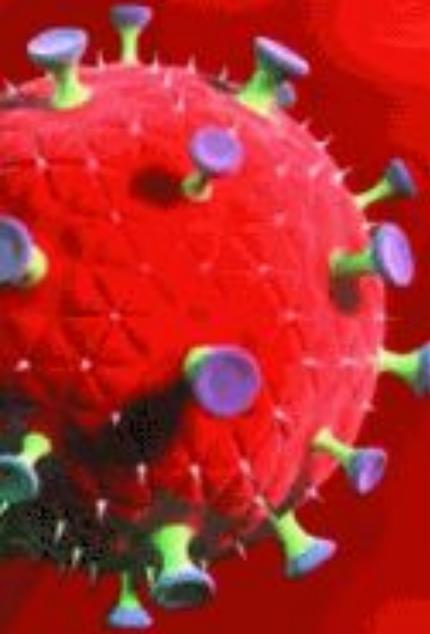
- В составе ретровирусов обнаружено 11-13 белков. Часть из них локализована в сердцевине, а главный внутренний белок Р27 - Р30 - в мембране, окружающей РНК. В составе липопротеиновой оболочки 2-5 гликопротеинов, из которых более крупный образует головку шипика и является главным компонентом оболочки, а более мелкие белки образуют отросток, погруженный в билипидный слой.
- Различные белки ответственны за групповую и типовую специфичность.
- Подгрупповые и типоспецифические антигены связаны с наружными гликопротеинами и выявляются в РН, РСК, ИФ и РИД.
- Группоспецифические антигены связаны с белками сердцевины. Их обнаруживают в РСК, ИФ и РИД. Главный внутренний белок Р27 - Р30 - основной группоспецифический антиген, общий для всех ретровирусов птиц или млекопитающих, относящихся к одной группе.
- Согласно предложенной ранее номенклатуре структурные белки ретровирусов обозначали следующим образом: МА - матриксный, СА - капсидный, NC - белок нуклеокапсида, SU - поверхностный, TM - трансмембранный, PR- протеаза, RT - ревертаза, IN - белок интеграции.

РЕТРОВИРУСЫ

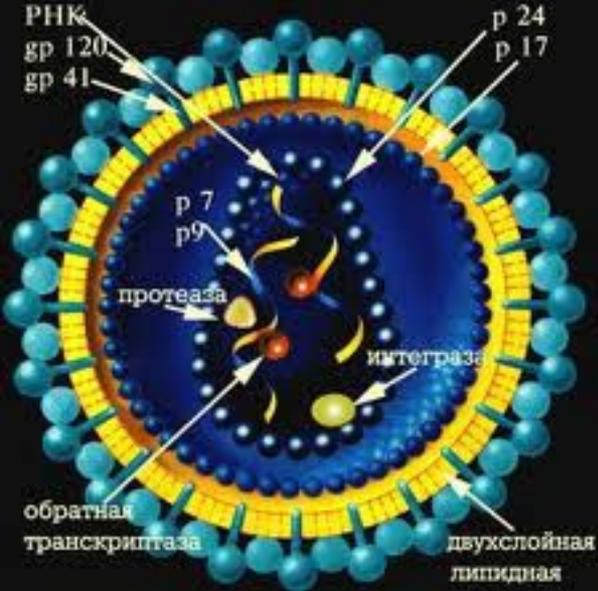
- Гликопротеины ретровирусов обладают антигенными детерминантами, которые определяют индивидуальную специфичность каждого вируса.
- Белки наружной оболочки участвуют в различных взаимодействиях вируса и клетки. С ними связаны такие феномены, как круг хозяев, тканевая специфичность, адсорбция вириона и его проникновение в клетку, специфичность интерференции, индукция синтеза нейтрализующих антител и протективные свойства.
- Антитела к поверхностным гликопротеинам обладают нейтрализующей активностью. Структурной организацией гликопротеины ретровирусов принципиально не отличаются от гликопротеинов других оболочечных вирусов. Особенно большое сходство обнаружено в случаях, когда N-концевой домен гликопротеина экспонирован на поверхности вириона.
- Для ретровирусов характерна высокая изменчивость генома. Она может быть связана как с иммунологическим давлением на антигенные участки белков, так и с высокой частотой спонтанных мутаций в геноме вируса.

Вирус иммунодефицита человека

- **ВИЧ принадлежит к семейству *Retriviridae*, подсемейству *Lentivirus* ("медленный" вирус).**
- **Возбудителем ВИЧ-инфекции является вирус иммунодефицита человека: ВИЧ (1,2) - он может быть двух типов (1 и 2) (по английски HIV).**
- **ВИЧ-1 был открыт в 1982 году Галло и параллельно Мортанье.**
- **ВИЧ-2 был открыт в 1985 году, впервые описан в Западной Африке. Структурно ВИЧ-1 отличается от ВИЧ-2 по строению гликопротеидов мембраны. Чаще всего встречается ВИЧ-1. Клиника, патогенез заболеваний вызываемых вирусами одинаковы.**

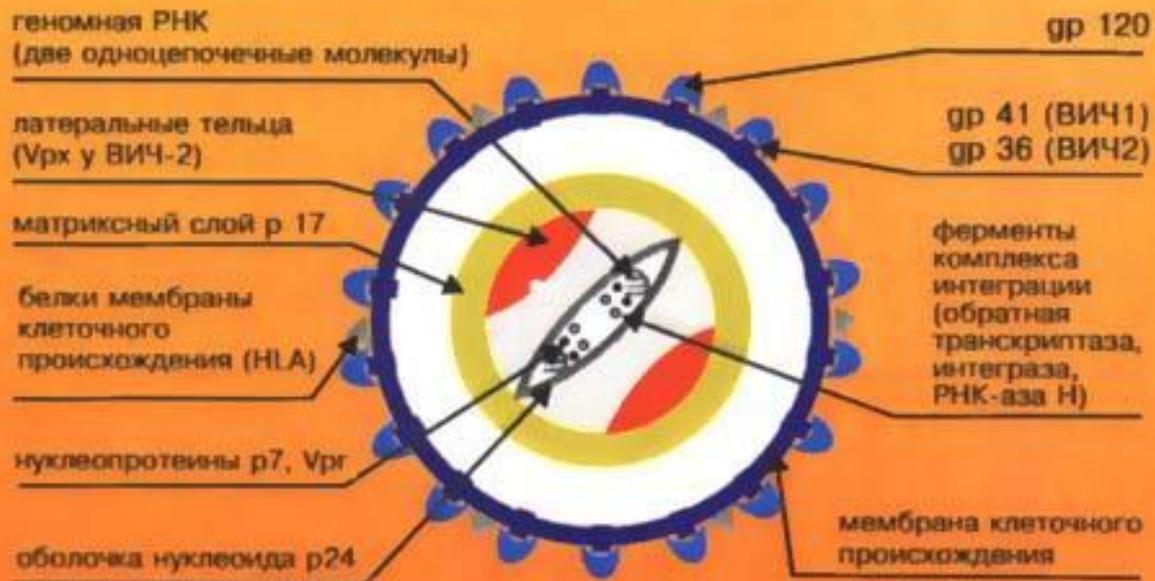


Строение вируса



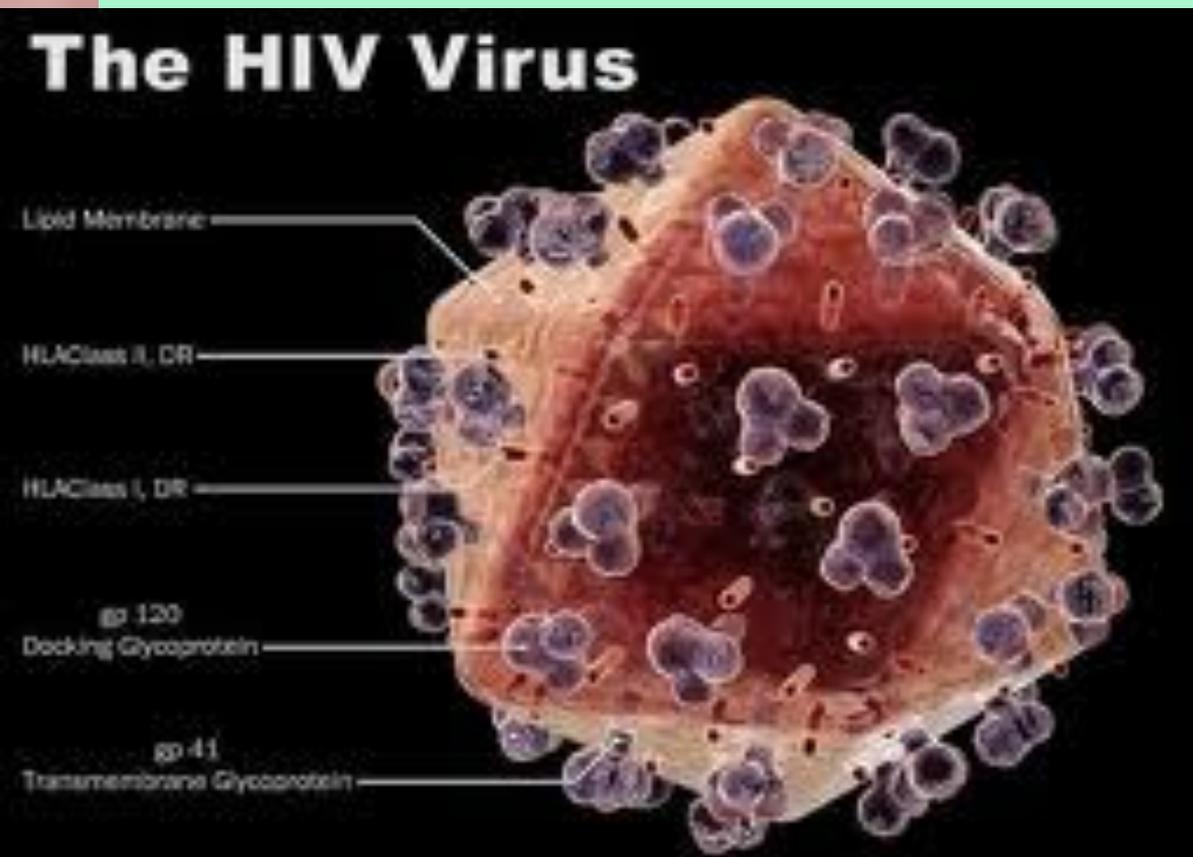
- В центре вирусной частицы находятся 2 зигзагообразные молекулы РНК. Вместе с молекулами РНК находятся 2 молекулы обратной транскриптазы (или ревертазы). Они упакованы с помощью белков: р-15, р-24.
- Вирус имеет внешнюю оболочку, представленную белком р-18 и липопротеидную оболочку - суперкапсид.

- Липопротеид имеет антигенные детерминанты - молекулы гликопротеидов, напоминающие грибок, ножка которого погружена в мембрану суперкапсида, а шляпка обращена наружу.
- Шляпка образована так называемым гликопротеидом р-120, а ножка представлена гр-41. Весь гликопротеидный рецептор, включающий в себя и шляпку и ножку называется гр-160.



Строение вируса

- Вирус имеет округлую форму, средние размеры 100-140 нм, вирус является сложным (окружен суперкапсидом и белковыми оболочками). Геном вируса содержит 9 генов из них 3 структурных и 6 регуляторных.
- Геном является очень изменчивым: постоянно идет процесс антигенного дрейфа. Существует несколько серологических рас вируса: 8 уже сформированных антигенных вариантов: A B C D E F G H. Значение варианта вируса позволяет предположить источник заражения. Так например в Африке чаще всего встречается антигенные варианты F G H. В чаще всего передается среди гомосексуалистов.

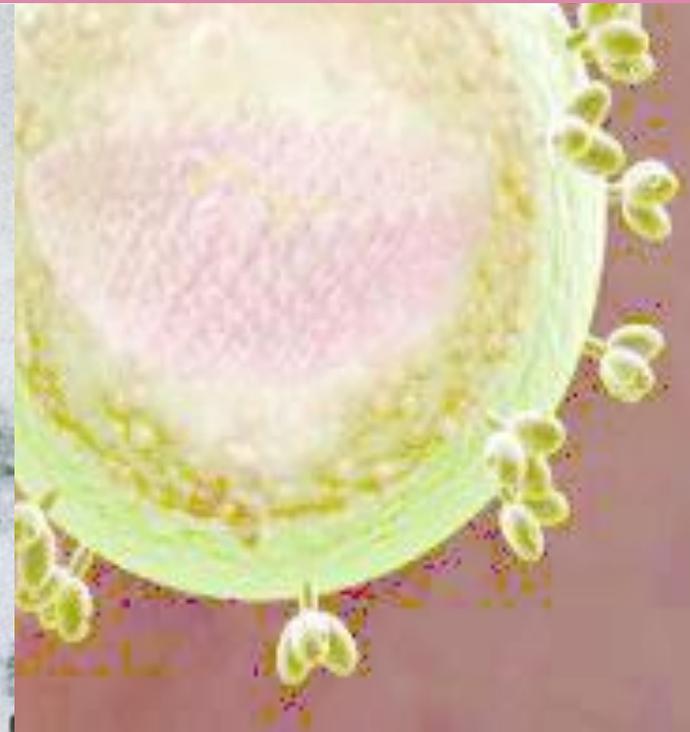


- **Высокая изменчивость, текучесть антигенного состава крайне затрудняет разработку специфической профилактики - разработку вакцины.**

Культивирование вируса

- *in vitro* культивируется в 2 биологических средах - в культуре клеток, лимфоцитов хелперов с добавлением различных стимуляторов роста - фитогемагглютинаина и других, существует эффект цитопатического действия, который выражается в образовании симпласта, то есть стабильной клетки из Т-лимфоцитов, межклеточные перегородки которых сливаются образуя огромные пласты или сети, представляющие как бы одну клетку имеющую 200-300-500 ядер. В культуре накапливаются миллионы и миллиарды копий вируса. Подобная культура используется для накопления вирусов с целью получения диагностических препаратов.

Электронная микрофотография вирусов иммунодефицита человека (ВИЧ). Изображение, полученное Мартином Хартманном (Dr. Martin Hartmann) из Гейдельбергского университета

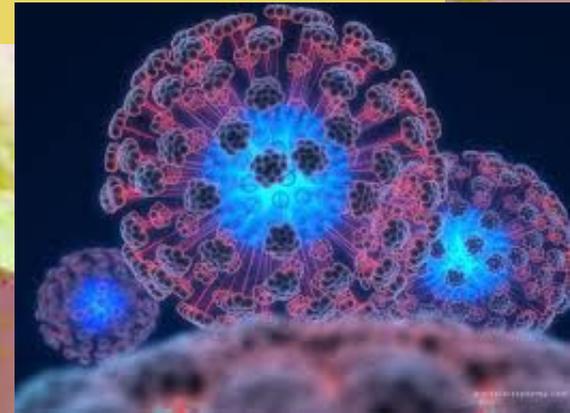


Культивирование вируса

- Второй биологической моделью для культивирования вируса являются животные - специальные чистопородные кролики, шимпанзе, гиббоны.
- Вирус в лабораторных животных размножается, но каждое из них является тупиком: от одного к другому животному и от животного к человеку этот вирус не передается, но вирус можно накапливать, можно моделировать патогенез заболевания.

Устойчивость вируса

- Вирус обладает средней для сложных вирусов устойчивостью. Он мгновенно погибает при кипячении, но для того чтобы гарантировать что вирус погиб нужно кипятить 20-30 мин, очень быстро погибает под действием различных дезинфектантов - перекись водорода, глутаральдегид, хлор- , фенол-содержащих препаратов.
- Для обработки рук и антисептических процедур рекомендуют применять хлоргексидин, спирт не очень быстро убивает вирус (70% за 10 мин). При нагревании до 180 вирус в течении часа погибает на 100%, при автоклавировании на 100%.
- В настоящее время методы которые реально могут гарантировать нам уничтожение ВИЧ это автоклавирование и воздушная стерилизация. Все остальные методы являются методами интенсивной дезинфекции, но не стерилизации, поскольку никто не знает чем покрыты вирионы в том материале который обрабатывается. Вирионы могут находится внутри комка биологической жидкости и переживать обработку дезинфектантами.



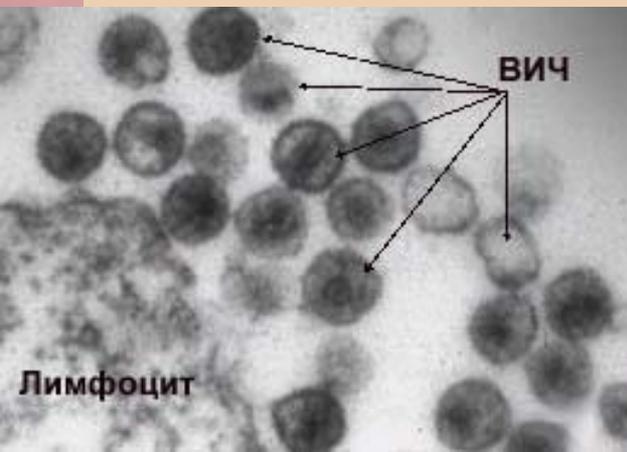
Взаимодействие вируса с клетками организма

- В организме вирусы взаимодействуют с CD-4 рецепторами которые располагаются на поверхности иммунокомпетентных клеток - лимфоцитов, макрофагов, а также все клетки имеющие отношение к макрофагальной системе. Взаимодействия вируса с клеткой мишенью включает 6 стадий: **адсорбция к CD-4 рецепторам, прокол клетки, затем эндоцитоз, депротеинизация с участием протеинкиназ клетки хозяина, синтез ДНК на матрице (-) РНК с участием обратной транскриптазы, на матрице ДНК затем может происходить синтез вирусной РНК.**
- ДНК вируса включается в геном клетки, затем происходит синтез вирусных компонентов - белков, затем происходит самосборка вириона и его отпочкование, в ходе которого вирус приобретает суперкапсид.



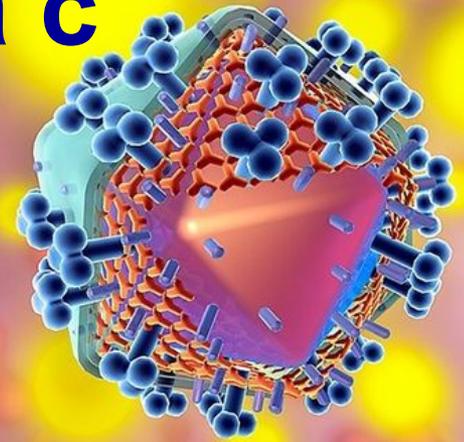
Взаимодействие вируса с клетками организма

- Процесс взаимодействия вируса с чувствительной клеткой происходит с различной скоростью: вирус может персистировать в клетке ничем себя не проявляя, у него может отсутствовать синтез нуклеиновых кислот и белков.
- Второй тип взаимодействия соответствует медленному размножению и отпочкованию вируса и инфицированию новых клеток.
- Третий вариант - быстрое размножение вируса в клетке, гибель ее и выход вируса. Обычно в одной клетке образуется 10000 новых вирусов.
На знании этих этапов взаимодействия вирусов и клеток основаны методы лечения и профилактики.



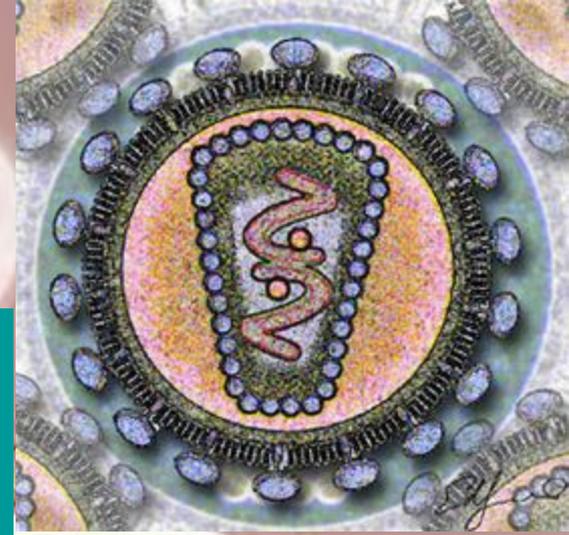
Взаимодействие вируса с клетками организма

- ВИЧ присутствует у больного человека во всех клетках где есть CD-4 рецепторы - это Т-хелперы, тканевые макрофаги, в клетках кишечника, слизистых и т д.
- У инфицированного человека вирус выделяется со всеми биологическими жидкостями: максимальное количество его находится в крови и семенной жидкости.
- Среднее количество вируса - в лимфе, влагалищном отделяемом (100-1000 вирионов на 1 мл). Еще меньше вируса в молоке кормящей матери, в слюне, слезах, поте. Содержание вируса в них таково что этого недостаточно чтобы вызвать инфекцию.



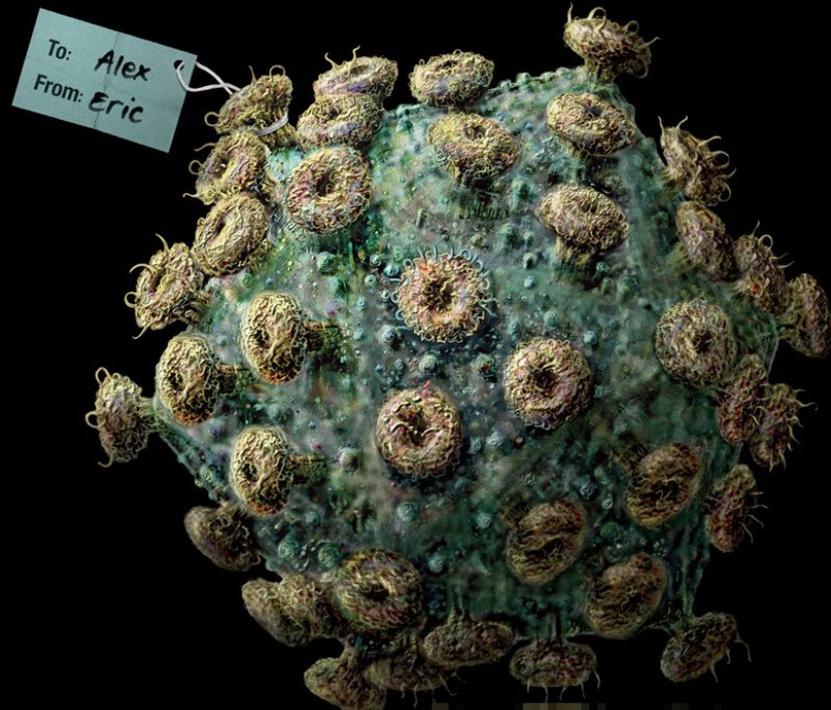
Эпидемиология ВИЧ-инфекции

- Предполагают что вирус существовал в человеческой популяции до того как началась пандемия. Уже после открытия вируса было установлено по сохранившимся сывороткам что вирус был в 1976 году в Англии, в 1966 году в Африке, в 1952 - в Африке. Однако групповых вспышек не было зарегистрировано.
- Во всем мире зарегистрировано 19,5 млн ВИЧ-инфицированных (на самом деле их приблизительно в 5 раз больше), из них 18 млн взрослых и 1,5 млн детей, 6 млн больных СПИДом. В России - около 1000 ВИЧ-инфицированных.



Пути и механизмы передачи вируса

- **Инъекционный и инструментальный** — при использовании загрязнённых вирусом шприцев, игл, катетеров и т. п. — особенно актуальный и проблематичный в среде лиц, употребляющих инъекционные наркотики (наркомания). Вероятность передачи ВИЧ при использовании общих игл составляет 67 случаев на 10000 инъекций



- **Половой** - при анальном, вагинальном и оральном сексе, независимо от сексуальной ориентации (при оральном сексе риск заражения ВИЧ незначителен, но, тем не менее, реален при попадании спермы в ротовую полость, имеющую язвочки, механические повреждения или воспаленную слизистую оболочку);

Пути и механизмы передачи вируса



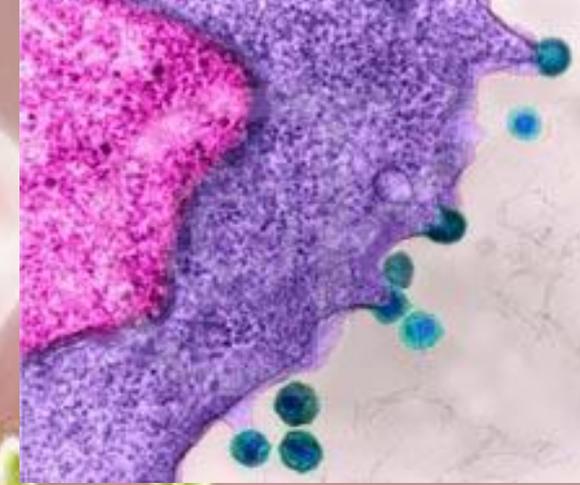
- **Гемотрансфузионный** (после переливания инфицированной крови или её компонентов — плазмы, тромбоцитарной, лейкоцитарной или эритроцитарной массы, концентратов крови, факторов свёртывания крови);
- **Перинатальный** (антенатальный, трансплацентарный — от инфицированной матери; интранатальный — при прохождении ребёнка по инфицированным родовым путям матери);
- **Трансплантационный** (пересадка инфицированных органов, костного мозга, искусственная инсеминация инфицированной спермой);
- **Молочный** (заражение ребенка инфицированным молоком матери);
- **Профессиональный и бытовой** — заражение через повреждённые кожные покровы и слизистые оболочки людей, контактирующих с кровью или некоторыми секретами (слизью из влагалища, грудным молоком, отделяемым из ран, цереброспинальной жидкостью, содержимым трахеи, плевральной полости и др.) больных ВИЧ-инфекцией.
- В то же время, ВИЧ не передается при бытовых контактах через слюну, слезную жидкость и воздушно-капельным путем, а также через воду или пищу. Слюна может представлять опасность только в том случае, если в ней присутствует кровь.

Пути и механизмы передачи вируса

Пути передачи	Вероятность заражения при однократной воздействию, %	Вклад в распространение эпидемии, %
Сексуальные контакты (вагинальные, анальные, оральные)	0,1 - 1,0	70 - 80
Переливание крови и препаратов из неё	> 90	3 - 5
Парентерально (загрязнённые медицинские и др. инструменты)	0,5 - 1,0	5 - 10
Ранения медперсонала загрязнёнными инструментами	< 0,5	< 0,01
Перинатальное (беременность, роды) инфицирование	30	5 - 10

Патогенез

- Инфекция начинается с внедрения вируса в организм человека. Патогенез ВИЧ-инфекции включает в себя 5 основных периодов. **Инкубационный период** продолжается от инфицирования до появления антител и составляет от 7 до 90 дней. Вирус размножается экспоненциально. Никаких симптомов не наблюдается. Человек становится заразным через неделю.
- Стадия первичных проявлений характеризуется взрывообразным размножением вируса в различных клетках, содержащих CD-4 рецептор. В этот период начинается **сероконверсия**. Клинически эта стадия напоминает любую острую инфекцию: наблюдается головная боль, лихорадка, утомляемость, может быть диарея, единственным настораживающим симптомом является увеличение шейных и подмышечных лимфоузлов.
- Эта стадия продолжается 2-4 недели, затем начинается **латентный период**. В этот период вирус замедляет свою репликацию и переходит в состояние персистенции.

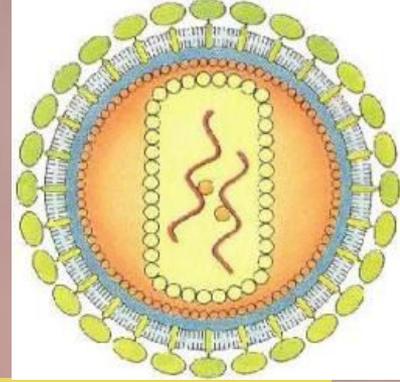


Вирусы иммунодефицита (HIV) присоединяются к гликопротеиновым рецепторам на поверхности лимфоцита. СЭМ x 110.620. Условные цвета.

Микрофотография, сделанная сканирующим электронным микроскопом вирионов ВИЧ-1. Вирусные частицы, отпочковывающиеся от Т-лимфоцита, показаны зеленым



Патогенез

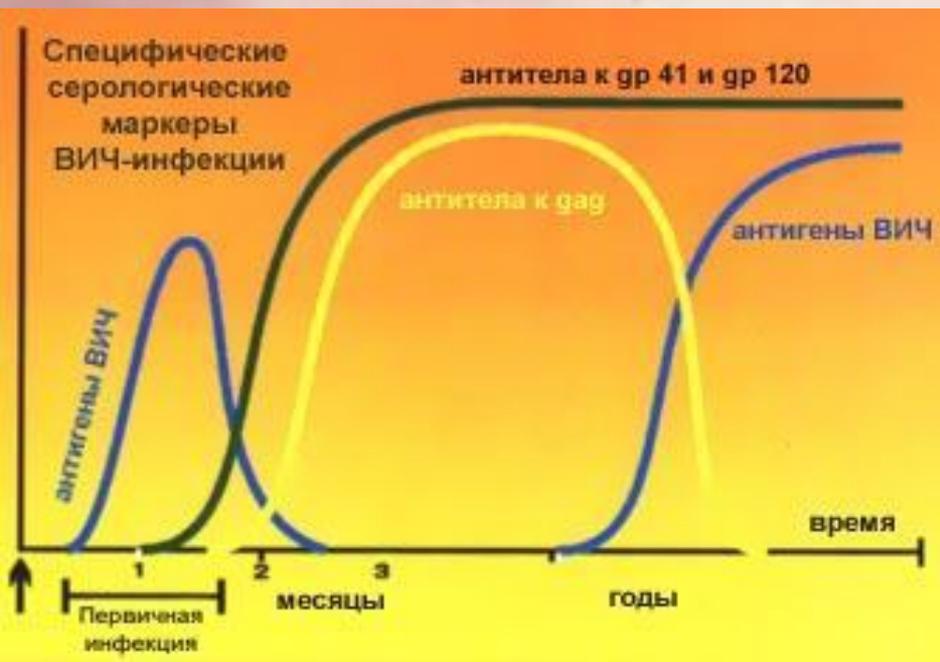


- Латентный период длится достаточно долго - 5-10 лет, у женщин до 10 лет, у мужчин в среднем 5 лет. В этот период единственным клиническим симптомом является лимфаденопатия - длительная, генерализованная и необратимая. Уменьшается количество Т-хелперов по отношению к Т-супрессорам, исчезают реакции гиперчувствительности замедленного типа (например, реакция Манту).
- **Четвертый период** включает в себя СПИД-ассоциированный комплекс (или пре-СПИД). Вирус начинает интенсивно размножаться во всех тканях и органах, взрывообразно реплицироваться с повреждением клеток. Наиболее сильно повреждаются Т-хелперы, происходит и полная деструкция, что приводит к дерегуляции всей иммунной системы, резко снижается иммунитет как гуморальный так и клеточный. На этом фоне развиваются инфекционные и неинфекционные проявления: саркома Капоши -- это злокачественная опухоль нижних конечностей, которая встречается крайне редко, а у больных ВИЧ-инфекцией она поражает 80% больных, лимфома, инфекции и инвазии крайне разнообразны и представляют непосредственную угрозу жизни больного: вирусные инфекции - вирус герпеса, из бактерий активизируются микобактерии туберкулеза, стафилококки, стрептококки, легионеллы. Грибковые инфекции: кандидоз, из заболеваний, вызванных простейшими - пневмоцистоз, криптоспорициоз, и один гельминтоз - стронгилоидоз.
- На **пятом этапе - собственно СПИД**. Длительность примерно 1-2 года, непосредственной причиной смерти являются вторичные инфекции.

Лабораторная диагностика



- Скрининг антител против ВИЧ с помощью иммуноферментного анализа (от начала второго периода и до смерти инфицированного). Если реакция положительна, ставится повторная с другой сывороткой и на более совершенной системе (разрешающая способность около 85%).
- Затем проводится иммуноблотинг, который совмещает разрешающую способность электрофореза и иммуноферментного анализа. Получают разгонку антигенов вируса на геле или бумаге при помощи электрофореза, затем обрабатывают сывороткой больного и меченой ферментом сывороткой против сыворотки человека.



- При подозрении на ВИЧ-инфекцию и при отрицательных реакциях на ВИЧ-1 используется диагностикум ВИЧ-2. За рубежом также применяется лабораторная диагностика нахождение вирусного генома в полимеразной цепной реакции.





Лечение



- Разработано 3 направления в лечении.
 - I. Этиотропная терапия.** Используют следующие препараты:
 1. Азидотимизин (АЗТ), инактивирующий обратную транскриптазу вируса. Этот препарат токсичный и дорогой, но он продлевает жизнь больному.
 2. Альфа - интерферон вместе с АЗТ удлиняет латентный период, подавляя репликацию.
 - II. Иммуностимуляция.** Вводят интерлейкин -2, интерфероны и иммуноглобулины.
 - III. Лечение опухолей, вторичных инфекций и инвазий** (применяют ацикловир и др).





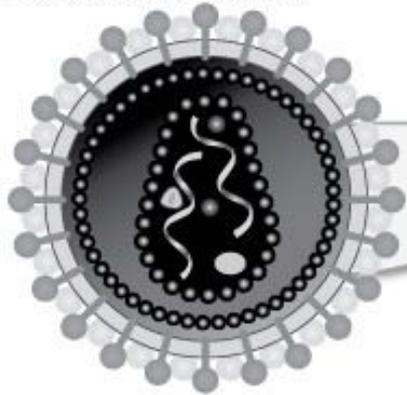
Профилактика

- К медицинским профилактическим мероприятиям относятся:
1. Обследование доноров крови, лиц из групп риска.
 2. Обследование на антитела к ВИЧ всех беременных.
 3. Контроль деторождения у инфицированных женщин и отказ от грудного вскармливания их детей.
 4. Пропаганда безопасного секса (использования презервативов).

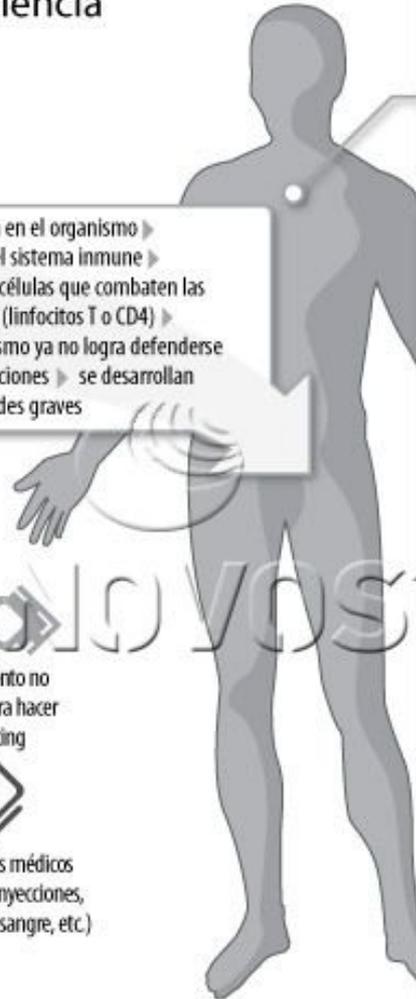
Infección por VIH/SIDA: síntomas y propagación

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es el virus que provoca el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)

El virus de inmunodeficiencia humana



El VIH entra en el organismo ▶
▶ debilita el sistema inmune ▶
▶ ataca las células que combaten las infecciones (linfocitos T o CD4) ▶
▶ el organismo ya no logra defenderse de las infecciones ▶ se desarrollan enfermedades graves



Síntomas

- fiebre durante más de un mes
- diarrea durante más de un mes
- pérdida de peso inexplicable del 10% o más
- neumonías prolongadas
- tos permanente
- enfermedades prolongadas e infecciones virales, bacteriales o parasitarias reincidentes
- sepsis
- aumento del tamaño de los ganglios linfáticos durante más de un mes
- encefalitis subaguda

La última fase, el SIDA:

- complicaciones oncológicas del SIDA (sarcoma Kaposi y linfoma cerebral)
- complicaciones neurológicas del SIDA (afecciones múltiples del sistema nervioso central y periférico)
- complicaciones infecciosas del SIDA (infecciones múltiples)

El virus puede permanecer en el organismo durante 10 ó 12 años sin presentar síntoma alguno

Diagnóstico

Detección de anticuerpos contra el virus mediante análisis inmunológico. El test se realiza gratis en centros de lucha contra el SIDA

Después que el virus penetra en la sangre, el organismo necesita de 25 días a 3 meses para producir anticuerpos en cantidad suficiente para detectarlos con un análisis de sangre. Durante este periodo, el test puede indicar un resultado negativo

Cómo ocurre el contagio

contacto sexual sin protección

compartimiento de jeringuillas, agujas, etc

uso de instrumento no esterilizado para hacer tatuajes y piercing

uso de instrumentos de afeitar ajenos, cepillos de dientes con restos de sangre, etc.

transmisión del virus de madre a hijo durante el embarazo, el parto o con la leche materna

procedimientos médicos (operaciones, inyecciones, transfusión de sangre, etc.)

Tratamiento

Por ahora no existe medicamento contra el SIDA. Pero hay medicamentos que permiten vivir una vida larga y sana a las personas infectadas por VIH

«RIA Novosti» © 2009
Para la reproducción parcial o total de este material será obligatoria la autorización escrita previa de «RIA Novosti»
Para tramitar la autorización de uso de nuestros materiales, por favor contactar al teléfono:
+7 (495) 645-6601 (# 7251) o al e-mail: infographica@rian.ru



Список литературы

1. Коротяев А.И., Бабичев С.А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология. Санкт-Петербург. 2008.
 2. Поздеев О.К. Медицинская микробиология. / под редакцией Покровского В.И. Медицина. 2001.
 3. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. / под ред. акад. РАМН А.А. Воробьева. МИА. Москва, 2004.
 4. Шлегель Г. Общая микробиология. М.МИР. 1987.
 5. Елинов Н.П. Химическая микробиология. М. 1989.
- 

**Спасибо за
внимание!**

