

ВИЧ



Содержание

- ▶ Классификация
- ▶ Морфология
- ▶ Жизненный цикл
- ▶ Культуральные свойства
- ▶ Антигенные свойства
- ▶ Эпидемиология
- ▶ Патогенез
- ▶ Диагностика
- ▶ Профилактика и лечение

Классификация

- ▶ Вирус иммунодефицита человека— ретровирус из рода лентивирусов, вызывающий медленно прогрессирующее заболевание — ВИЧ-инфекцию, терминальной стадией которого является синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД).
- ▶ Различают два основных вида— ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Эти вирусы предположительно возникли в результате независимой передачи людям вируса иммунодефицита обезьян (SIV) шимпанзе и мангабеев соответственно.

Классификация

- ▶ Глобальная эпидемия ВИЧ-инфекции главным образом обусловлена распространением ВИЧ-1. Вид ВИЧ-1 классифицируют на главную группу M и несколько побочных групп. Считается, что группы M, N, O, P образовались в результате независимых случаев передачи вируса иммунодефицита обезьян человеку, и последующей мутации вируса до ВИЧ.
- ▶ ВИЧ-2 генетически очень близок к T-лимфотропному вирусу мангабеев, и в меньшей степени к вирусу ВИЧ-1. Распространен главным образом в Африке, в меньшей степени в Европе и США.

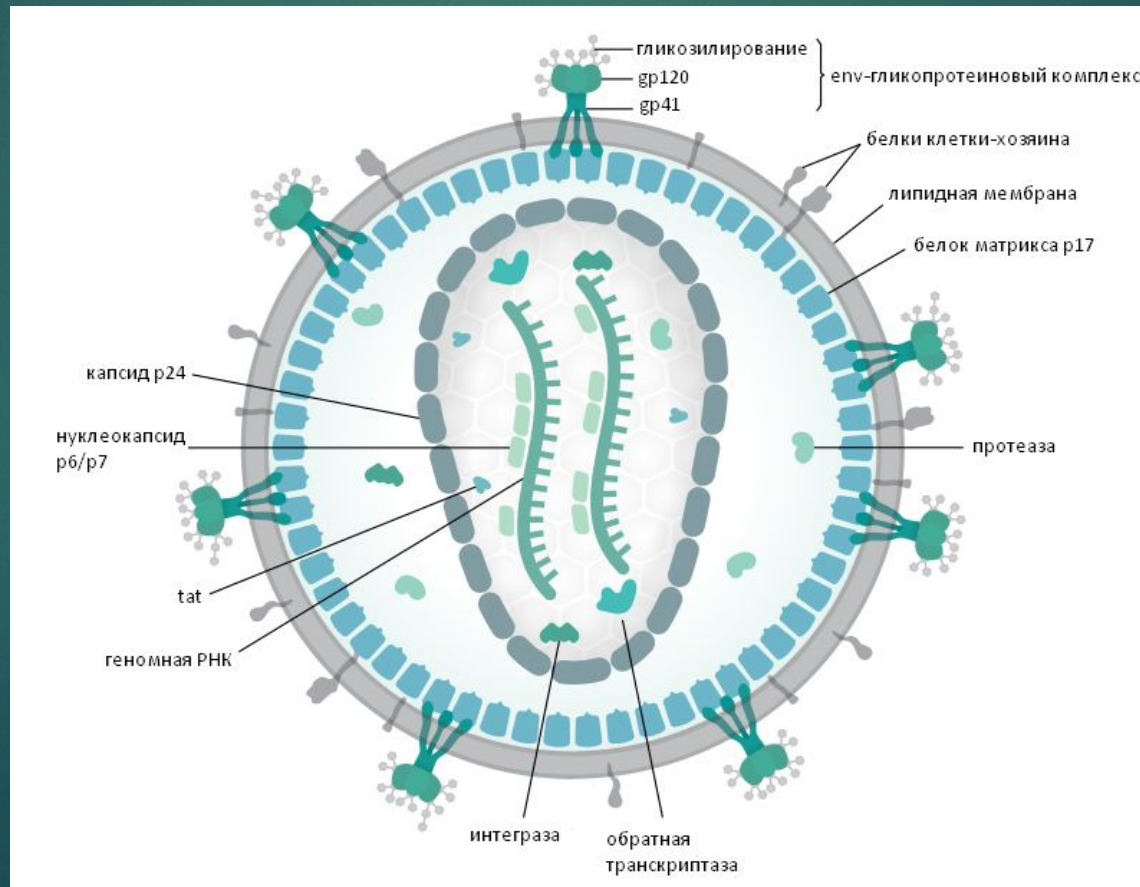
Морфология

- ▶ Вирионы ВИЧ имеют вид сферических частиц, диаметр которых составляет около 100—120 нанометров
- ▶ ВИЧ является сложным вирусом, покрытым суперкапсидом, содержащим поверхностные гликопротеины gp120 и gp4172 на один вирион, обеспечивающие слияние мембран вируса и клетки.
- ▶ При формировании наружной оболочки вируса также происходит захват некоторого количества мембранных белков клетки, в том числе человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA) классов I и II и молекул адгезии.

Морфология

Под липидной оболочкой находится матрикс, состоящий из р17
Капсид, состоящий из примерно 2000 молекул р24, имеет форму усечённого конуса

Внутри капсида находится две нити РНК, прочно связанные с белком нуклеокапсида р6/р7, а также ферменты рол



Жизненный цикл

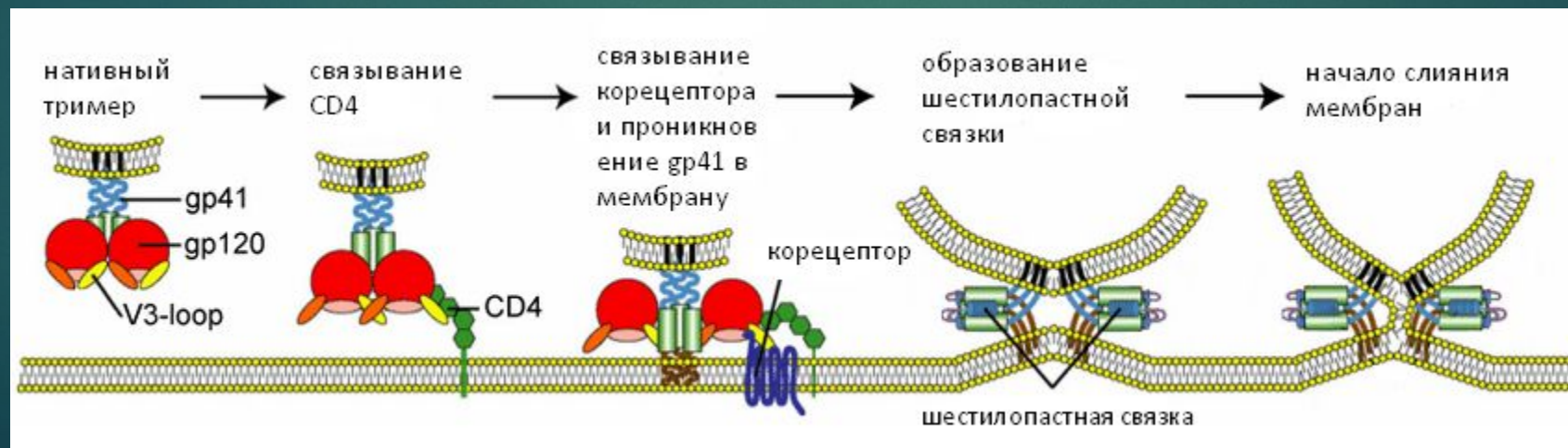
I. Слияние

- ▶ Вирус проникает в клетку путем слияния за счет взаимодействия вирусных гликопротеинов gp120 и gp41 со специфическими рецепторами клетки:
- ▶ Рецептор CD4 - присутствует главным образом на мембране Т-хелперов и участвует в работе Т-клеточного рецептора. После начала транскрипции генов ВИЧ CD4 перестает выделяться на поверхностную мембрану, что позволяет вирионам не входить в уже инфицированные клетки.
- ▶ Корецепторы CCR5 или CXCR4 – хемокиновые рецепторы, обеспечивающие связывание env с мембраной после связывания с CD4.

Жизненный цикл

Слияние

- ▶ В начале gp120 связывает рецептор CD4, в результате чего претерпевает конформационные изменения, которые позволяют ему также связать молекулу корецептора.
- ▶ Затем gp41 проникает в мембрану клетки и подвергается значительным конформационным изменениям, вследствие которых мембрана клетки и мембрана вируса ВИЧ сближаются друг с другом и затем сливаются.



Жизненный цикл

Обратная транскрипция и интеграция

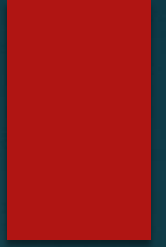
- ▶ После слияния мембран содержимое вириона проникает в цитоплазму и вирусная РНК высвобождается из капсида.
- ▶ С помощью обратной транскриптазы (p66) начинается обратная транскрипция – процесс матричного синтеза ДНК на матрице РНК. Эта форма транскрипции сопровождается большим количеством ошибок, что приводит к высокой эволюционной изменчивости ретровирусов и быстрому развитию лекарственной устойчивости.
- ▶ Синтезированная ДНК транспортируется в ядро клетки с белками матрикса, Nef и интегразой в ядро, где с помощью интегразы (p32) встраивается в геном клетки-хозяина, образуя провирус.

Жизненный цикл

Транскрипция

- ▶ Провирус – генетический материал вируса, находящийся в неактивном состоянии на определенном этапе вирусного жизненного цикла. Для активного продуцирования вируса необходимо присутствие клеточного NF-κB, который активируется при активации T-клеток.
- ▶ ДНК провируса транскрибируется в РНК, которая обеспечивает трансляцию регуляторных белков Tat, усиливающего транскрипцию генов ВИЧ, и rev, связывающегося с полноразмерными копиями вирусных РНК и позволяющего им покинуть ядро.
- ▶ Геном ВИЧ имеет 9 генов, кодирующих gag (структурные белки вириона), pol (ОТазы, интегразы и протеазы), env (gp120 и gp41), а также 6 генов, кодирующих регуляторные белки, обеспечивающие стимуляцию транскрипции и выхода ВИЧ, изменение клеточного цикла и ускользание от системы противовирусной защиты - tat, rev, nef, vif, vpr, vpx (vpx у ВИЧ-2).

Регуляторные белки ВИЧ



Жизненный цикл

Сборка и выход вирионов

- ▶ Полноразмерные вирусные РНК могут быть использованы в качестве геномных или служить матрицей для синтеза белков вириона. Синтезируемый полипротеин env расщепляется клеточной протеазой фурином на поверхностные gp120 и gp41, которые транспортируются к плазматической мембране, где gp41 закрепляет gp120 на мембране.
- ▶ Полипротеины gag и gag-pol связываются с копиями геномной РНК и плазматической мембраной, обеспечивая образование новых вирусных частиц.
- ▶ Образованные вирионы являются незрелыми. Для их созревания необходима вирусная протеаза, катализирующая образование зрелых белков из gag и pol.

Культуральные свойства

- ▶ Для выделения *in vitro* используются человеческие CD4+ клеточные линии, например, MT-4.
- ▶ Также существует линия клеток J-Lat, полученная из клеток T-клеточного лейкоза, содержащая интегрированные, но транскрипционно латентные провирусы ВИЧ, в которых ген зеленого флуоресцентного белка заменяет кодирующую последовательность *nef*.

Антигенные свойства *

- ▶ Поверхностные антигены ВИЧ представлены env, состоящем из gp120, соединенного с gp41, заякоренным в мембране суперкапсида. Они обладают высокой степенью гликозилирования, из-за чего антитела к ним обладают низкой нейтрализующей способностью. Мембрана вириона содержит белки клетки хозяина, в том числе CD46, за счет чего вирион защищен от атаки системы комплемента.
- ▶ Вирион также содержит белок матрикса p17, белок капсида p24, белок нуклеокапсида p7, а также белки pо1 и некоторые регуляторные белки.

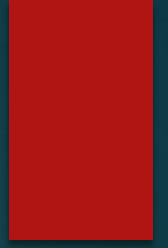
Эпидемиология

- ▶ К механизмам передачи ВИЧ относятся:
- ▶ - контактный, реализуемый преимущественно при половых контактах (как при гомо-, так и гетеросексуальных) и при контакте слизистой или раневой поверхности с кровью;
- ▶ - вертикальный (передача инфекции ребенку от матери: во время беременности, в родах и при грудном вскармливании).
- ▶ Инвазивные медицинские (инъекции, переливание крови) и немедицинские процедуры (инъекционное употребление наркотиков, татуировки).
- ▶ Основными факторами передачи возбудителя являются биологические жидкости человека (кровь, сперма, вагинальное отделяемое, грудное молоко). ВИЧ передается преимущественно при вагинальных и анальных половых контактах, передача при других видах половых сношений встречается редко.
- ▶ Вероятность передачи ВИЧ определяется уровнем вирусной нагрузки у зараженного.

Эпидемиология

- ▶ В крови вирионы существуют около 8 часов. В других средах ВИЧ быстро погибает. Вирус иммунодефицита человека довольно быстро погибает при температуре выше 57°C и моментально при 100°C. Но, например, в крови, которая предназначена для переливания, ВИЧ может пережить годы, а в замороженном виде выживаемость составляет до 10 лет.
- ▶ Факторы среды, способствующие гибели вирионов:
- ▶ Солнце и УФ-излучение.
- ▶ Высокие температуры.
- ▶ Щелочная и кислая среда. При pH ниже 7 или выше 8 ВИЧ постепенно уничтожается. Именно поэтому риск заражения вирусом здоровой женщины снижается при соответствующей степени кислотности вагинальной жидкости.
- ▶ Морская вода. В отличие от других вирусов в морской воде погибает значительно быстрее.

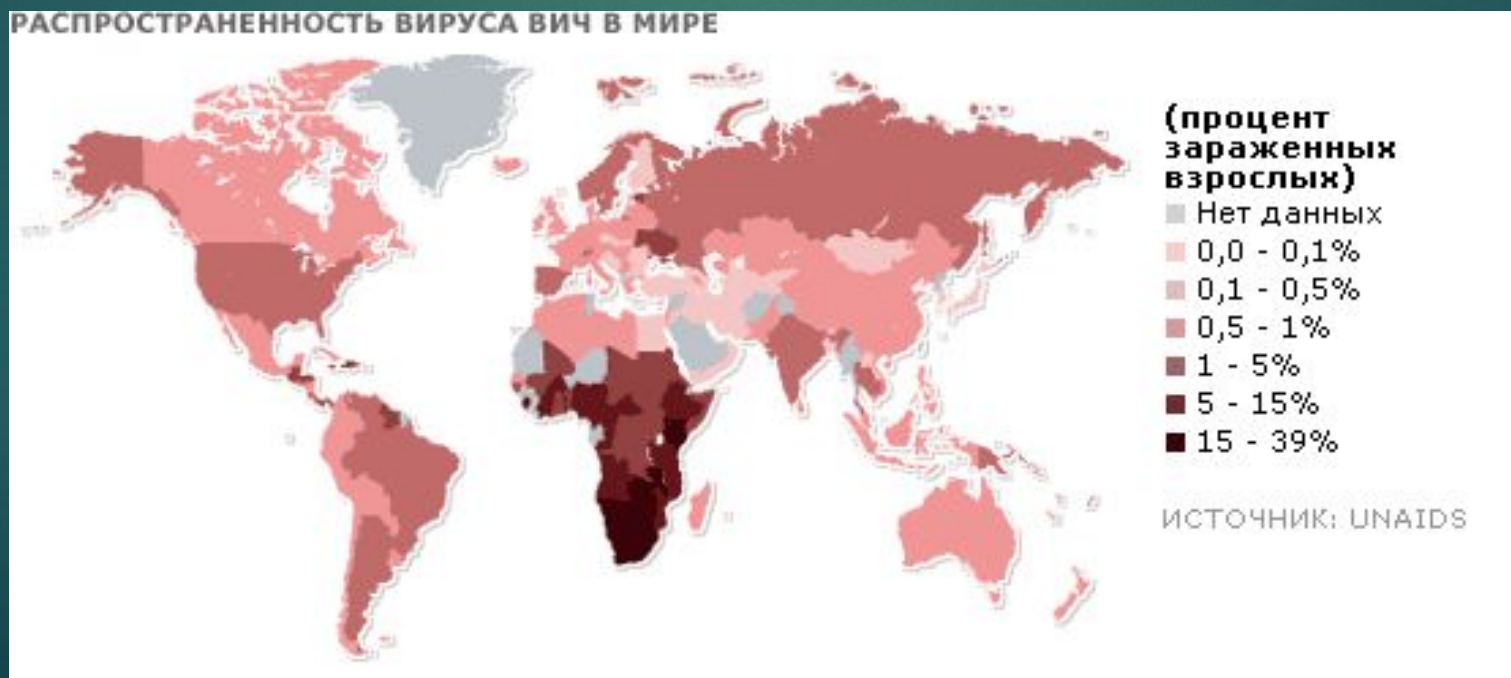
Эпидемиология



- ▶ Дотронуться до инфицированной ВИЧ крови недостаточно, чтобы заразиться. От этого человека защищает кожа. Однако у вас могут быть микро-порезы, раны, язвочки, какие-либо повреждения кожи или слизистой. Через поврежденную кожу можно заразиться вирусом.

Эпидемиология

- ▶ Пандемия ВИЧ-инфекции продолжается уже более 30 лет. Впервые синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) был описан в 1981 г.
- ▶ По состоянию 2012 год во всём мире заразились ВИЧ-инфекцией 62,2-80,8 миллионов человек, из них: 30-42 миллионов умерли, 32,2-38,8 млн. живут с ВИЧ-инфекцией. Из 35 миллионов ВИЧ-инфицированных пациентов значительная часть живы благодаря антиретровирусной терапии.



Эпидемиология

- ▶ По состоянию на 30 июня 2020 года в России проживало 1094050 россиян с выявленным диагнозом ВИЧ.
- ▶ В первом полугодии 2020 года стало известно о 38126 новых случаях ВИЧ-инфекции.
- ▶ Отмечается, что в последние годы ВИЧ диагностируется в более старших возрастных группах. Если в 2001 году 87 % ВИЧ-инфицированных получали диагноз в возрасте 15—29 лет, то в 2020 году практически столько же больных (86,1 %) были впервые выявлены в возрасте старше 30 лет. Среди больных ВИЧ-инфекцией в 2020 году в стране доминируют мужчины — 62,6 % среди всех зарегистрированных случаев и 61,5 % среди впервые выявленных. Наиболее высокий уровень пораженности ВИЧ-инфекцией среди населения наблюдается в возрастной группе 30—44 года.

Эпидемиология

- ▶ Более половины инфицированных не имеют доступа к противовирусной терапии.
- ▶ В настоящее время ВИЧ-инфекция в Российской Федерации имеет характер эпидемии.
- ▶ Кроме того, ВИЧ-инфекция вышла за пределы уязвимых групп и активно распространяется в общей популяции, отмечается в справке. Большинство впервые выявленных в 2020 году пациентов заразились при гетеросексуальных контактах (63,2 %), доля инфицированных ВИЧ при употреблении наркотиков снизилась до 32,6 %, а 2,6 % больных инфицировались при гомосексуальных контактах.

Патогенез

