СПИД

Синдром приобретённого иммунного дефицита

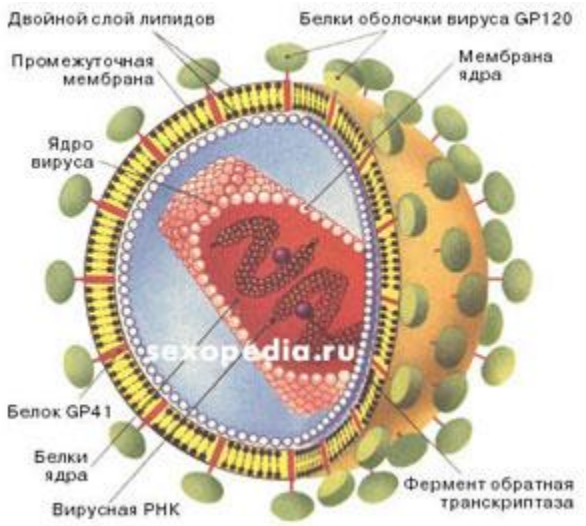
- Семейство Retroviridae
- Подсемейство Lentivirinae
- Род Lentivirus
- ВИЧ -1 и ВИЧ -2 (HIV-1, HIV-2)

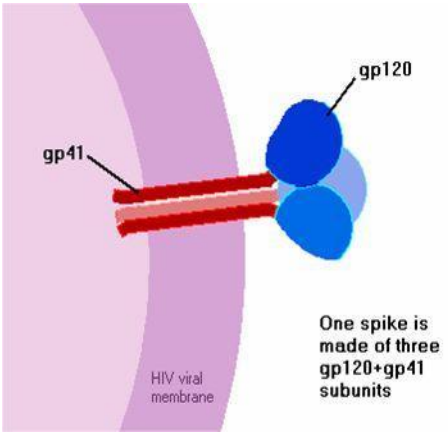
РГМУ им. Пирогова
Московский факультет
218 группа
Шевелева Анна

СПИД - состояние, развивающееся на фоне ВИЧ-инфекции и характеризующееся падением числа CD4+ лимфоцитов, множественными оппортунистическими инфекциями, неинфекционными и опухолевыми заболеваниями.

Морфология вириона

- форма сферическая, диаметр 100-120 нм
- Наружная липидная оболочка имеет гликопротеиновые "шипы", состоящими из трансмембранного белка **gp41** (пронизывает липидный слой) и наружного белка **gp120,** обладающего сродством к молекулам CD4.
- матричный каркас, образованный белком **p17** , окружающий нуклеокапсид
- Капсид или оболочка сердцевины образован белком **p24**.
- Внутри нуклеокапсида - геном в виде двух одинаковых «+» РНК (диплоидный), связанных белками **p7** и **p9**,
- В сердцевине также полимеразный комплекс ревертазы, протеаза, интеграза (эндонуклеаза), затравочная т - РНК**.**





Геном

- Каждая молекула РНК содержит 9 генов ВИЧ. Три из них - gag, env и pol - являются структурными.
  Имеются также три регуляторных гена: tat, rev и nef, и три дополнительных гена: vpu, vpr и vif.
- Каждый ген выполняет соответствующие функции:
  •gag – *кодирует структурные протеины;*
  •pol – *вирусные энзимы*: протеазу, обратную транскриптазу и интегразу;
  •**env** – *гликопротеины оболочки;*
  •tat – необходим для репликации почти во всех культурах клеток;
  •rev – обеспечивает транспорт компонентов вируса из ядра и переключение синтеза регуляторных белков на синтез структурных;
  •nef – подавляет экспрессию молекул CD4 на поверхности инфицированных клеток, а также может угнетать активацию Т-лимфоцитов;
  •vpr – необходим для репликации вируса в непролиферирующих клетках, в том числе в макрофагах;
  •vpu – важен для процесса отпочковывания вируса из клетки;
  •vif – отвечает за способность ВИЧ к инфицированию, а также играет важную роль в репликации вируса;
  •vfu – ответственен за сборку вирусных частиц

Резистентность

- Жизнеспособность вируса иммунодефицита до конца не изучена.
- В воздушной среде ВИЧ может прожить всего лишь несколько минут
- Вирусы при кипячении погибают через 1 мин,
- стойки к солнечным лучам и замораживанию.
- ВИЧ длительное время сохраняет свою жизнедеятельность и в плазме крови, лишенной клеточных элементов. Вероятно, именно с этим связана необычайная "продуктивность" пути передачи инфекции через шприц.
- внутри шприца или иглы ВИЧ может представлять угрозу заражения в течение нескольких суток.
- ДНК вируса может находиться в геноме человека как минимум три года.

Антигены

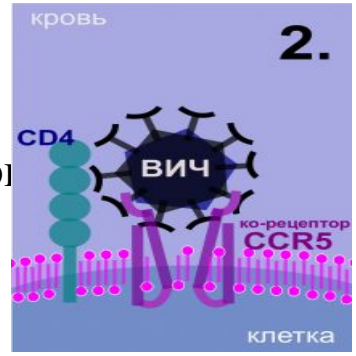
- **gp41** (пронизывает липидный слой) и наружный белок **gp120** кодируются геном env и участвуют в прикреплении вириона к мембранам клеток хозяина.
- Функция обратной транскриптазы не подвергается контролю, что обусловливает высокую частоту генетических ошибок при репликации и мутации структурных белков вируса.
- С учетом частоты изменчивости ни один ВИЧ не производит при репликации вирион, в точности соответствующий родительскому.
- Высокая генетическая изменчивость реализуется в *вариабельности антигенных и биологических свойств* ВИЧ.
- Высокой изменчивостью характеризуется продукт гена env - оболочечный белок gp120, особенно петлеобразный V3 - домен (из 35 аминокислот), к которому образуется до 90-95% всех **вируснейтрализующих антител.**
- Наиболее распространен ВИЧ-1, который в зависимости от строения гена env имеет субтипы. Субтипы A-H составляют доминирующую группу M (major), наиболее распространены субтипы C и E.

Жизненный цикл ВИЧ (период от заражения клетки-мишени до образования инфекционного вирусного потомства)

- можно разделить на следующие этапы:
  • присоединение вируса к рецепторам клетки: белок gp120 ВИЧ взаимодействует с CD4-рецептором и CCR5/CXCR4-корецептором;
  • изменение конформации поверхностных белков ВИЧ и слияние мембран;
  • «раздевание вируса»: вирусная РНК освобождается от белков капсида и нуклеокапсида;
  • обратная транскрипция вирусной РНК с участием фермента ВИЧ-обратной транскриптазы: образуется двуцепочная ДНК – копия вирусного генома;
  • миграция (транслокация) ДНК в ядро клетки;
  • интеграция ДНК в хромосомную ДНК клетки с участием фермента ВИЧ-интегразы; интегрированная ДНК получает название провирусной ДНК;
  • транскрипция провирусной ДНК с участием клеточного фермента РНК-полимеразы;
  • транспорт мРНК ВИЧ из ядра в цитоплазму;
  • синтез вирусных белков с участием клеточных ферментов;
  • транспорт вирусных белков к месту сборки, упаковка и сборка новых вирионов;
  • отпочковывание и созревание вирусных частиц с участием фермента ВИЧ-протеазы

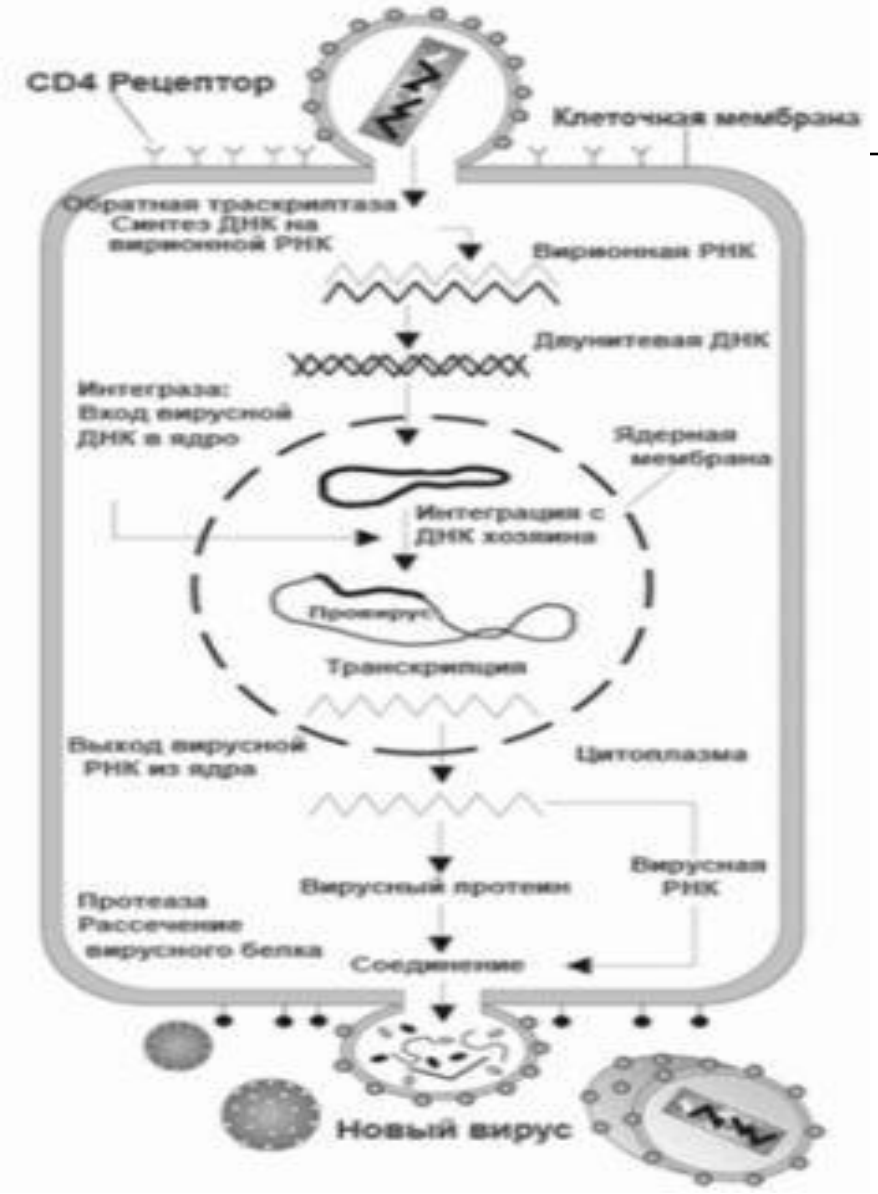
Жизненный цикл вируса

I. ВИЧ поражает клетки крови человека, имеющие на своей поверхности CD4-рецепторы (CD4+ Т-лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки, эозинофилы, тимоциты, мегакариоциты, альвеолярные макрофаги легких, клетки олигодендроглии и астроциты мозга, эпителиальные клетки кишки, клетки шейки матки).



- С помощью поверхностного гликопротеина gp120 вирус присоединяется к CD4-рецептору и одному из двух ко-рецепторов, находящихся на поверхностной мембране клето
- Далее следует рецепторопосредованная адсорбция вируса на клетке.
- Потом образуется окаймленная ямка, окаймленный пузырек, рецепторсома.
- Далее происходит раздевание вириона - мембрана вириона сливается с мембраной рецепторсомы, и нуклеокапсид, освобожденный от суперкапсида, выходит в цитоплазму.

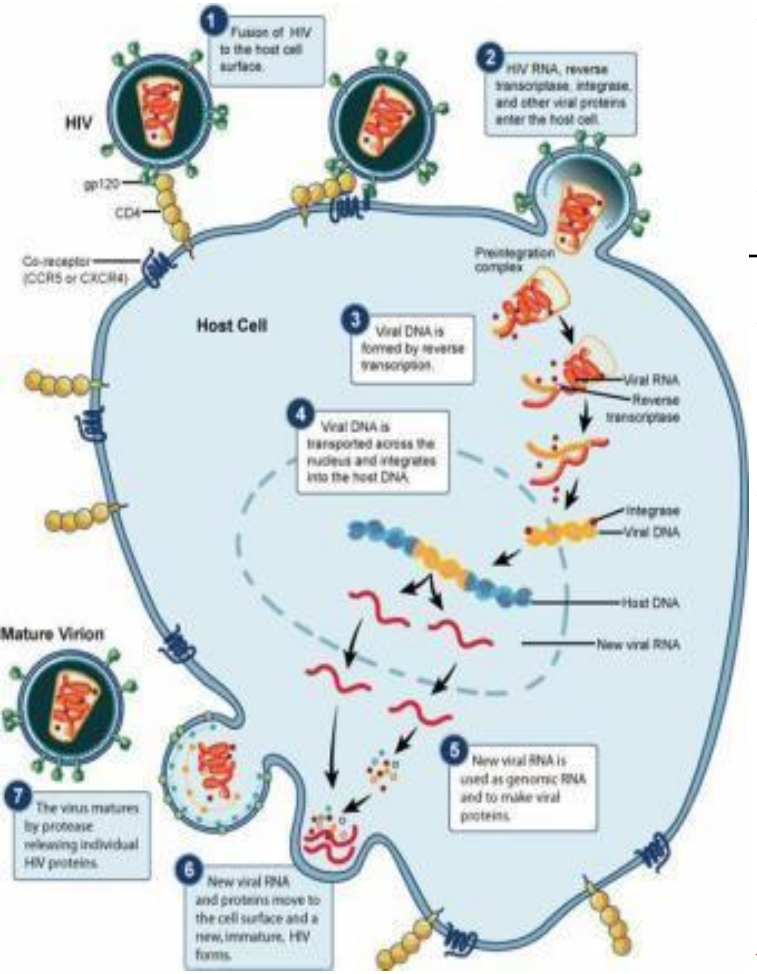
Жизненный цикл вируса



- На пути к ядру нуклеокапсид разрушается, и высвобождается геномная РНК и ассоциированные с ней белки.
- РНК с ферментами проникают в ядро.

~~Собственно фаза репродукции.~~

- Обратная транскриптаза синтезирует на вирионной РНК минус цепь ДНК:
  РНК+ => ДНК- РНК+
- РНК-аза разрушает вирионную РНК:
  ДНК- РНК+ => ДНК-
- Вирусная ДНК-полимераза синтезирует плюс цепь ДНК:
  ДНК- => ДНК- ДНК+
- На обоих концах этой двухцепочечной ДНК находятся длинные концевые повторы нуклеотидов (LTR - long terminal repeat).
- Какое-то время ДНК-провирус может находиться в неактивной форме, но рано или поздно с помощью своей эндонуклеазы он встраивается в хромосому клетки - мишени.



- Интегрированный провирус находится в неактивном состоянии до тех пор, пока данный Т-лимфоцит не будет активирован микробными антигенами или другими иммунокомпетентными клетками.
- При активации и пролиферации Т-лимфоцитов и моноцитов в большом количестве вырабатывается ДНК-связывающий белок.
- ДНК-связывающий белок связывается с определенными последовательностями клеточной ДНК и сходными последовательностями LTR ДНК-провируса.
- Таким образом индуцируется транскрипция как клеточной ДНК, так и ДНК провируса. При этом ДНК провируса переходит из неактивного состояния в активное, а инфекция - из персистентной в продуктивную.
  Пребывание вируса в неактивном состоянии может продолжаться очень долго. С момента инфицирования вирусом клетки начинается период вирусоносительства, который может продолжаться 10 и более лет. С момента активации вируса начинается сама болезнь.
- **Транскрипция вируса носит сложный характер. Она включает в себя:**
  - образование РНК
  - сплайсинг мРНК
- Далее происходит трансляция структурных и регуляторных белков.

Жизненный цикл вируса

- Суперкапсидные белки синтезируются на рибосомах эндоплазматической сети, подвергаются гликозилированию и транспортируются к клеточной мембране. Белок gp41 устанавливается внутри ее, а gp120 - на наружной поверхности.
- Белки p7, p9 и p24 проникают в ядро.
- Белки p7 и p9 связываются с 2 молекулами вирусной РНК и белками - ферментами. Образуется нуклеокапсид.
- Белок p24 покрывает нуклеокапсид и придает сердцевине форму усеченного конуса.
- Белок p17 проникает в ядро и вытаскивает оттуда нуклеокапсид, транспортируется к клеточной мембране и заякоривается в месте, где его ожидают гликопротеиды gp41 и gp120.
- Затем вирус отпочковывается.

- **Отличием ВИЧ-1 является его способность транспортировать свою ДНК через интактную ядерную мембрану. Это позволяет вирусу заражать неделящиеся клетки – макрофаги и микроглиальные клетки.**

Пути передачи

- **Половой**
- **Инъекционный и инструментальный** — при
загрязнённых вирусом шприцев, игл, катетеров и т. п. — особенно актуальный и проблематичный в среде лиц, употребляющих инъекционные наркотики (наркомания).
- **Гемотрансфузионный** (после переливания инфицированной крови или её компонентов)
- **Перинатальный** (трансплацентарный; при прохождении ребёнка по инфицированным родовым путям матери);
- **Трансплантационный**
- **Молочный** (заражение ребенка инфицированным молоком матери);
- **Профессиональный и бытовой** — заражение через повреждённые кожные покровы и слизистые оболочки людей, контактирующих с кровью или некоторыми секретами ВИЧ-инфекцированных.
- В то же время, ВИЧ **не передается при бытовых контактах через слюну, слёзную жидкость и воздушно-капельным путем, а также через воду или пищу**. Слюна может представлять опасность только в том случае, если в ней присутствует кровь.

Иммунитет

- Отсутствует, происходит подавление всех иммунных процессов.

- Но наследственность также играет важную роль в развитии ВИЧ-инфекции, некоторые люди имеют генетически обусловленную устойчивость к некоторым серотипам ВИЧ, например, лица, гомозиготные по аллелю CCR5-Δ32.

- Лица, имеющие мутации в CCR5 корецепторах М-тропных штаммов вируса, маловосприимчивы к М-тропным штаммам ВИЧ-1, но заражаются Т-тропными штаммами. Гомозиготность по HLA-Bw4 является предохраняющим фактором от прогрессирования болезни. У гетерозигот по локусам HLA класса I иммунодефицит развивается медленнее, чем у гомозигот.

- Исследования показали, что у носителей HLA-B14, B27, B51, B57 и C8 инфекция прогрессирует медленнее, а у носителей HLA-A23, B37 и B49 иммунодефицит развивается быстро. У всех ВИЧ-инфицированных с HLA-B35 СПИД развивался не ранее, чем через 8 лет после заражения. У половых партнеров, несовместимых по HLA класса I, риск заражения ВИЧ при гетеросексуальных контактах ниже.

Клиника

- Начальный период после первого контакта с вирусом обычно бывает бессимптомным и может продолжаться до шести недель. Когда наконец появляются симптомы, они часто носят неспецифический характер. Возникает так называемая болезнь сероконверсии. В период острой сероконверсии наблюдается заболевание , сходное с воспалением желез: больной страдает от лихорадки, недомогания, вялости, болей в мышцах и суставах, катара горла, лимфаденопатии. В начальном периоде также может отмечаться обратимая энцефалопатия с потерей ориентации, памяти, сдвигами сознания, острый менингит, миелопатия и невропатия.
- Вероятно, не у всех, у кого произошла сероконверсия, дело дойдет до хронической инфекции. У многих возможен переход инфекции в латентную фазу. Тем не менее, и в эту фазу больной является инфекционным, хотя и не в такой степени как в период сероконверсии или в стадию выраженного СПИДа. Хроническая инфекция тоже может быть бессимптомной. Ее известные клинические признаки включают цитопению, минорные сопутствующие инфекции и кожные заболевания, лимфаденопатию, а также СПИД-ассоциированный комплекс.
- Классификация состояний при инфекции ВИЧ.
  Группа 1: Острая инфекция
  Группа 2: Бессимптомная инфекция
  Группа 3: Персистирующая генерализованная лимфаденопатия
  Группа 4: Другие болезни
  Подгруппа A: Конституциональные заболевания
  Подгруппа B: Неврологические заболевания
  Подгруппа C: Вторичные инфекционные болезни
  Категория C1: Вторичные инфекционные болезни, перечисленные в списке CDC как имеющие отношение к СПИДу
  Категория C2: Другие вторичные инфекционные болезни
  Подгруппа D: Вторичные злокачественные опухоли
  Подгруппа E: Другие заболевания

Список ВИЧ-маркерных заболеваний

- **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**
  Хроническийлимфоидный интерстициальный пульмонит у детей

Клиника (продолжение)

- Примерно через 2-4 недели после внедрения ВИЧ у половины зараженных появляется лихорадка, длящаяся от 2 до 10 дней, увеличиваются лимфатические узлы, печень и селезенка, снижается количество лимфоцитов в крови. Затем все проходит будто бы бесследно: инфицированный человек ни на что не жалуется. Однако через несколько месяцев (а чаще лет) у него медленно но неуклонно начинают обнаруживаться симптомы заболевания.
- Отмечено, что при переливании крови, инфицированной ВИЧ, средняя продолжительность инкубационного периода составляет у детей два года, у пожилых лиц - пять лет, у людей среднего возраста - восемь.
- Обычно, прежде чем развернуться полной картине заболевания, у больного наступает пре-СПИД: постепенно повышается температура до 38-39 С, отмечается обильное потоотделение, особенно в ночное время, резкая утомляемость, разбитость, исчезает аппетит. Важный, а то и самый ранний признак - стойкое увеличение лимфатических узлов: шейных, подчелюстных, затылочных, но, как правило, не паховых. Расстраивается деятельность кишечника: частый водянистый стул. Происходит прогрессирующая потеря веса.
- Все эти симптомы рассматриваются как пре-СПИД только в том случае, если у больных установлено вирусоносительство и если при обследовании иммунной системы обнаруживается снижение количества Т-хелперов при относительно увеличенном или неизмененном количестве Т-супрессоров. В присутствии вируса особое значение имеет лимфаденопатия неясной этиологии. И чтобы исключить лимфомы, сифилис, туберкулез, делается биопсия лимфатических узлов.

Клиника (продолжение)

- В дальнейшем болезненные симптомы начинают нарастать. Похудение может достигать 10-15 килограммов и более. Нередко присоединяются оппортунистические инфекции, и прежде всего пневмоцистная пневмония. У значительной части больных развивается саркома Капоши. Наличие ее у лиц моложе 60 лет в сочетании с положительными результатами лабораторных исследований (появление антител к ВИЧ, снижение числа Т-хелперов) служит несомненным доказательством СПИДа. Так же как лимфомы головного мозга.
- Злокачественные опухоли характерны для 40% больных СПИДом, причем из этой цифры 85% приходится на саркому Капоши и 10% на злокачественные лимфомы.
- Заболевание длится от нескольких месяцев до 4-5 лет. Исход его - смерть.
- При СПИДе могут быть периодические обострения и временные улучшения. У разных больных отмечается преобладание тех или иных симптомов: у одних поражаются преимущественно легкие, у других - нервная система, третьих мучает острая диарея и др. Но, как правило, самый ранний признак - лимфаденопатия, тем более если она продолжается больше двух месяцев без видимых причин.
- При диагностике принимаются во внимание эпидемиологические данные: особенно подозрительно, если саркома Капоши и лимфомы диагностируются у гомосексуалистов, наркоманов, лиц с беспорядочными половыми связями.
- В последние годы вызывают тревогу сопровождающие СПИД, а также пре-СПИД признаки поражения центральной нервной системы. Наиболее опасный и частый симптом - прогрессирующее слабоумие (деменция) как результат атрофии коры головного мозга. Этот симптом регистрируется сейчас примерно у 50% больных. По мнению многих специалистов, мозговые нарушения, преимущественно слабоумие, могут развиться у каждого человека, инфицированного ВИЧ. При вскрытии у 2/3 больных, умерших от СПИДа, наблюдалась атрофия ткани мозга.

Лечение

- Высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ) не дает полного излечения от ВИЧ-инфекции, однако позволяет подавить вирус настолько, что даже очень чувствительные тесты не позволяют обнаружить его присутствие в крови (хотя он там остается!)
- 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, делавирдин, 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

Лабораторная диагностика

- Косвенные тесты — обнаружение специфических антител к ВИЧ. Обнаруживаются фактически у 100 % ВИЧ-инфицированных.

- Прямые тесты — сам ВИЧ (в культуре клеток — выполняется только в специализированных лабораториях 3 уровня биологической безопасности), антигены ВИЧ), и нуклеиновые кислоты ВИЧ-тесты на РНК или ДНК ВИЧ (ПЦР) или вирусная нагрузка.
- Вирусная нагрузка напрямую связывается со скоростью снижения количества лимфоцитов CD4 и является очень важным прогностическим показателем на ранней стадии заболевания.

- Для определения антител к ВИЧ, необходимо использовать, по крайней мере, два разных теста:

  Предварительный тест (скрининг-тест)

  Подтверждающий тест.

  Большинства современных скрининг-тестов основываются на методике ИФА .

- Иммуноблоттинг — наиболее часто используемый метод подтверждения результатов скрининг-тестов. Иммуноблоттинг, будучи подтверждающим тестом, проводится только при получении положительного результата скрининг-теста.

Экспресс-тесты

- Основываются на одном из четырёх методов: реакция агглютинации, ИФА на полимерных мембранах (тест-полоски), иммунологический фильтрационный анализ и иммунохроматография. Обеспечивают результат в течение 15-30 минут.

Удобны, когда результат необходимо получить быстро (срочная хирургическая операция)

- Подсчёт CD4+ лимфоцитов является критическим параметром в мониторинге ВИЧ-инфекции

Диагноз ВИЧ-инфекции у новорожденных

- У детей, рождённых от ВИЧ-положительной матери до 12-15 месяцев жизни в крови определяются пассивно приобретенные антитела, проникшие через плаценту от матери, таким образом тест на антитела будет положительным.
- В настоящее время ранний диагноз, у детей до 18 месяцев, может быть установлен обнаружением нуклеиновых кислот ВИЧ с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР).
- Исключить ВИЧ-инфекцию у новорожденного, в данных случаях, позволяют лишь два отрицательных результата ПЦР: один должен быть получен в возрасте от 1 до 4 месяцев, другой — в возрасте старше 4 месяцев.