

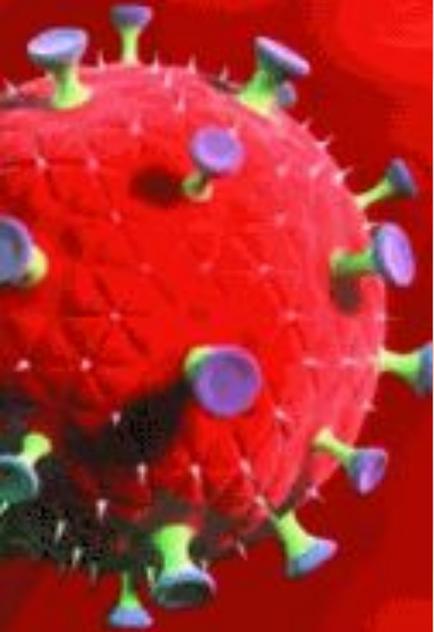
The background of the slide is a soft-focus, pinkish-red field. It contains several red blood cells, some in sharp focus and others blurred. Scattered throughout are numerous green, spherical virus particles. Each virus particle has a textured, bumpy surface and is covered with small, protruding structures that resemble spikes or glycoproteins. The overall aesthetic is scientific and medical.

Лекция №2.

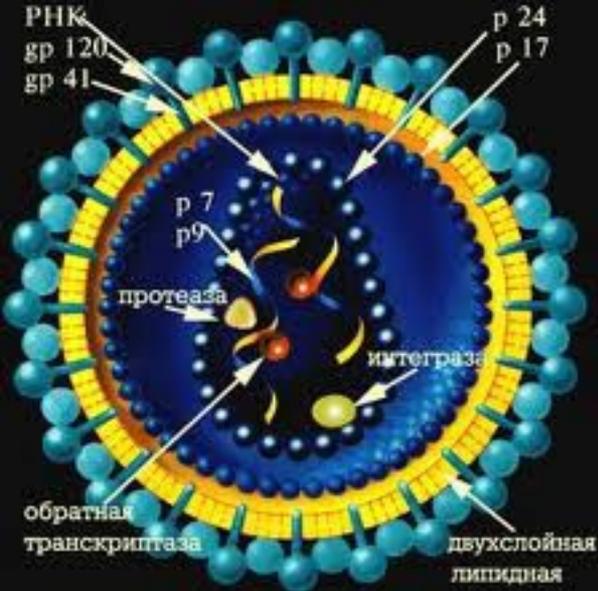
# **ВИРУС ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА**

# Вирус иммунодефицита человека

- ВИЧ принадлежит к семейству *Retriviridae*, подсемейству *Lentivirus* (*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.

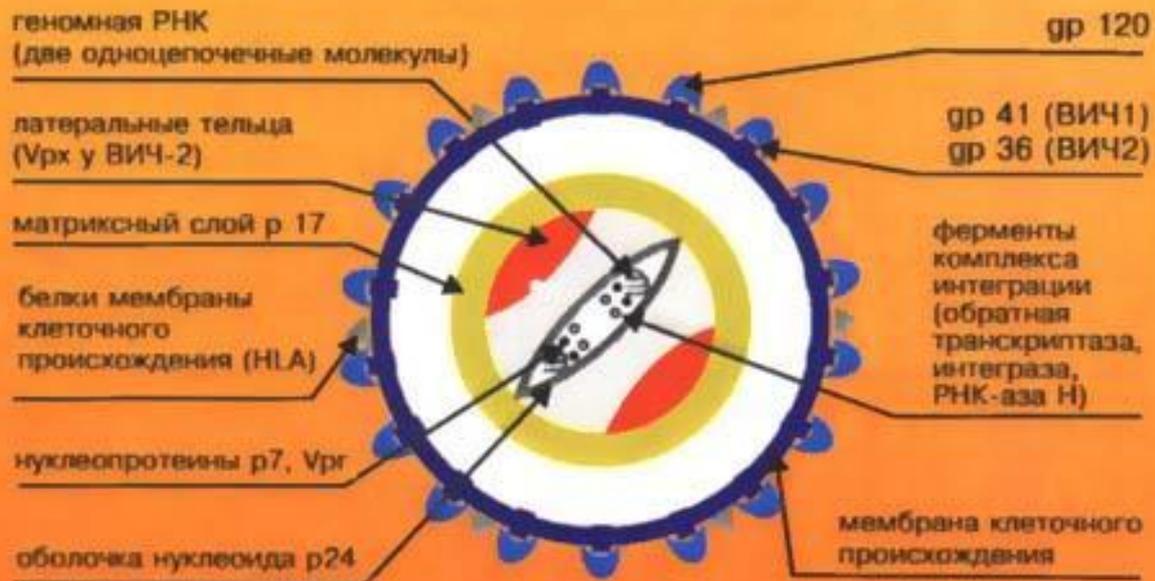


# Строение вируса



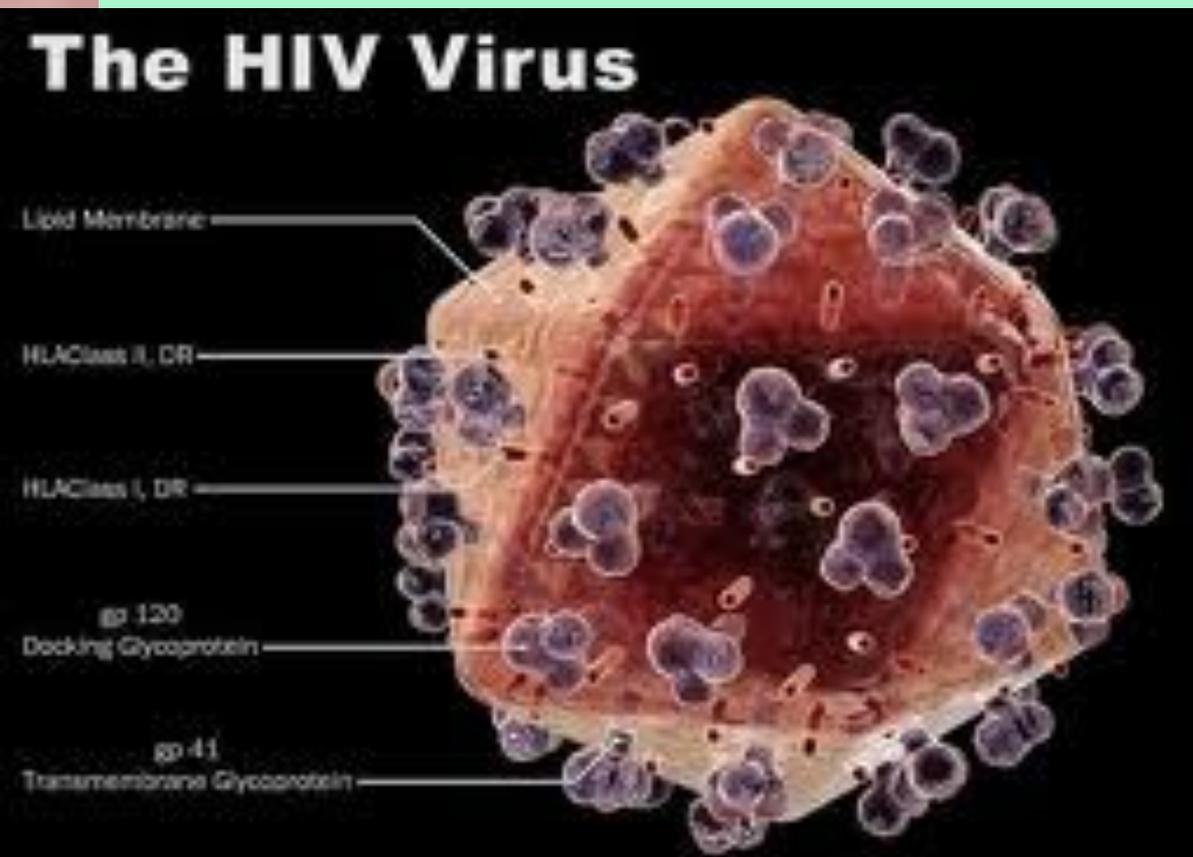
- В центре вирусной частицы находятся 2 зигзагообразные молекулы РНК. Вместе с молекулами РНК находятся 2 молекулы обратной транскриптазы (или ревертазы). Они упакованы с помощью белков: p-15, p-24.
- Вирус имеет внешнюю оболочку, представленную белком p-18 и липопротеидную оболочку - суперкапсид.

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



# Строение вируса

- Вирус имеет округлую форму, средние размеры 100-140 нм, вирус является сложным (окрыжен 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.

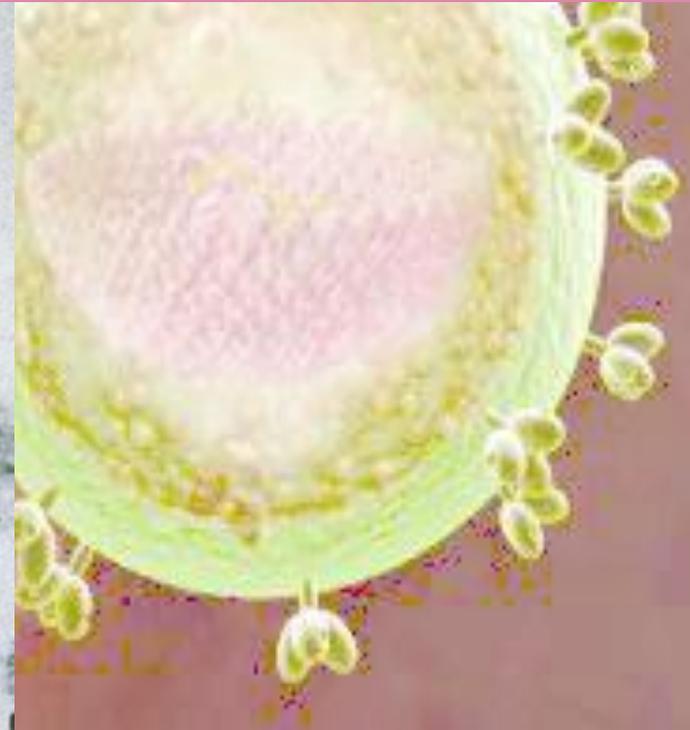


- **Высокая изменчивость, текучесть антигенного состава крайне затрудняет разработку специфической профилактики - разработку вакцины.**

# 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

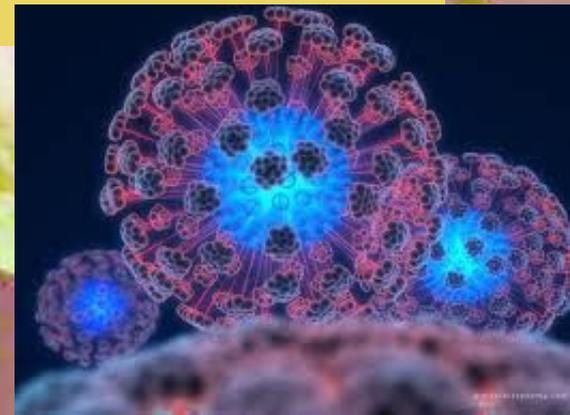


# Культивирование вируса

- 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.



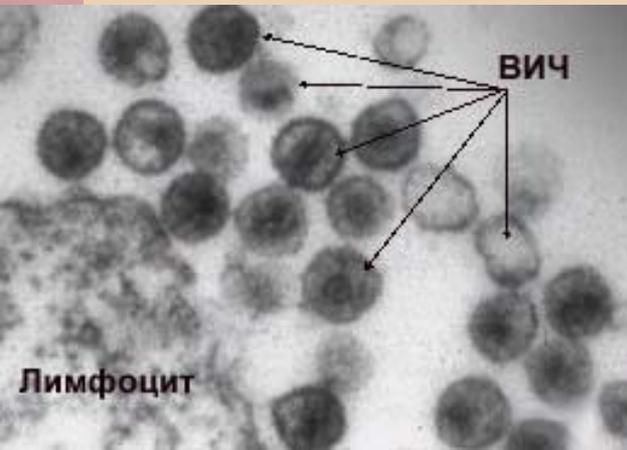
# Взаимодействие вируса с клетками организма

- 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.



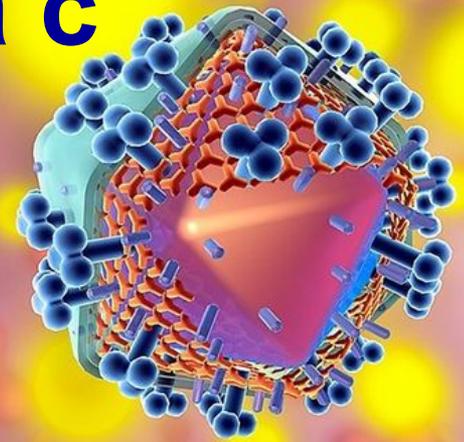
# Взаимодействие вируса с клетками организма

- 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.



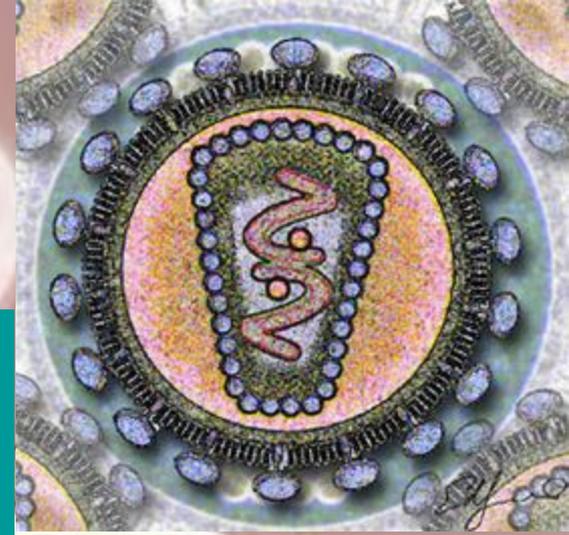
# Взаимодействие вируса с клетками организма

- 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.



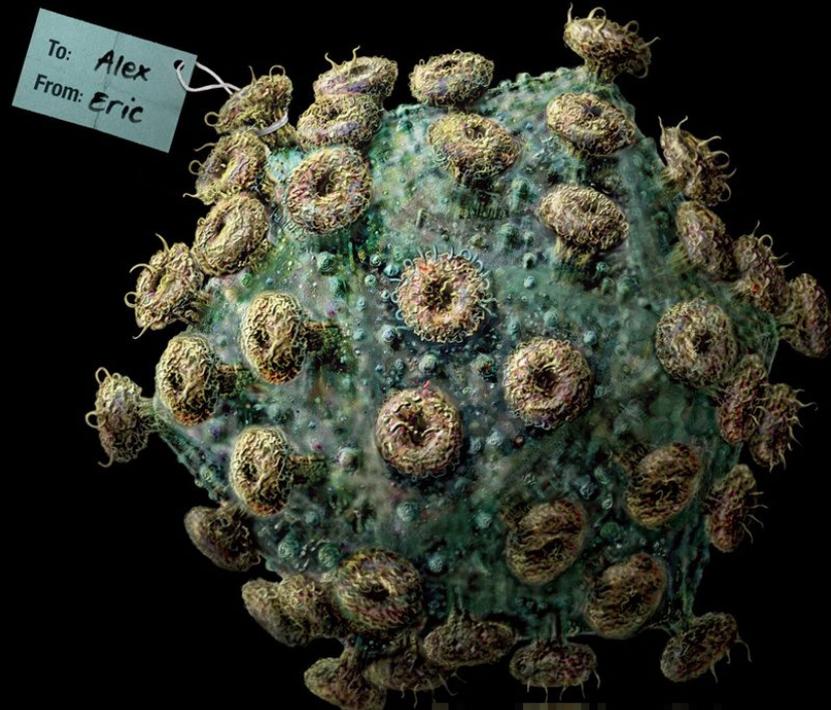
# Эпидемиология ВИЧ-инфекции

- 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



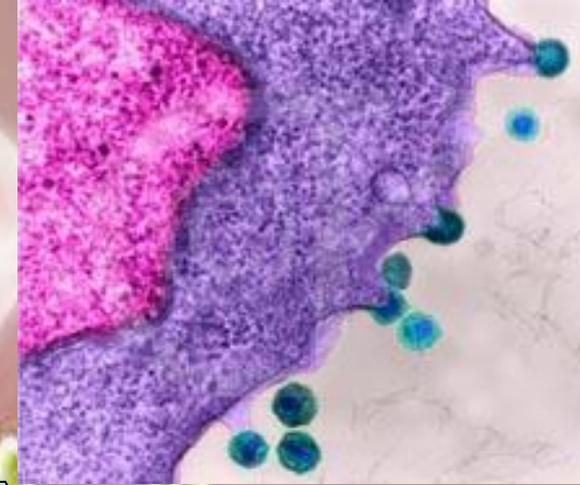
- **Гемотрансфузионный** (после переливания инфицированной крови или её компонентов — плазмы, тромбоцитарной, лейкоцитарной или эритроцитарной массы, концентратов крови, факторов свёртывания крови);
- **Перинатальный** (антенатальный, трансплацентарный — от инфицированной матери; интранатальный — при 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

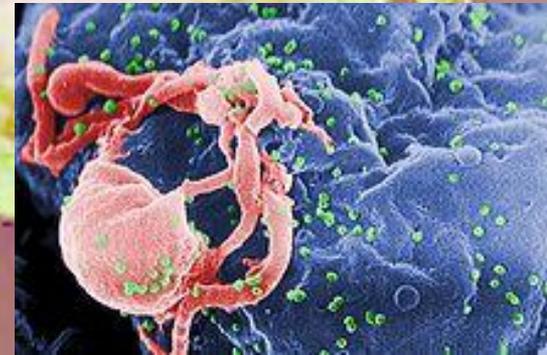
# Патогенез

- 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.

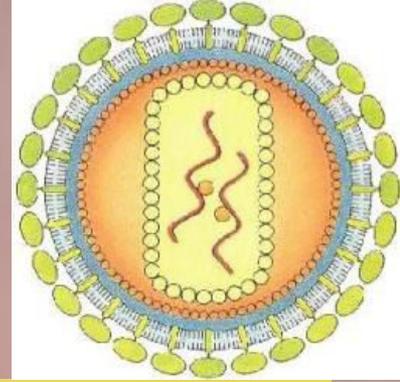


Вирусы иммунодефицита (HIV) присоединяются к гликопротеиновым рецепторам на поверхности лимфоцита. СЭМ x 110.620. Условные цвета.

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



# Патогенез

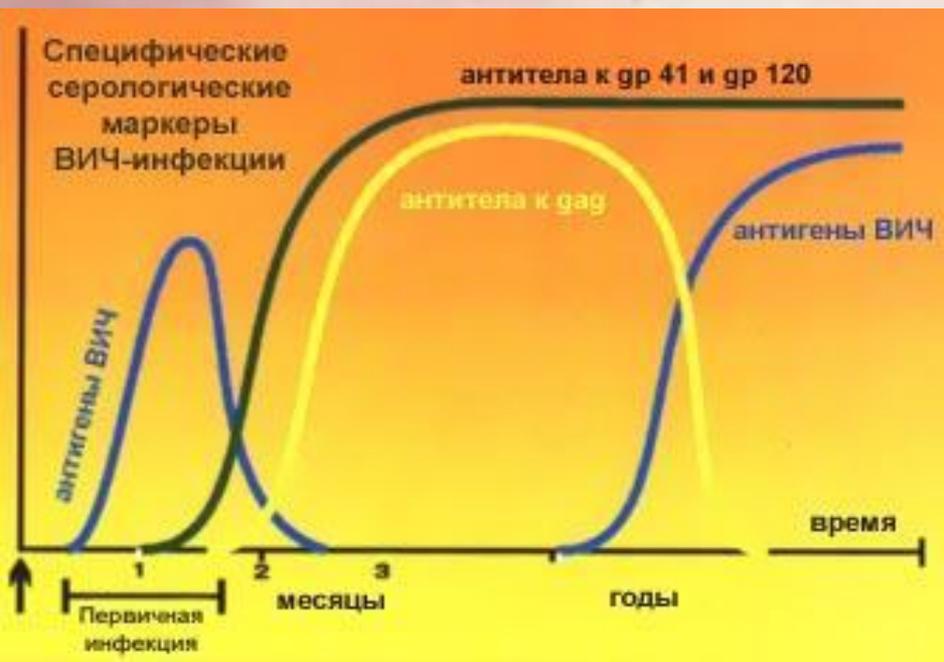


- Латентный период длится достаточно долго - 5-10 лет, у женщин до 10 лет, у мужчин в среднем 5 лет. В этот период единственным клиническим симптомом является лимфаденопатия - длительная, генерализованная и необратимая. Уменьшается количество Т-хелперов по отношению к Т-супрессорам, исчезают реакции 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 - пневмоцистит, криптоสปоридиоз, 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 иммуноблоттинг, 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 (АРВТ)



**5 групп препаратов:**

- НИОТ (нуклозидные ингибиторы обратной транскриптазы – ламивудин, зидовудин, тенофовир, абакавир итд)
- ННИОТ (ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы – невирапин, эфавиренз, этравирин и тд )
- ИП (ингибиторы протеазы – калетра, атазанавир, ритонавир, дарунавир и тд)
- ИИ(ингибиторы интегразы – долутегравир, ралтегравир)
- ИФ (ингибиторы фузии –маравирок, энфувиртид )





# 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).

**Спасибо за  
внимание!**

