

РЕТРОВИРУСЫ

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ СПИД

КАФЕДРА МИКРОБИОЛОГИИ И ВИРУСОЛОГИИ
РНИМУ ИМ. Н.И.ПИРОГОВА

Определение

- ВИЧ –инфекция – это заболевание, вызываемое вирусом иммунодефицита человека
- ВИЧ (**HIV**) – это вирус, персистирующий в лимфоидных клетках, мононуклеарных фагоцитах, клетках нервной ткани, что приводит к поражению систем органов, развитию оппортунистических инфекций и летальному исходу.
- СПИД – это терминальная стадия ВИЧ-инфекции

Отличия ВИЧ-инфекции и СПИДа от других инфекций

- **1** - Фатальность
- **2** - Клиническая картина, которая определяется не прямым воздействием вируса, а сопутствующими инфекциями
- Это антропонозная, эпидемически распространяемая инфекция

ЭТИОЛОГИЯ

- Возбудитель ВИЧ-инфекции – вирус иммунодефицита человека —

Human immunodeficiency virus (HIV)

Сем. **Retroviridae**

Под/сем. **Lentivirinae**

Вирусы этого семейства могут вызывать медленные инфекции у животных (мэди, висна)

Исторический очерк

- Возбудитель СПИДа был открыт в **1983** году французским исследователем Монтанье и сотрудником Барре-Синусси в Пастеровском институте в Париже
- Первоначально они назвали его вирусом, ассоциированным с лимфаденопатией
- В **1984** году Р.Галло и его сотрудник Попович в США получили клеточную культуру с продуктивной инфекцией, вызванной вирусом, который они назвали **HTLV -III** по аналогии с ретровирусами, выявляемыми при лейкозах

Исторический очерк

- Было установлено, что **LAV** и **HTLV** – это один и тот же вирус, который получил современное название **Human immunodeficiency virus**
- В **2008** г. Монтанье (Франция) был удостоен Нобелевской премии за открытие возбудителя СПИДа

Ретровирусы

- Известны родственные вирусы
- Сем. **Retroviridae** п/сем. **Oncovirinae**: лимфотропные – саркома Рауса у кур, лейкемия у кошек (**feline leukemia virus**)
- сем. **Papovaviridae**: ДНК-содержащие вирусы, вызывающие образование бородавок и папиллом, доброкачественных опухолей у человека

Ретровирусы

- Сем. **Poxviridae**: контагиозный моллюск, доброкачественные узелки на коже лица, шеи, половых органах человека
- **Herpesviridae**: лимфотропный герпесвирус, тип **4** (Эпштейна-Барр), вызывает карциному носоглотки (Африка, Сев.Китай)
- Сем. **Adenoviridae**: онкогенны по отношению некоторых видов животных

Структура ВИЧ

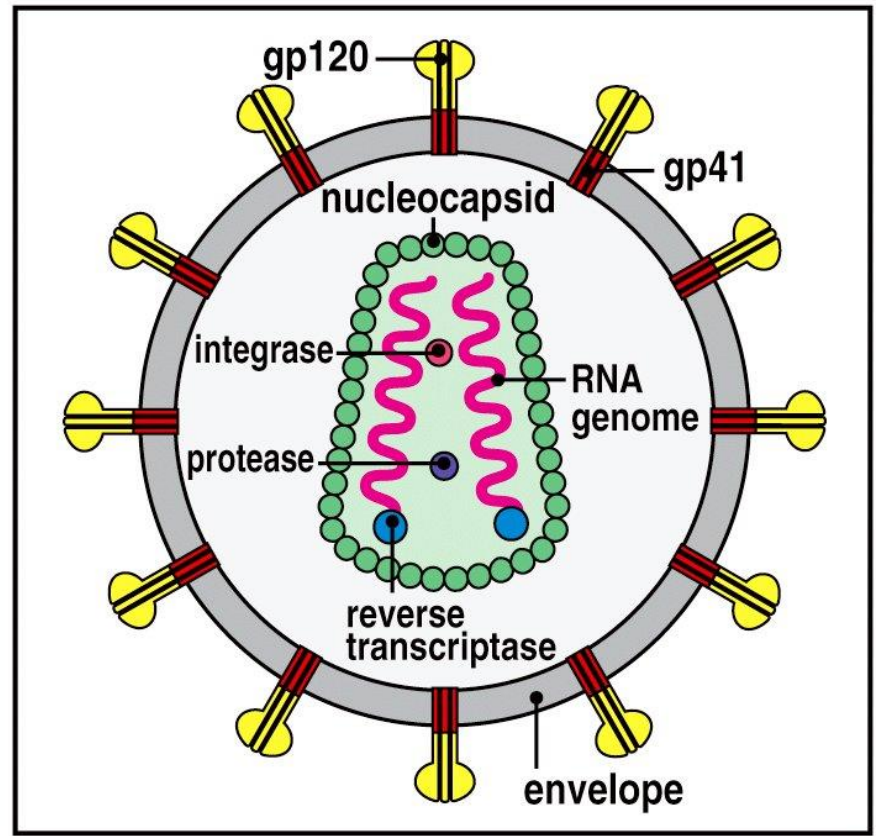
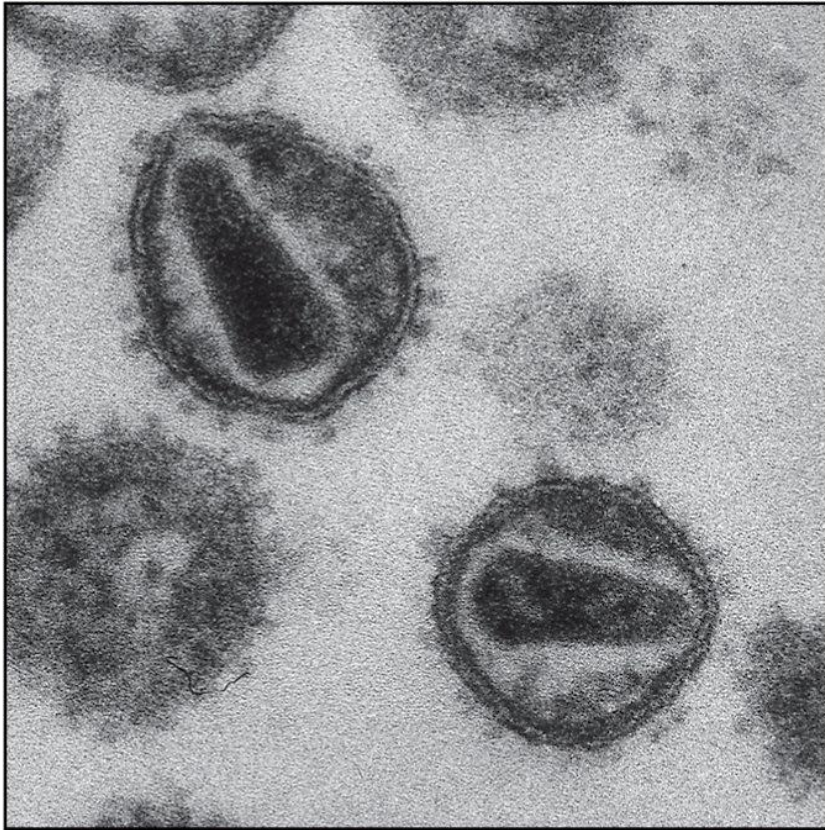


Figure 11-21 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Свойства ВИЧ

ВИЧ малоустойчив к воздействию многих химических и физических факторов, быстро гибнет при действии обычных дезинфектантов

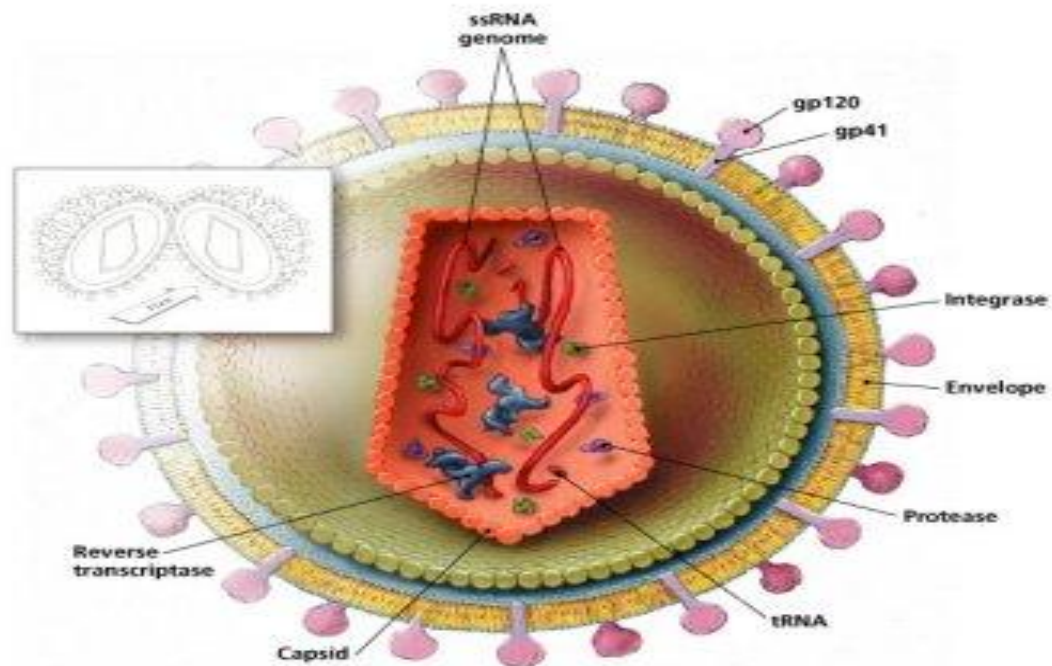
при нагревании до **60° С** инактивируется за **30** мин, при кипячении мгновенно, менее чувствителен к действию солнечного света, УФ-лучей и радиации.

Хорошо переносит высушивание, сохраняясь в высохшей крови до двух недель, в донорской крови остается жизнеспособным в течение нескольких лет

Структура ВИЧ

- Вирус сферической формы **d=100**нм, с оболочкой, капсид кубической симметрии, сердцевина (**core**) в виде конуса.
- Известны **2** типа вируса: ВИЧ-1 и ВИЧ-2
ВИЧ-2 (Зап.Африка, подобен вирусу обезьян (**simian immunodeficiency virus**))
- Антигены наружной фосфолипидной оболочки: ВИЧ-1
gp 120, gp 41
- ВИЧ-2 gp 105, gp 36

ВИЧ-1



ВИЧ (электроннограмма)

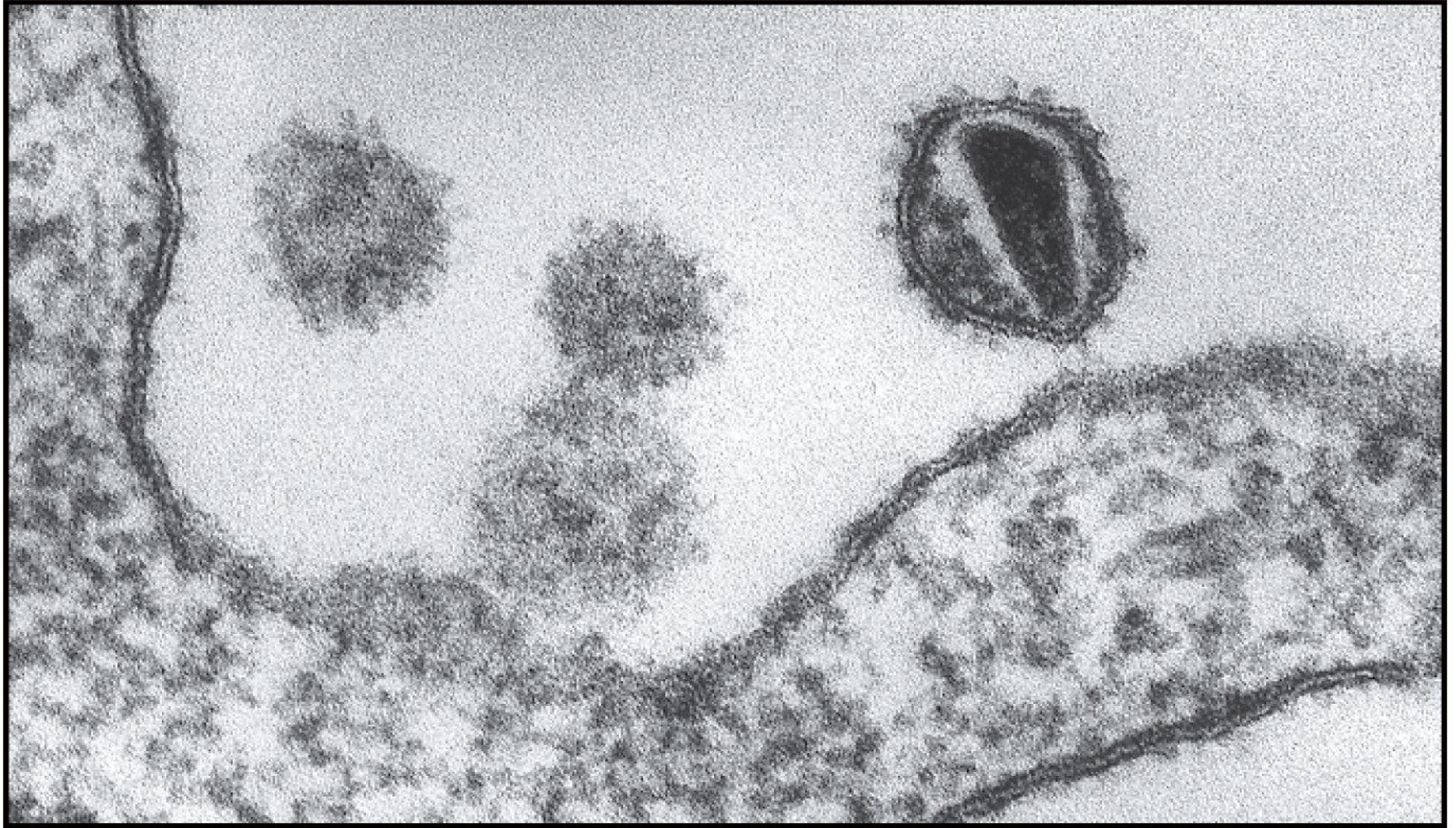


Figure 11-25 part 3 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Заболееаемость (данные по РФ)

Год	Выявленные случаи заражений	Суммарное количество ВИЧ-инфицированных
1995	203	1 090
1996	1 513	2 603
1997	4 315	6 918
1998	3 971	10 889
1999	19 758	30 647
2000	59 261	89 908
2001	87 671	177 579
2002	49 923	227 502
2003	36 396	263 898
2004	32 147	296 045
2005	35 554	331 599
2006	39 589	374 411
2007	42 770	416 113
2008	33 732 (01.10.2008)	448 000 (01.11.2008)

Антигенные свойства

- Основные поверхностные структуры
gp120 и **gp41** – это два эпитопа, которые распознаются вирус-нейтрализующими антителами.

gp41 – белок слияния

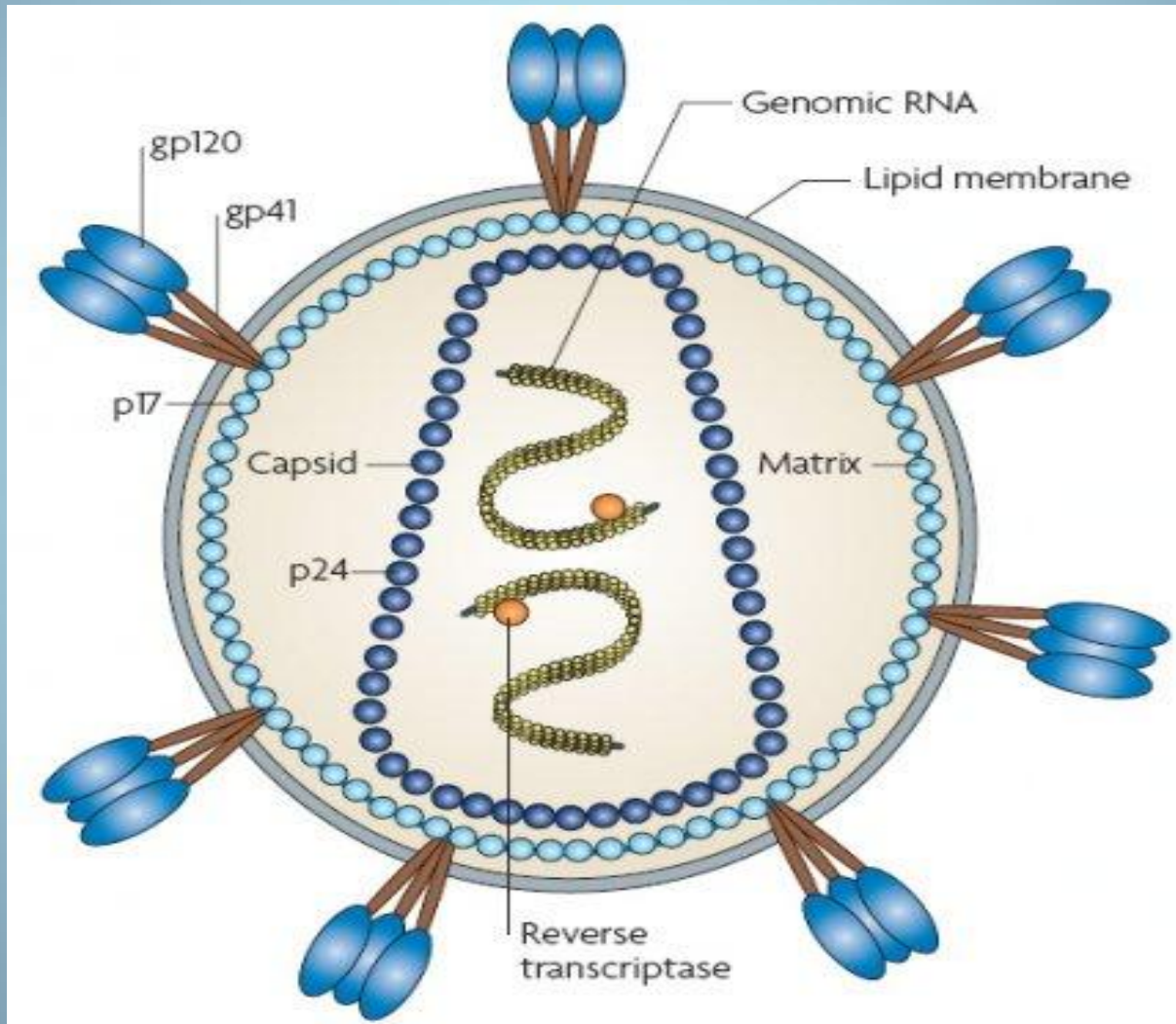
gp120 -участок, который распознает рецептор

В связывание с рецептором вовлечена углеводная часть молекулы **gp120**

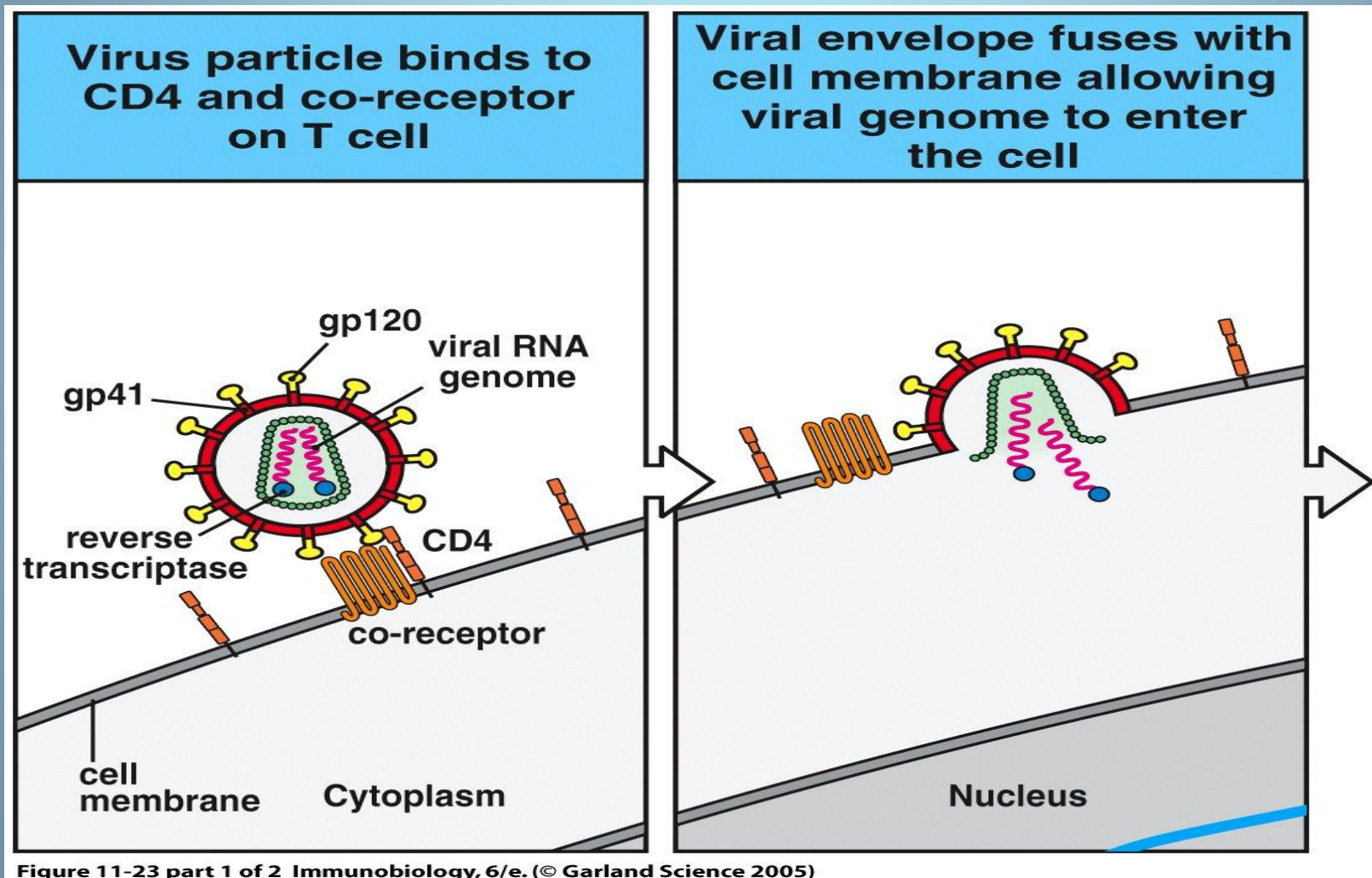
Антигены сердцевинны ВИЧ-1: p**17**, p**24**, p**55**

ВИЧ-2: p**16**, p**25**, p**55**

Структура ВИЧ



Связывание вируса с **CD4** - маркером на Т-клетках



Геном ВИЧ

- **2** идентичные молекулы РНК
- В составе нуклеотида (уложен в виде спирали внутри сердцевины) - присутствуют
- обратная транскриптаза (ревертаза),
- интегразы и
- протеиназы
- Ревертаза дала название семейству: этот фермент позволяет синтезировать ДНК на матрице геномной РНК

Геном ВИЧ

- В геном входят:
- А) **3** структурных гена (**gag,env,pol** – кодируют белки наружной оболочки, ревертазы)
- Б) **3** регуляторных гена (**reg,tat,nef**- от них зависит форма инфекции – репликация или умеренно выраженная инфекция)
- В) Длинные концевые повторы, **LTR (long terminal repeat)**. Фрагменты концов РНК кодируются дважды и служат центром управления активности генов
- Известна генетическая изменчивость ВИЧ(мутации)

ВИЧ-интегративный РНК-содержащий вирус

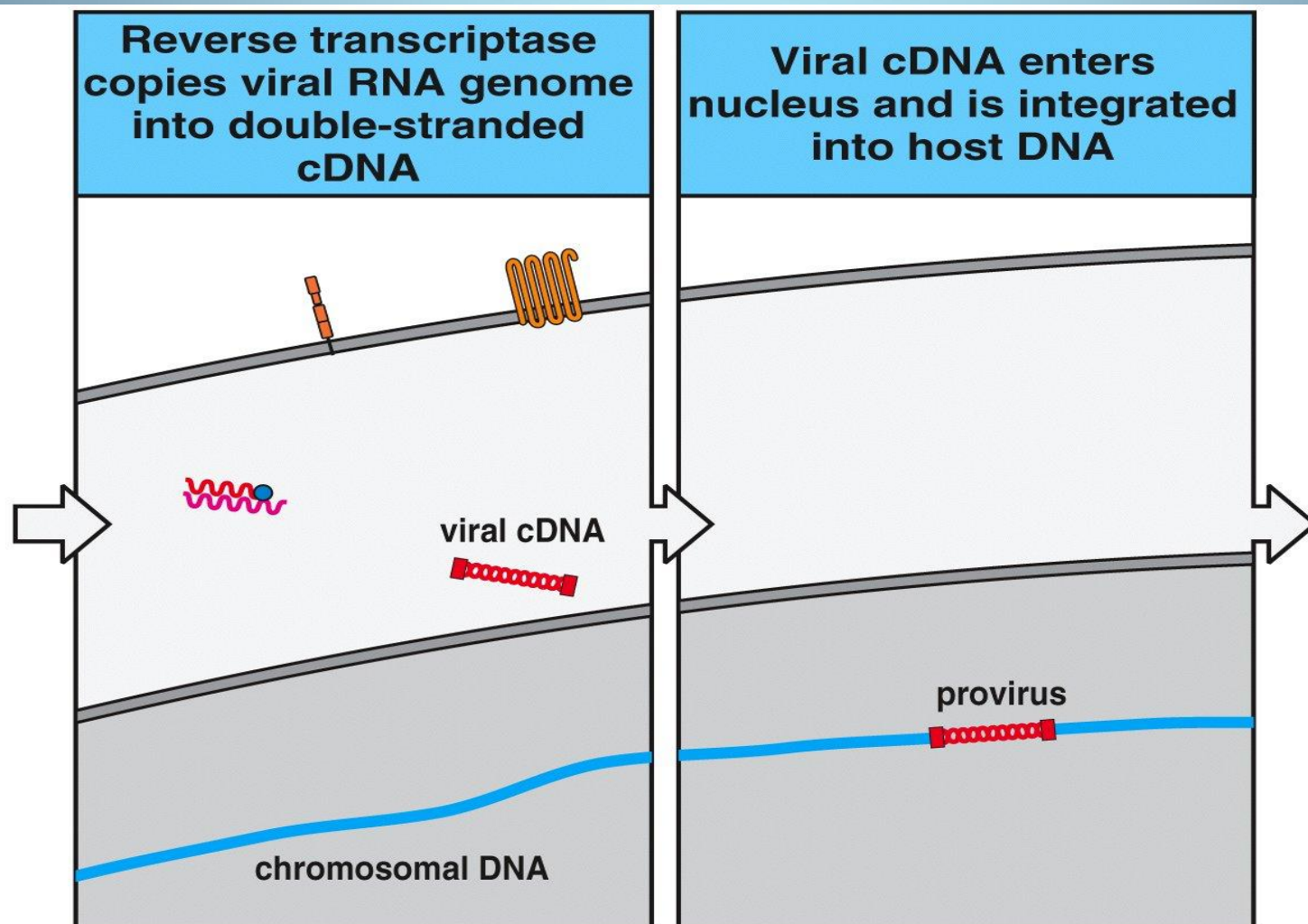
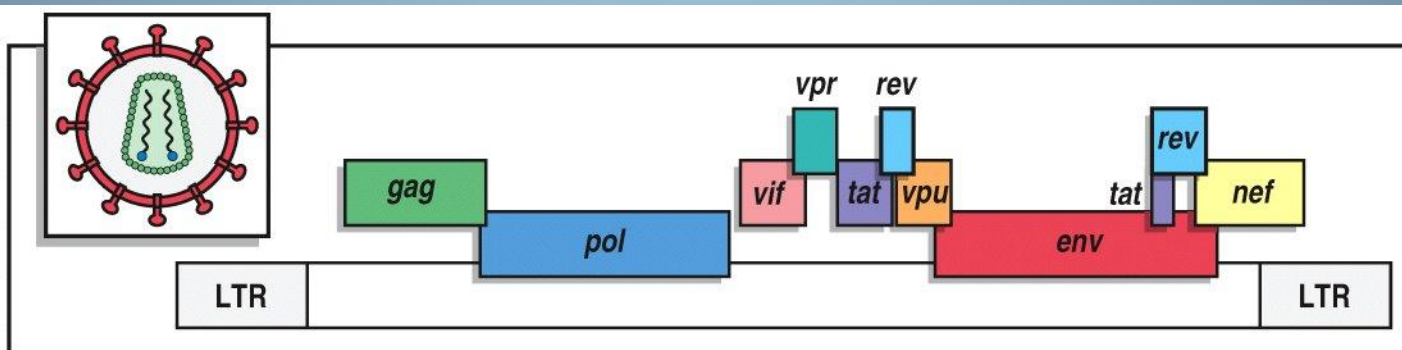


Figure 11-23 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



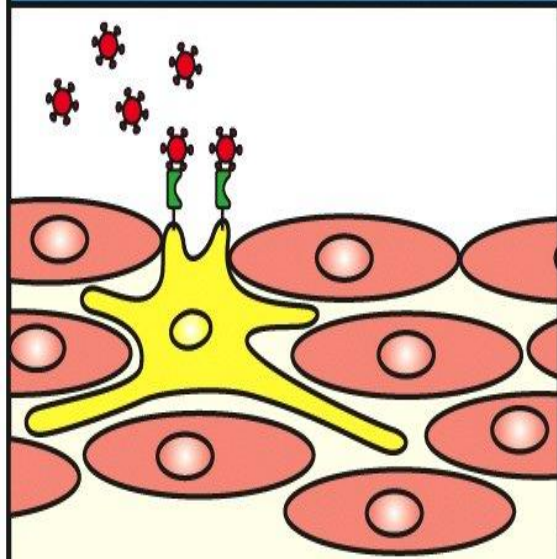
Gene		Gene product/function
<i>gag</i>	Group-specific antigen	Core proteins and matrix proteins
<i>pol</i>	Polymerase	Reverse transcriptase, protease, and integrase enzymes
<i>env</i>	Envelope	Transmembrane glycoproteins. gp120 binds CD4 and CCR5; gp41 is required for virus fusion and internalization
<i>tat</i>	Transactivator	Positive regulator of transcription
<i>rev</i>	Regulator of viral expression	Allows export of unspliced and partly spliced transcripts from nucleus
<i>vif</i>	Viral infectivity	Affects particle infectivity
<i>vpr</i>	Viral protein R	Transport of DNA to nucleus. Augments virion production. Cell cycle arrest
<i>vpu</i>	Viral protein U	Promotes intracellular degradation of CD4 and enhances release of virus from cell membrane
<i>nef</i>	Negative-regulation factor	Augments viral replication <i>in vivo</i> and <i>in vitro</i> . Decreases CD4, MHC class I and II expression

Figure 11-24 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

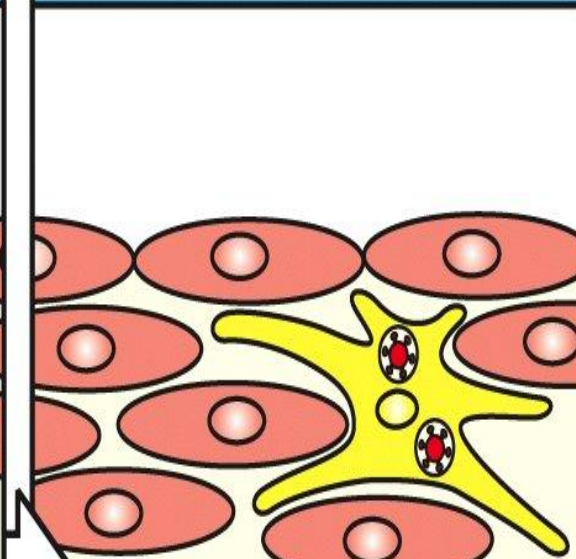
Образование провируса

- Вирусный геном проникает в цитоплазму клетки и генетическая информация **с помощью обратной транскриптазы** переписывается с РНК на ДНК
- Затем с помощью этого фермента достраивается вторая нить ДНК **(РНК-ssДНК-dsДНК)**
- Эта промежуточная форма ДНК транспортируется в ядро и встраивается в хромосому клетки **– это ДНК-провирус**
- ДНК- приобретает кольцевую форму, но часть не интегрирует в ядро **(нехромосомная линейная и кольцевая ДНК)**

Intraepithelial dendritic cells bind HIV using DC-SIGN



HIV is internalized into early endosomes



Dendritic cells that have migrated to lymph nodes transfer HIV to CD4 T cells

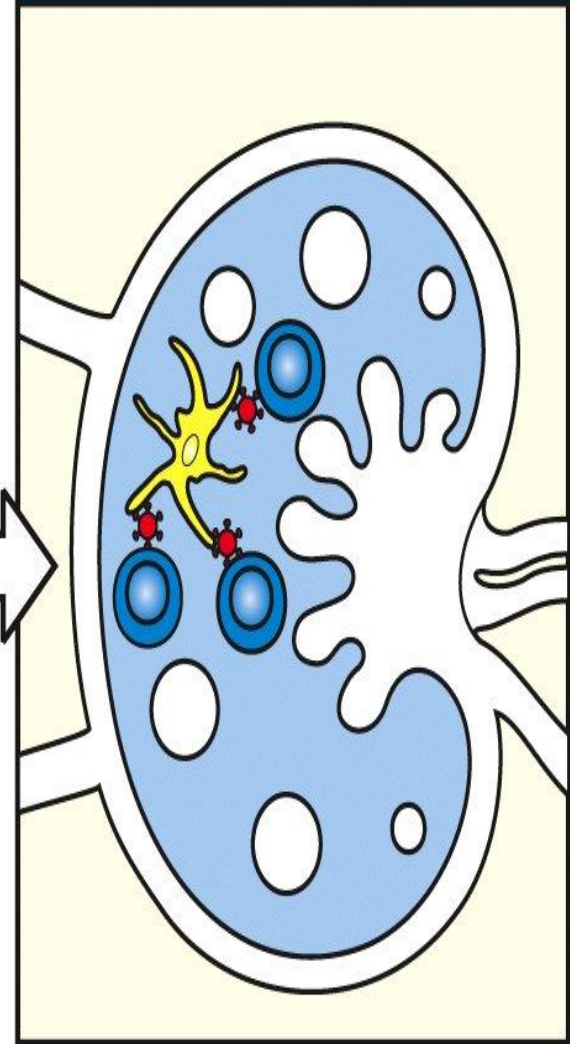


Figure 11-22 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

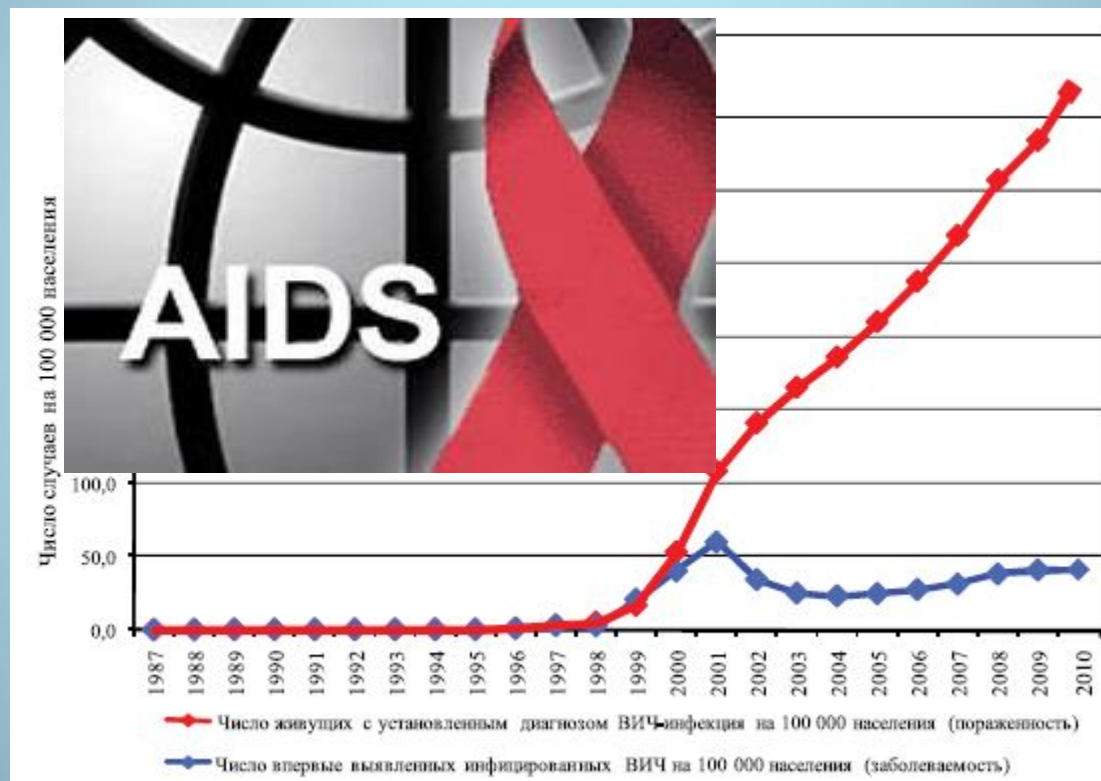
Эпидемиология

- Источник инфекции – больной человек или бессимптомный вирусоноситель
- ВИЧ обнаружен в крови, сперме, слюне, грудном молоке, слезной жидкости, вагинальном и цервикальном секретах, спинномозговой жидкости, биоптатах тканей
- Кровь и сперма представляют наибольшую эпидемиологическую опасность
- В стране принят закон « О профилактике заболевания СПИДом», который предусматривает наказание за создание заведомой опасности заражения другого лица или умышленного заражения ВИЧ-инфекцией

Эпидемиология

- ВИЧ передается
- Половым путем при гомо- и гетеросексуальных контактах
- Парэнтеральным способом- с кровью и продуктами крови, включая гемотрансфузии (без предварительного скрининга), с нестерильными шприцами и иглами
- Вертикальным путем – от матери плоду или новорожденному (до родов, во время родов, вскоре после родов). У нелеченных инфицированных матерей – в **15-30 %** случаев рождаются инфицированные дети, у леченных - примерно в **5%.**
- СПИДом заболевают уже ВИЧ-инфицированные

Общее число россиян, инфицированных ВИЧ, зарегистрированных в Российской Федерации до 1 ноября 2011 года, составило 636979 человек (по данным, сообщенным на 25 ноября 2011 года), в том числе 5632 детей в возрасте до 15 лет.



Клиническая картина (значительно варьирует)

- Инкубационный период – до **10 (15)** лет
- Периоды:
 1. Острое заболевание, подобное инфекционному мононуклеозу, лимфаденопатия, положительная проба на ВИЧ-антитела
 2. Бессимптомный период с развитием генерализованной лимфаденопатии
 3. Ассоциированный со СПИДом комплекс: диарея, потеря массы тела, лихорадка, ночные поты, невропатия, поражение кожи, генитальный герпес, **H.zoster**

СПИД –терминальный период

4. Развиваются СПИД-индикаторные заболевания:

- Пневмония, вызванная **Pneumocystis carinii**
- Саркома Капоши
- Поражение ЦНС
- Поражение легких и других систем органов
- Цитомегаловирусная инфекция
- Развивается выраженный иммунодефицит

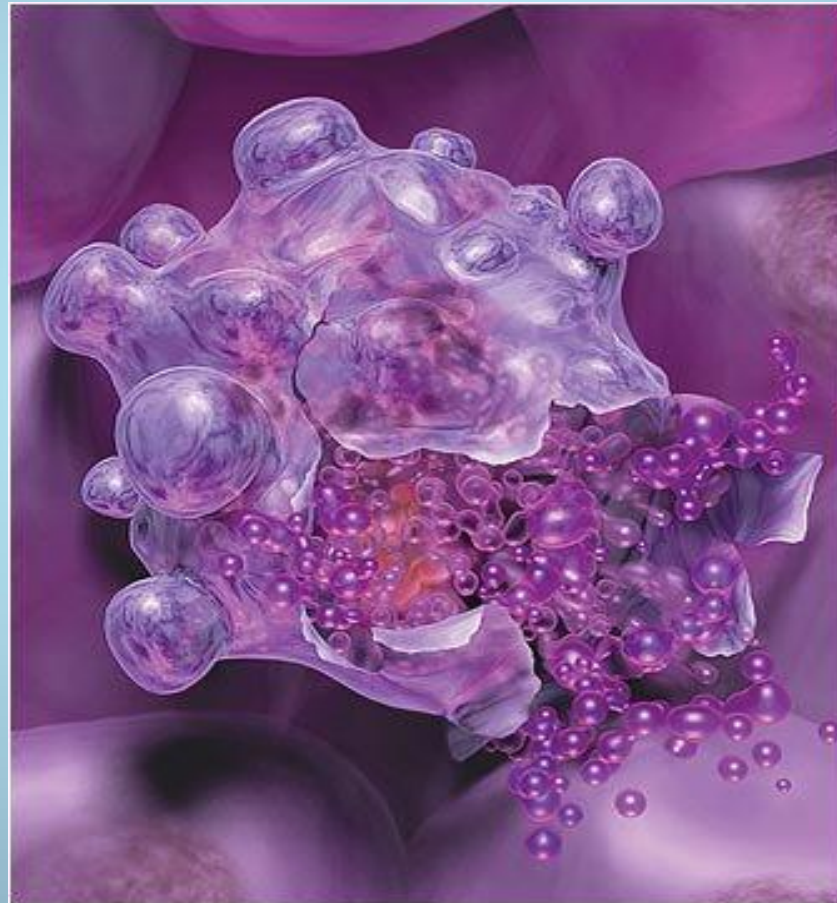
Иммунодефицит при СПИДе

- Т-клеточная лимфопения (менее **1000/мкл**)
- Снижение числа **CD4** Т-клеток (менее **200/мкл**)
- Дисбаланс **CD4|CD8** иммунорегуляторных клеток (менее **0,6**)
- Подавление ответа Т-лимфоцитов на антигены и митогены
- Снижение активности **NK**-клеток
- Гипер-**Ig**, поликлональная активация В-клеток
- Дефицит продукции гамма-интерферона (**IFN γ**)
- Присутствие в сыворотке белка **gp41**, подавляющего миграцию моноцитов

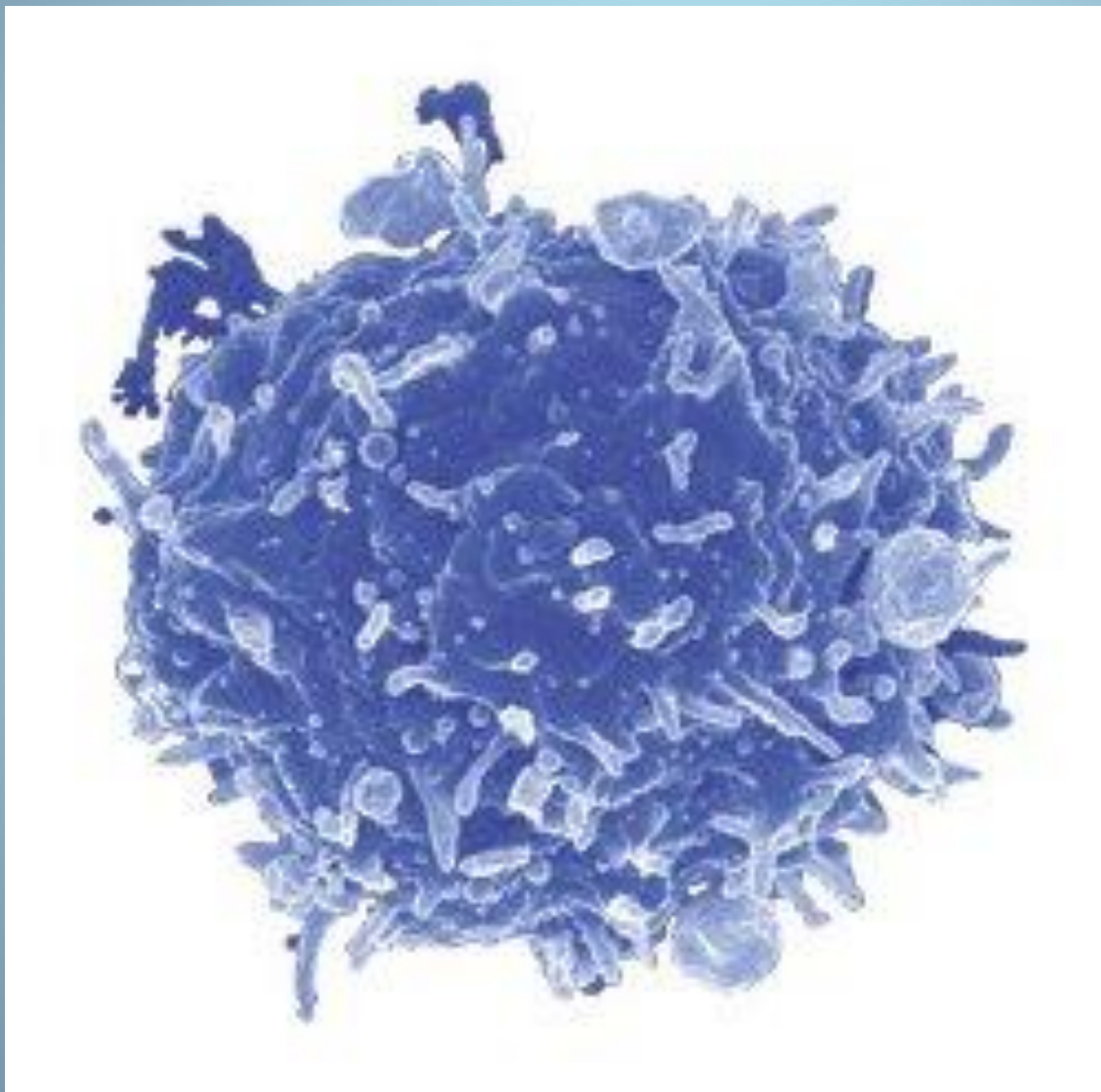
ВИЧ - СПИД

- Поражаются **CD4**-несущие клетки:
- Т-хелперы, моноциты, **NK**-клетки, некоторые В-клетки, нейроны –
все они могут служить депо для ВИЧ в период латенции
- ВИЧ-2 в основном локализован в ЖКТ
- Особую опасность при СПИДе представляет туберкулез

NK-клетки способны поражать вирус-инфицированные клетки через апоптоз
при СПИДе это свойство нарушается

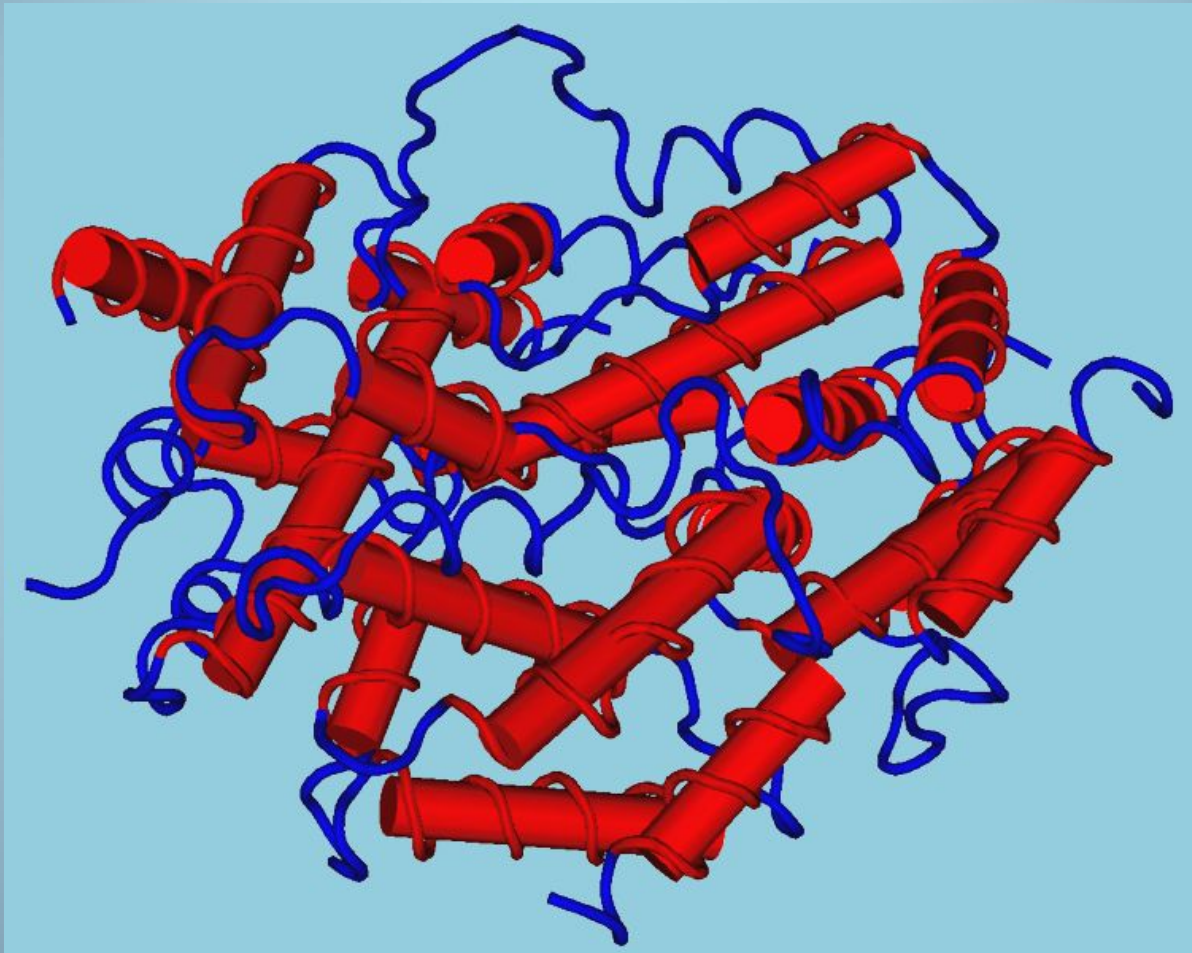


При СПИДе поражаются Т **CD4+** лимфоциты



Структура **IFN γ**

При СПИДе нарушается продукция **IFN γ** Т-лимфоцитами



СПИД-индикаторные заболевания

- Это заболевания, любое из которых определяет диагноз СПИДа при положительном лабораторном тесте на ВИЧ-инфекцию
- Сочетанные или рецидивирующие бактериальные инфекции у детей до **13** лет, в том числе септицемия, пневмония, менингит, поражение костей и суставов, абсцессы
- Кандидоз пищевода, трахеи, бронхов или легких
- Криптококкоз внелегочной локализации
- Цитомегаловирусная инфекция
- Персистирующая (> 1мес) герпесвирусная инфекция
- Энцефалопатия
- Саркома Капоши ->>

СПИД-индикаторные заболевания

- Первичная лимфома головного мозга
- Неходжкинская лимфома (В-клеточного или неустановленного фенотипа)
- Туберкулез (легочной и внелегочной локализации)
- Пневмоцистная пневмония (вызванная **Pneumocystis carinii**)
- Рецидивирующая сальмонеллезная инфекция
- Инвазивный цервикальный рак

СПИД - элиминация CD4 T клеток

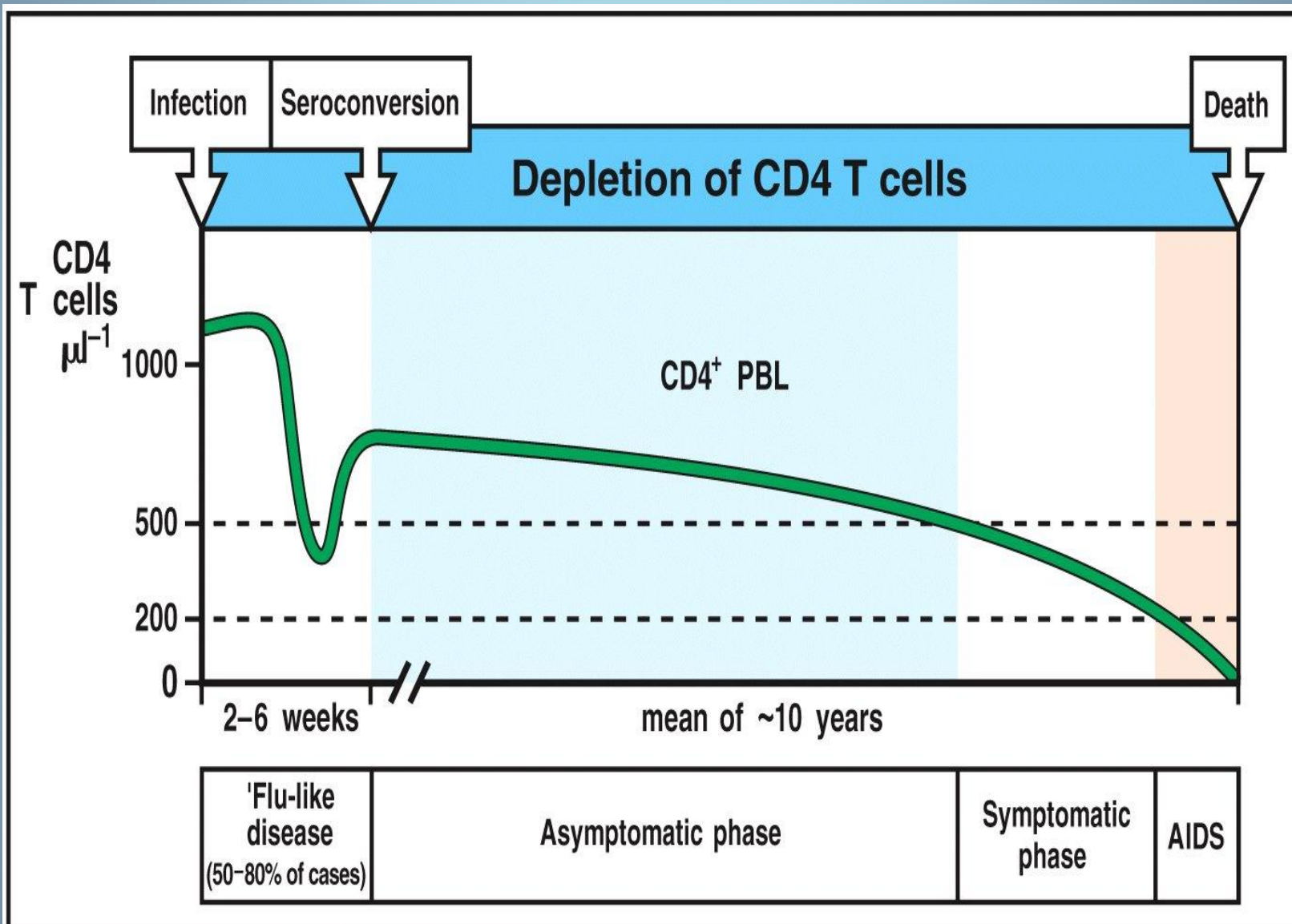


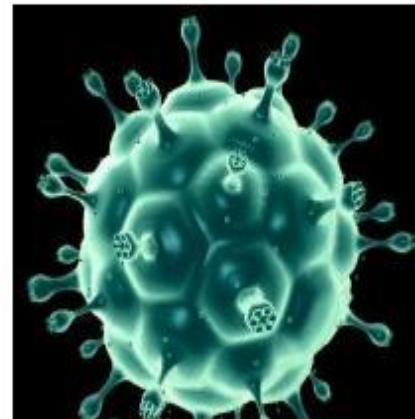
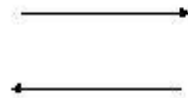
Figure 11-20 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

ВИЧ - инфекция и туберкулез

- Отмечают взаимное влияние ВИЧ-инфекции и туберкулеза
 - Влияние ВИЧ на развитие активного туберкулеза
 - Туберкулез – причина летального исхода в среднем у **30 %** пациентов с ВИЧ-инфекцией.

ВИЧ-инфекцию рассматривают как фактор риска активации латентной туберкулезной инфекции и повышения частоты рецидивов туберкулеза

HSV – HIV Coinfection



Гепатит С у ВИЧ-инфицированных мужчин, имеющих секс с мужчинами (**MSM**)

- Преобладание случаев **HCV** среди **HIV**-инфицированных **MSM** идёт на снижение, благодаря увеличению осведомлённости и проведения частого тестирования
- **MSM** рассматривают как специфический кластер штаммов ВГС, который поддерживается сексуальной передачей в международной сети
- Интерес вызывает высокий уровень реинфекции

Лабораторная диагностика

- **Определение ВИЧ-антител**
- ИФА В качестве антигена используют фракцию **gp 160**: сумма антигенов **gp120 + gp 41**
- **Определение ВИЧ-антигенов** ■ вирусный белок капсида **p24** выявляют в сыворотке на раннем этапе (например, спустя **2** нед от начала инфекции).
- **ПЦР** (определяют «вирусную нагрузку» – метод обратной транскрипции- амплификации (ОТ-ПЦР) Определяют число вирусных молекул РНК в **1** мл крови. Спустя **6** мес после острой инфекции вирусная нагрузка - **30 000** РНК копий/**1** мл плазмы. Мониторинг при назначении антиретровирусной терапии.

Подходы к лечению

- Применяют высокоактивную антиретровирусную терапию (**HAART**)
- **AZT** (азидотимидин, зидовудин) -**1987**г. – первый нуклеозидный аналог ингибитора обратной транскриптазы. Далее были разработаны другие ингибиторы и терминаторы синтеза ДНК
- Ингибиторы вирусной протеазы
- Антибиотики при оппортунистических бактериальных инфекциях (пневмония, туберкулез)
- Пересадка костного мозга (по показаниям)
- Иммунотерапия с введением **IL-2**, иммуномодуляторов

Подходы к лечению ВИЧ-инфекции

- Разработаны основные принципы терапии, которые могут задержать развитие заболевания:
- Создание определенной психологической обстановки, психологического режима
- Своевременное начало противовирусной терапии
- Ранняя диагностика вторичных заболеваний и их своевременное лечение
- По данным ВОЗ выявление и лечение оппортунистических инфекций – это обязательный элемент комплексной медицинской помощи

Противовирусные препараты

Тиосемикарбазоны	Метисазон
Нуклеозиды и нуклеотиды, исключая ингибитор обратной транскриптазы	Ацикловир Идоксуридин Видарабин Рибавирин Ганцикловир Фамцикловир Валацикловир Цидофовир Пенцикловир Валганцикловир Бривудин
Циклические амины	Римантадин Тромантадин
Производные фосфонової кислоты	Фоскарнет натрия Фосфонет
Ингибиторы протеазы	Сагвинавир Индинавир Ритонавир Нелфинавир Ампренавир Лопинавир Фосампренавир Атазанавир Типранавир Дарунавир

Нуклеозиды и нуклеотиды, ингибиторы обратной транскриптазы

Зидовудин • Диданозин • Залцитабин* • Ставудин
• Ламивудин • Абакавир • Тенофовир • Адефовир
• Эмтрицитабин • Энтекавир • Телбивудин

Комплекс противовирусных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции

«Комбивир» (зидовудин+ламивудин) • «Кивекса»
(абакавир+ламивудин) • «Тризивир»
(абакавир+ламивудин+зидовудин)

Immune response to HIV

Antibodies against HIV Env

HIV-specific CTL

Antibodies against HIV p24

Infectious virus in plasma

4-8 weeks

2-12 years

2-3 years

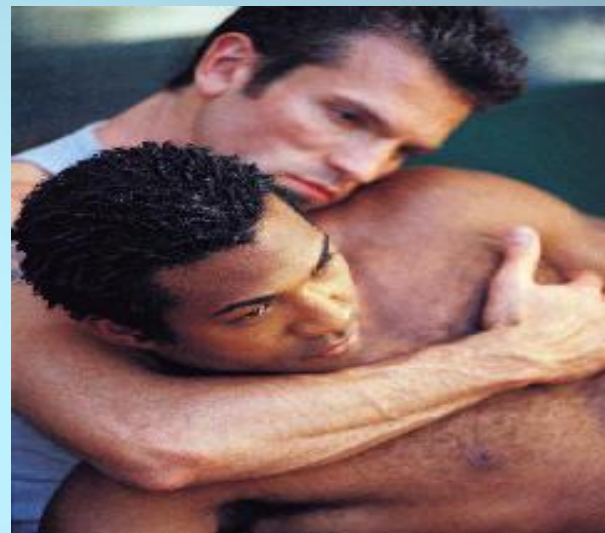
0-1 years

Figure 11-29 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Профилактика

- **Контроль за распространением ВИЧ-инфекции** (кровь для гемотрансфузий, донорское молоко)
- Наблюдение за частотой случаев ИППП
- **Тестирование на ВИЧ (часто анонимное) групп населения**
- Соблюдение индивидуальных мер предосторожности
- Для подрастающего поколения важно **воспитание, развитие личности,** а также желание изменить стиль жизни (после беседы с врачом или священнослужителем)

гетеросексуальные и гомосексуальные контакты



Благодарим за внимание

