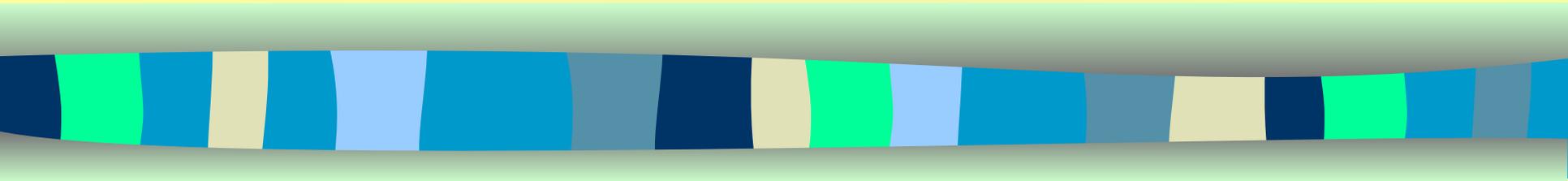
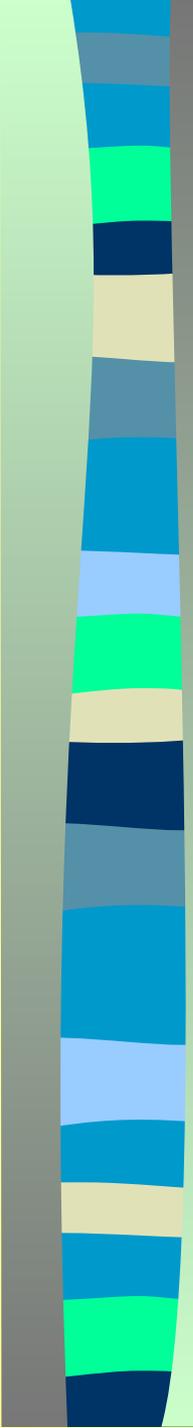


Иммунопатогенез ВИЧ - инфекций

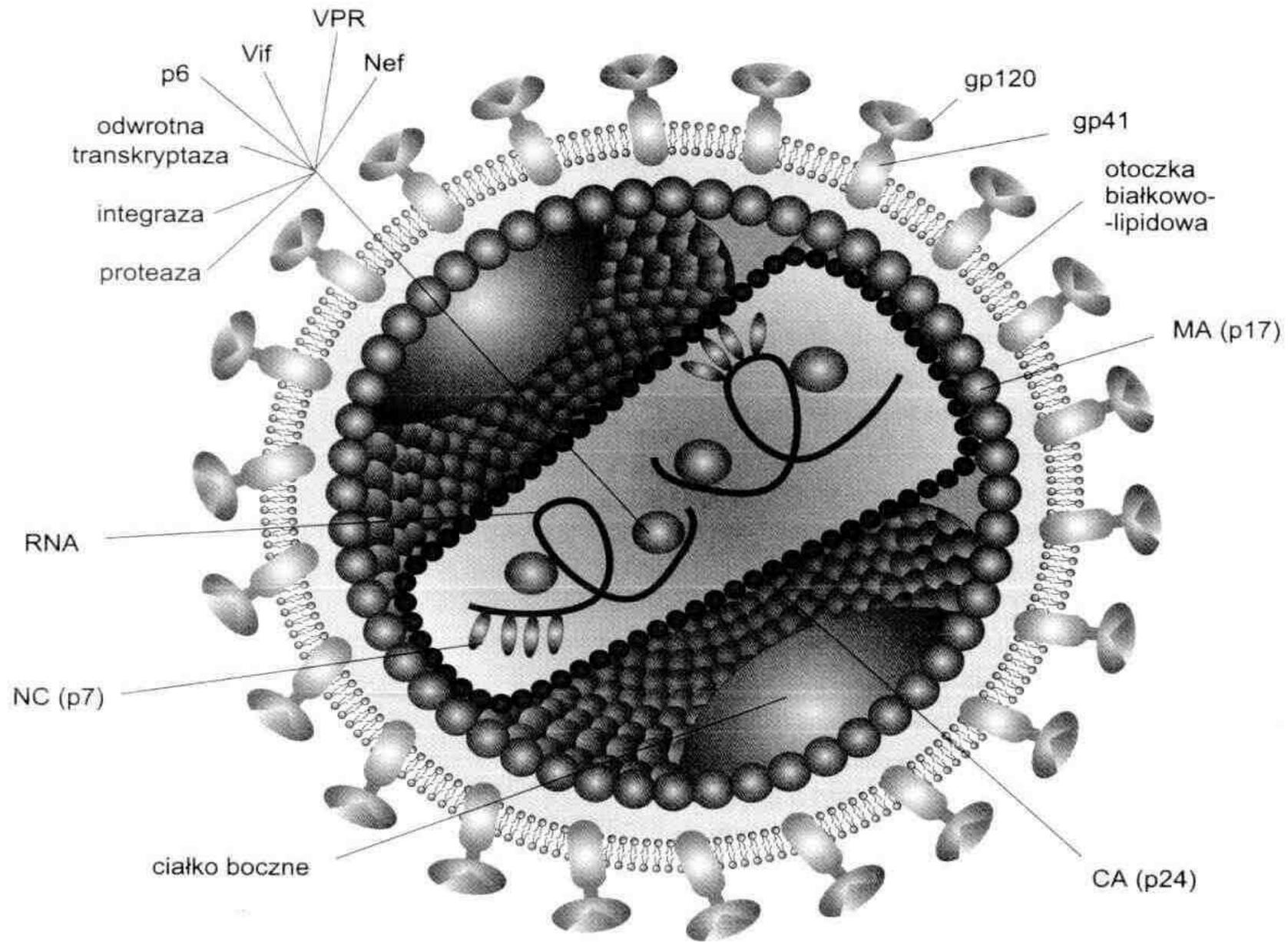




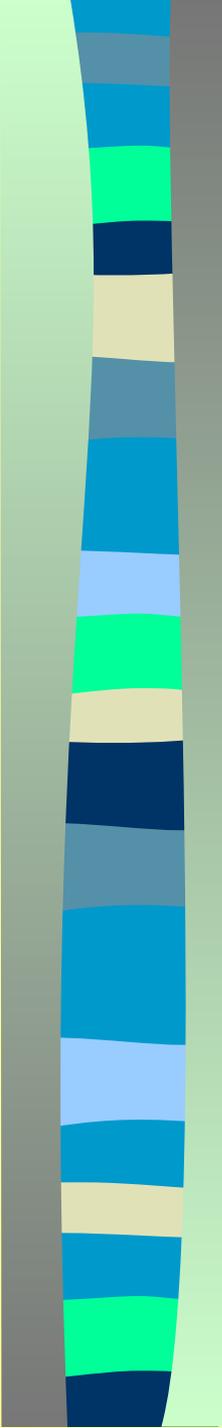
ВИЧ – является исключительным вирусом с точки зрения иммунного ответа.

- До сих пор не известно ни одного вирусного заболевания, при котором у большинства пациентов вирус индуцирует сильнейший иммунный ответ, однако иммунная система не в состоянии справиться с возбудителем.
- Причиной поражения является тот факт, что клетки, выполняющие ключевую роль в иммунном ответе, являются основной мишенью для вируса.

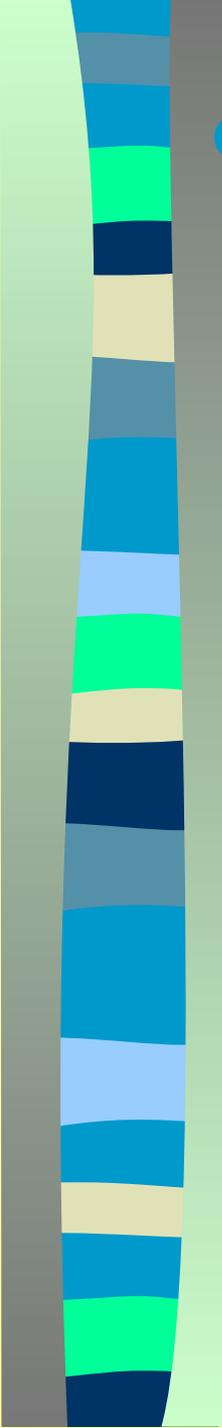
31.1. Zespół nabytego niedoboru odporności (acquired immunodeficiency syndrome – AIDS)



Ryc. 31.2. Schemat budowy wirusa HIV

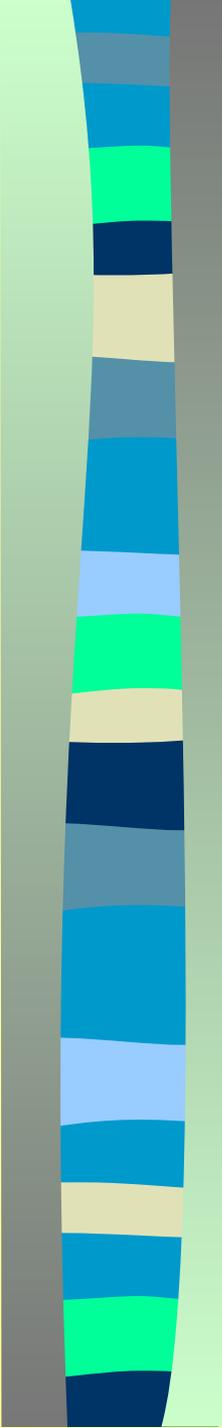


Заболевание, вызываемое ВИЧ, может быть охарактеризовано как иммунодефицитное состояние инфекционной природы, возникающее вследствие способности вируса паразитировать непосредственно в клетках иммунной системы. Это сложный процесс взаимодействия возбудителя с организмом хозяина продолжается от момента первичной инфекции до последней смертельной стадии заболевания.

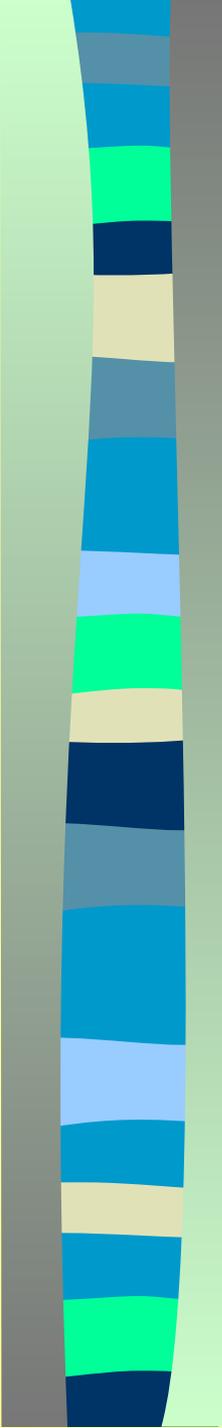
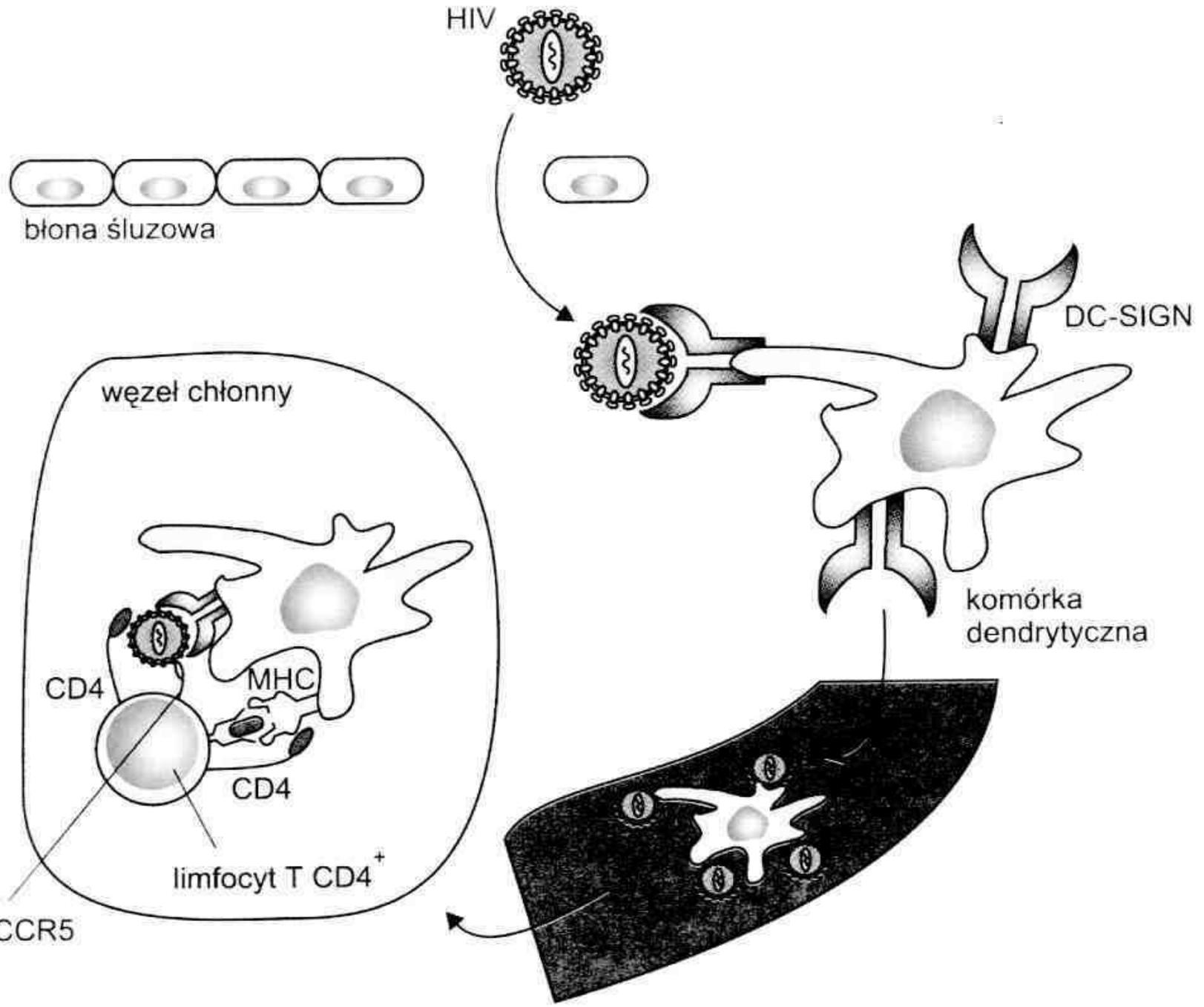


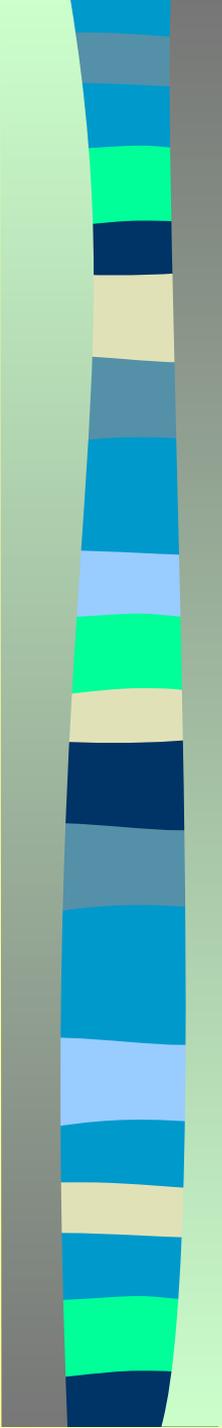
Фазы патогенеза ВИЧ – инфекции:

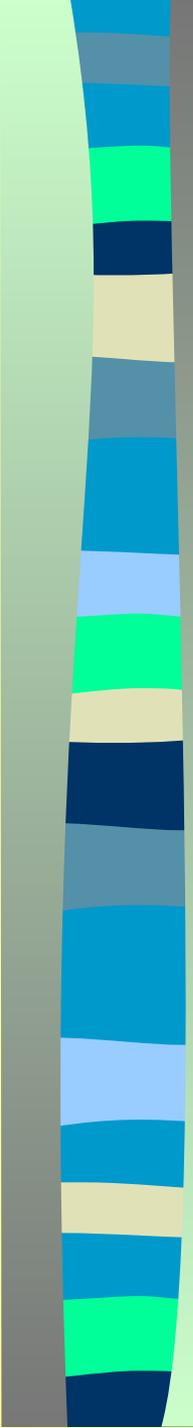
- *1-ая фаза.* проникновение ВИЧ в организм, заселение клеток-мишеней, репликация в них вируса;
- *2-ая фаза* – вирусемия;
- *3 – я фаза* – прогрессирующее повреждение иммунокомпетентных клеток;
- *4 – ая фаза* – углубление иммунодефицита, развитие оппортунистических инфекций или онкозаболеваний;
- *5 – ая фаза* - тотальный иммунодефицит.

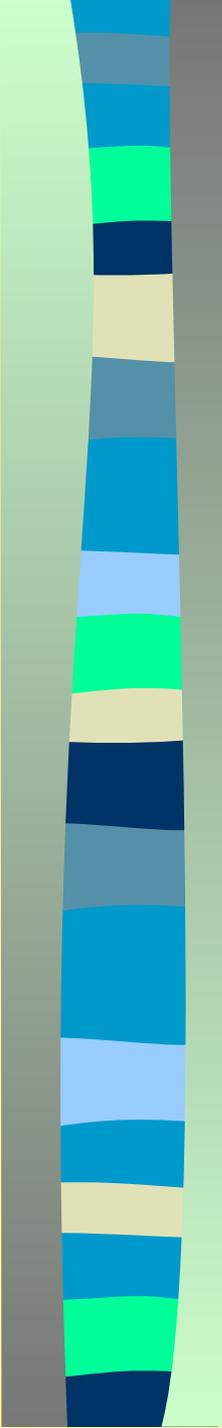


Дендритные клетки (особенно клетки Лангерганса **при инфицировании слизистых**) и моноциты/макрофаги инфицируются одними из первых и через циркуляцию доставляют вирус в кровь и в ближайшие лимфоидные органы, представляя вирус CD4 лимфоцитам. **При парентеральном заражении вирус может непосредственно инфицировать CD4 лимфоциты**



- 
- Дендритные клетки при заражении ВИЧ выполняют подлую роль “Троянского коня”, перенося вирус с места проникновения к лимфатическим узлам.
 - Одна дендритная клетка в течение часа может инфицировать несколько десятков Т-лимфоцитов.

- 
- Вирусы, изолируемые в начальных стадиях заболевания, относятся в основном к *макрофаготропным*. ВИЧ реплицируются в макрофагах/моноцитах с умеренной интенсивностью и, выходя из клетки, не оказывает цитотоксического действия. Эти клетки являются хроническим резервуаром вируса и дополнительным фактором распространения ВИЧ в органах и тканях. Инфицированные макрофаги уже на самых ранних стадиях заболевания преодолевают гематоэнцефалический барьер и переносят вирус в ЦНС и др. органы.



**Основными
клетками-“мишенями”
для ВИЧ являются клетки,
имеющие на своей
поверхности CD4
рецепторы, представленные
в основном на мембране Т-
лимфоцитов-хелперов.**

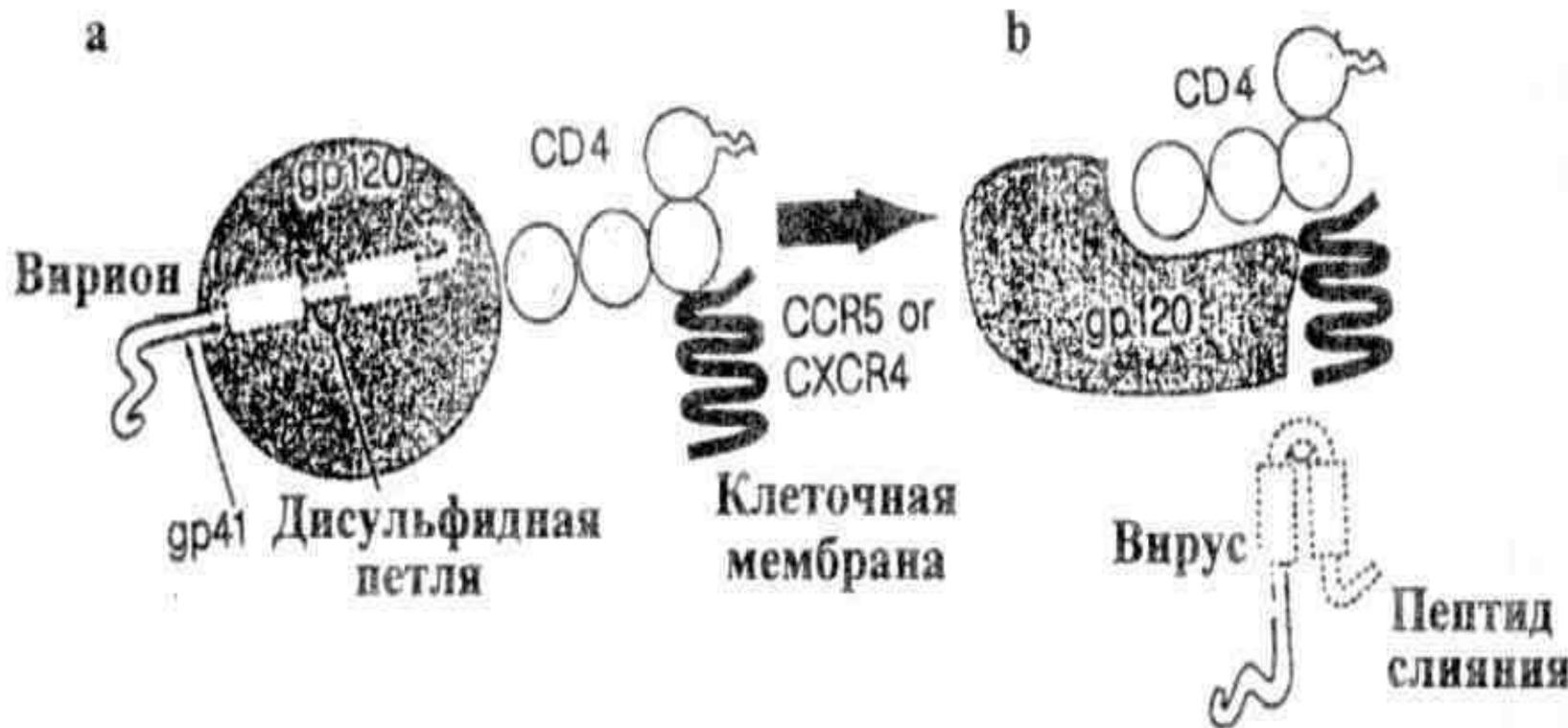
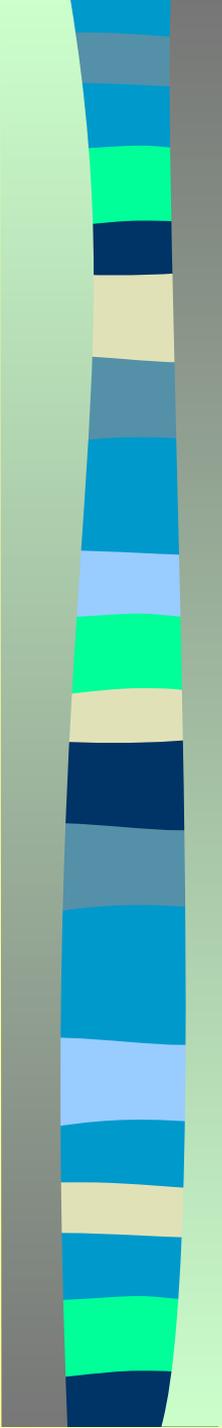
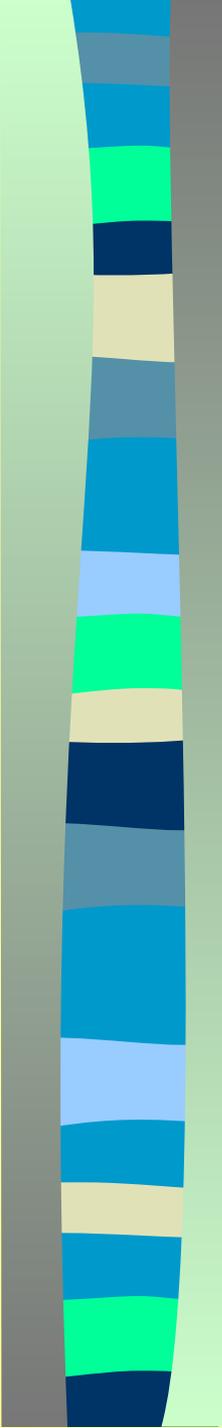
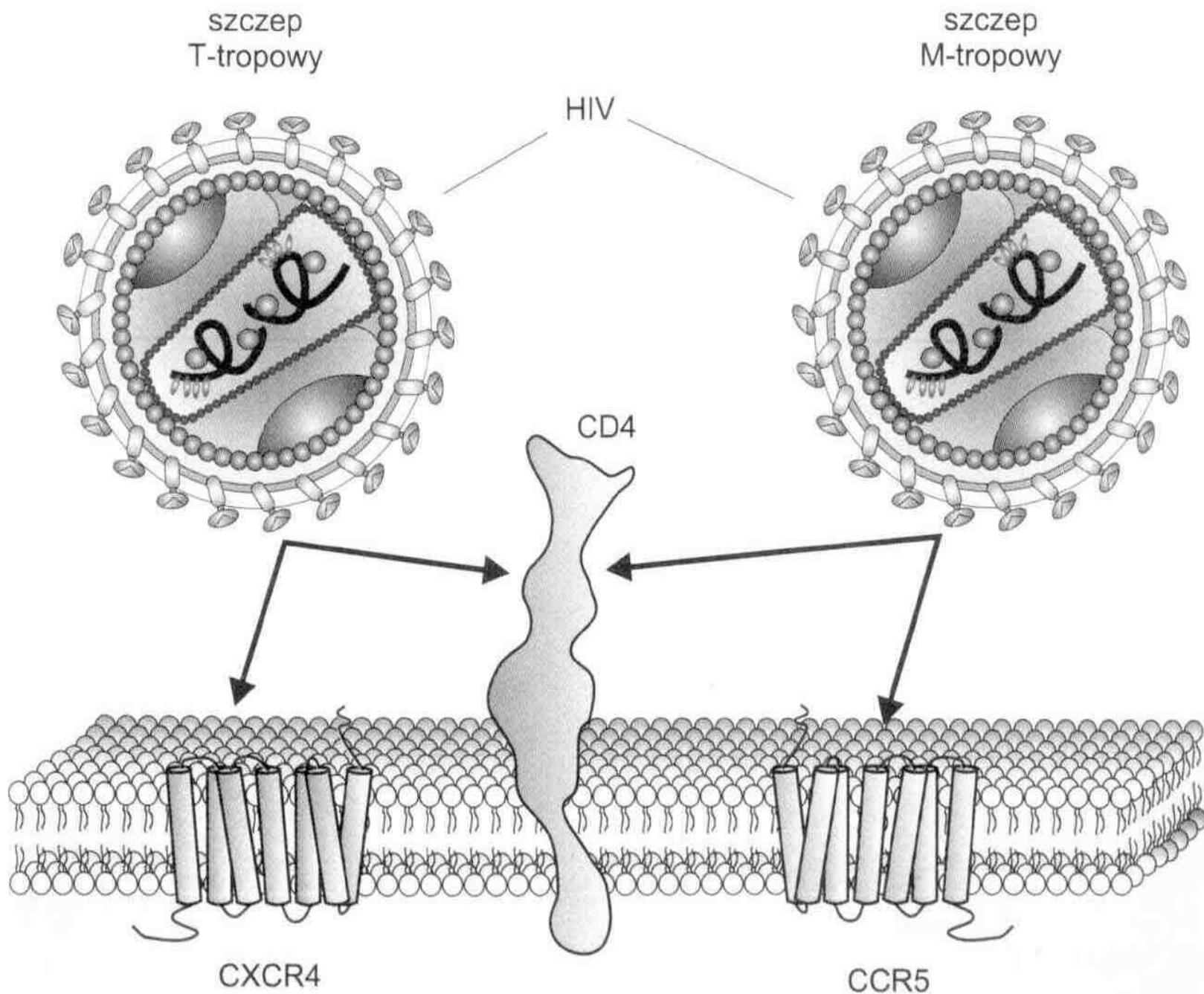
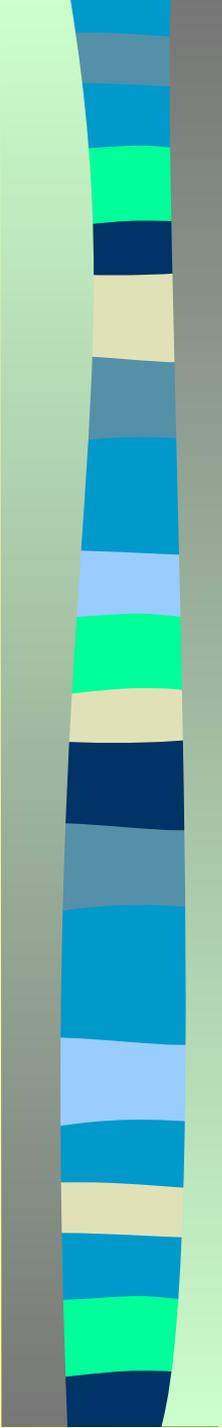


Рис. 21.6. Проникновение ВИЧ в лимфоцит путем слияния мембран.
Пояснение в тексте

- 
- CD4 рецепторы имеют моноциты и их тканевые формы – макрофаги, клетки Лангерганса, фолликулярные клетки лимфоузлов, альвеолярные макрофаги легких, клетки микроглии и др.
 - **ВИЧ также может инфицировать клетки, не имеющие CD4 рецепторы** (фибробласты, кератиноциты, стволовые клетки костного мозга, и даже нейроны). Это связывают с тем, что вирус **ВИЧ** использует рецепторы не только для CD4, но и для хемокинов.

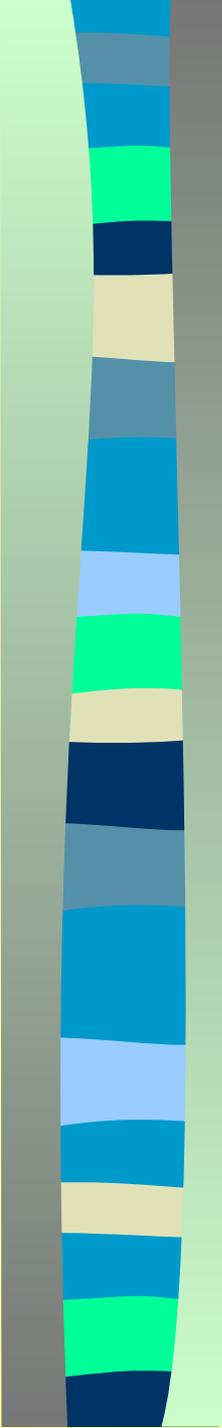
- 
- С точки зрения тропизма выделяют два доминирующих рецептора вируса М-тропный и Т-тропный.
 - М-тропные рецепторы, обозначаемые R5, проявляют тропизм к макрофагам и лимфоцитам периферической крови, они используют **CCR5** как главный корецептор и отвечают за заражение **сексуальным путём**. Данный вид превалирует в начале заболевания.
 - Т-тропные вирусы обозначаемые как X4 проявляющие тропизм к лимфоцитам в периферической крови, используя корецептор **CXCR4** и доминируют в конечной стадии заболевания.



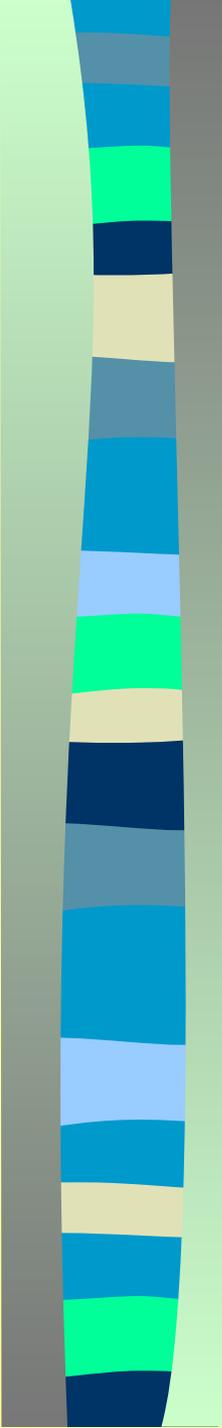


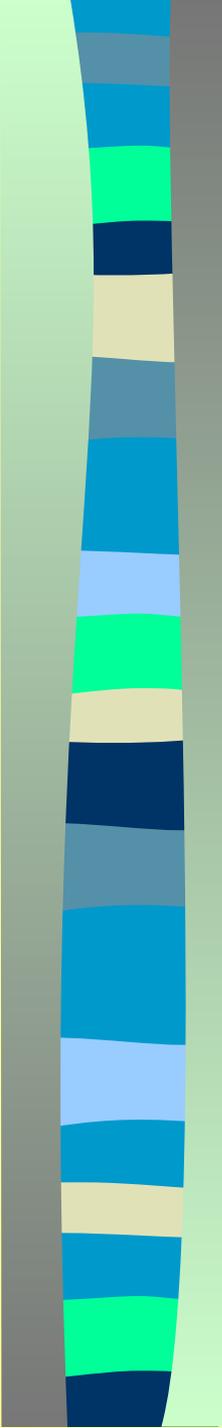
Вирус становится частью клетки и будет оставаться ею вплоть до ее гибели.

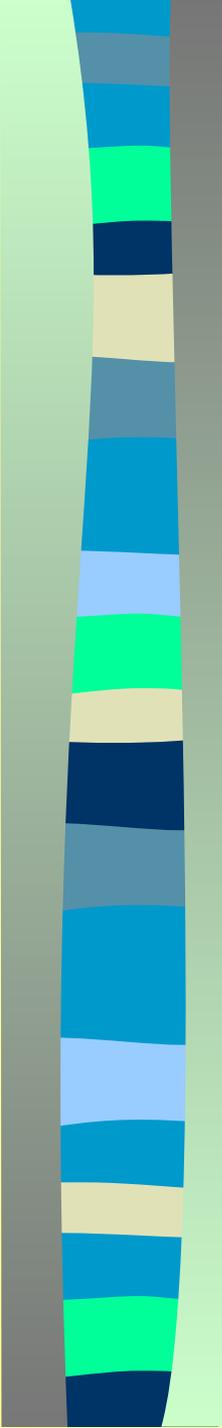
В дальнейшем происходит проникновение вируса из клетки в клетку с образованием в терминальной стадии заболевания многоядерного клеточного синцития с последующей гибелью клеток.



Новые вирусные частицы покидают клетку и лавинообразно инфицируют новые клоны лимфоцитов. Формируется активный инфекционный процесс.

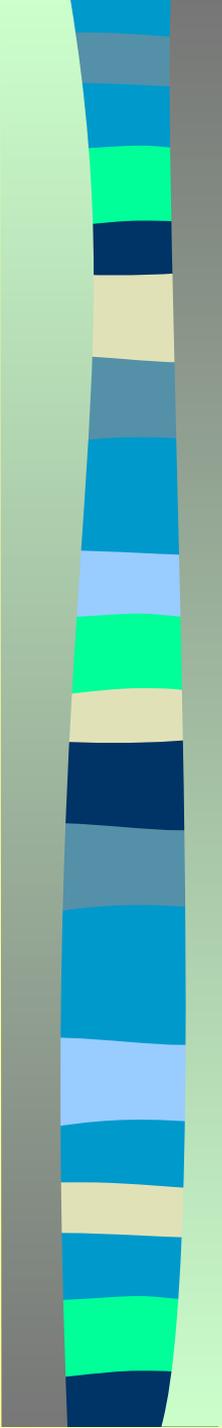
- 
- **Количество CD4 лимфоцитов в крови уменьшается, а вирусная нагрузка (количество копий РНК ВИЧ) может достигать 1000 – 10000 инфекционных частиц в 1 мл плазмы.**
 - У 30-40% больных виремия манифестируется симптомами остролихорадочной стадии первичных проявлений заболевания.

- 
- В стадии первичных проявлений иммунная система сохраняет способность к осуществлению своих защитных функций, что поддерживает относительное равновесие между репликацией и элиминацией вируса.
 - Самокупирование острой ретровирусной инфекции сопровождается нарастанием в крови антител (анти гр. 24, анти гр. 120). При этом вирусемия резко снижается, репликация ВИЧ идет медленно, развивается **бессимптомная стадия**.

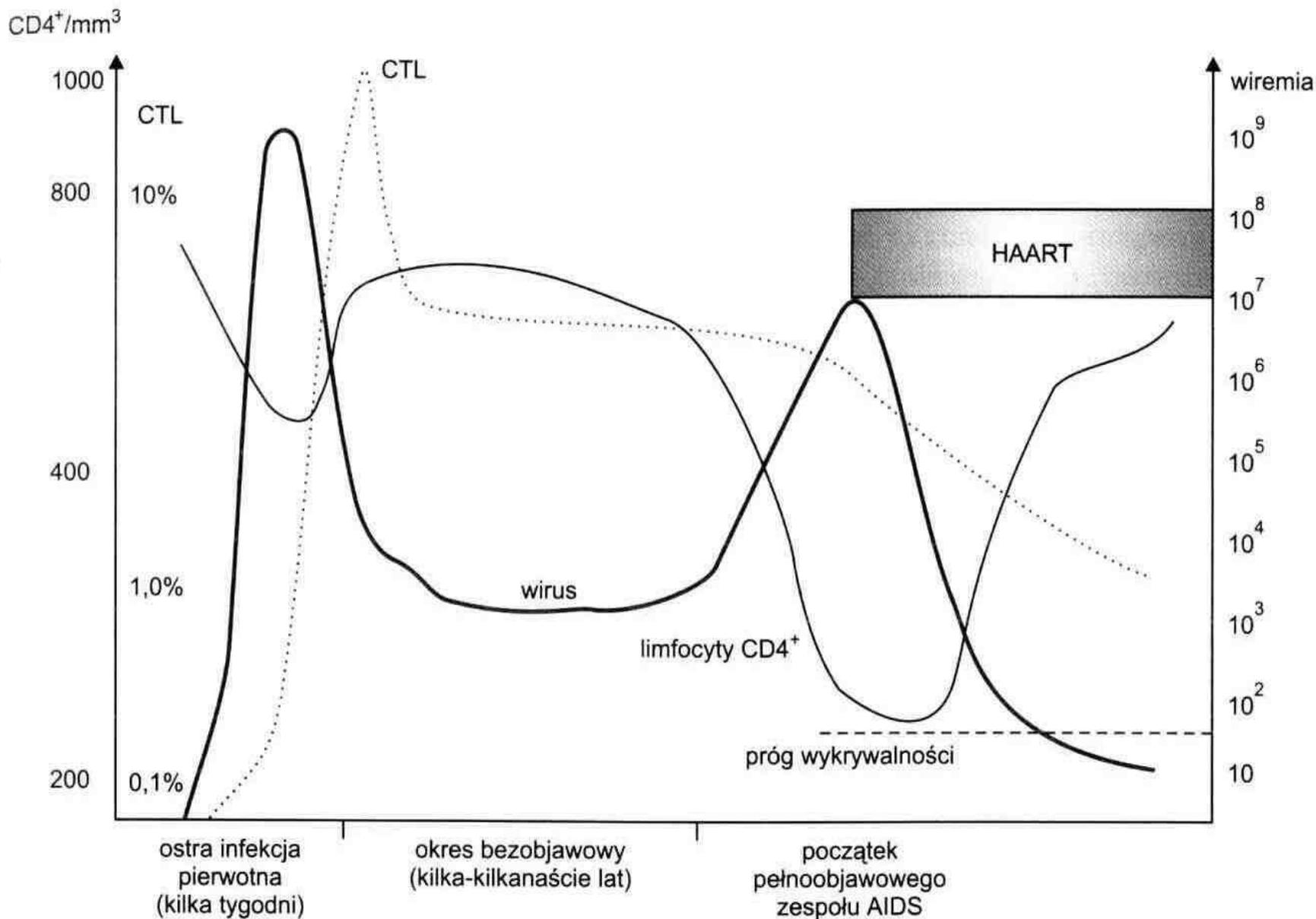


Частичное купирование острой ретровирусной инфекции корректируется иммунным ответом организма **в основном за счет цитотоксических лимфоцитов** и нейтрализующих антител, выявляемых на 3-12 неделе (сероконверсия).

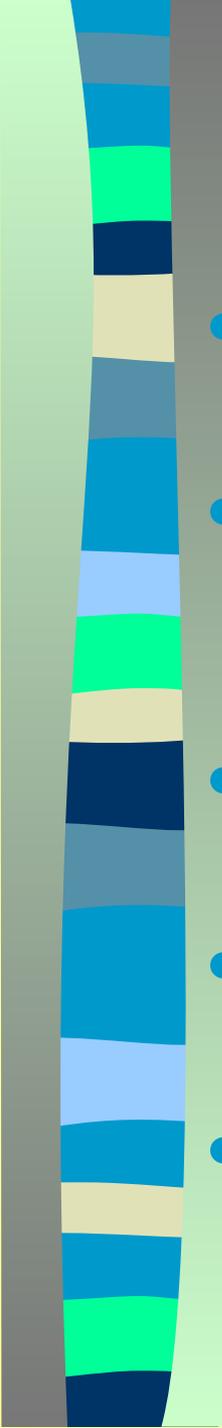
Это сопровождается восстановлением числа CD4 лимфоцитов (но не до исходного уровня) и постепенным снижением уровня репликации вируса (концентрация РНК в периферической крови снижается в 1000-10000 раз).



Наибольшей активности
цитотоксических
лимфоцитов
соответствует снижение
концентрации вируса в
крови.

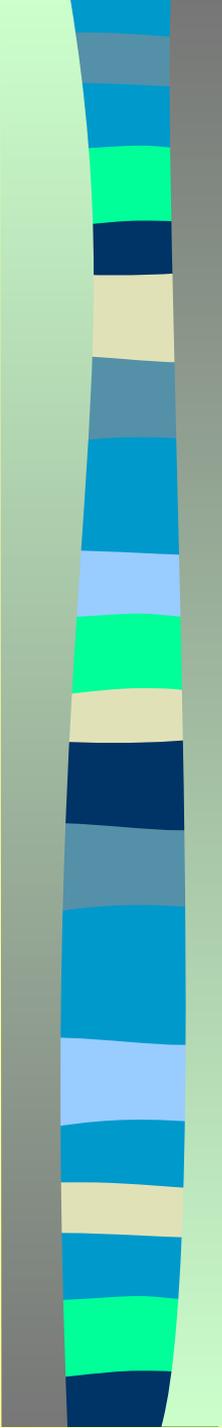


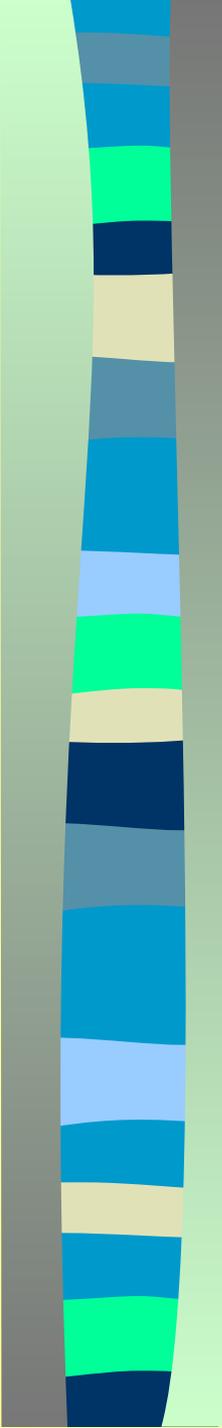
Ryc. 31.7. Poziom limfocytów i wiremii we krwi w przebiegu zakażenia HIV oraz podczas terapii HAART. Poziom limfocytów CD4⁺ jest wyrażony jako liczba komórek w mm³, poziom limfocytów cytotoksycznych (CTL) – jako procent limfocytów swoistych wobec HIV we krwi obwodowej, wiremia – jako liczba kopii RNA wirusowego/ml



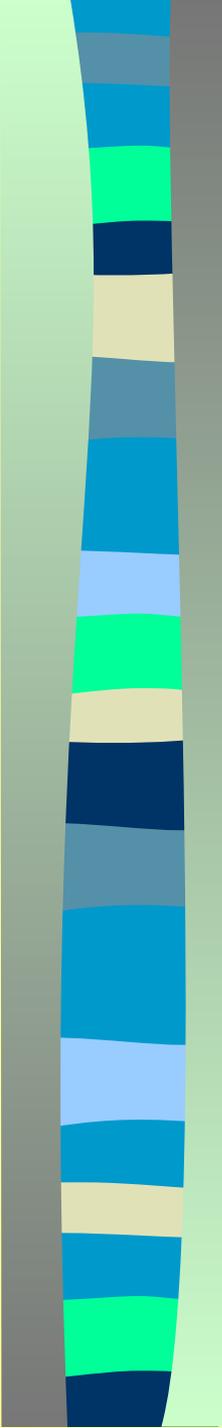
Тем не менее эти лимфоциты не в состоянии остановить развитие заболевания, что связывают:

- с появлением вариантов вируса которые становятся нераспознаваемыми
- с секвестрацией вируса в клетках, недоступных для иммунной системы (клетки микроглии мозга)
- со снижением экспрессии рецепторов МНС класса I
- с избытком антигена, приводящего к клональной делеции или анергии
- с экспрессией FasL на инфицированных клетках, приводящей к гибели активированных CD8 лимфоцитов.

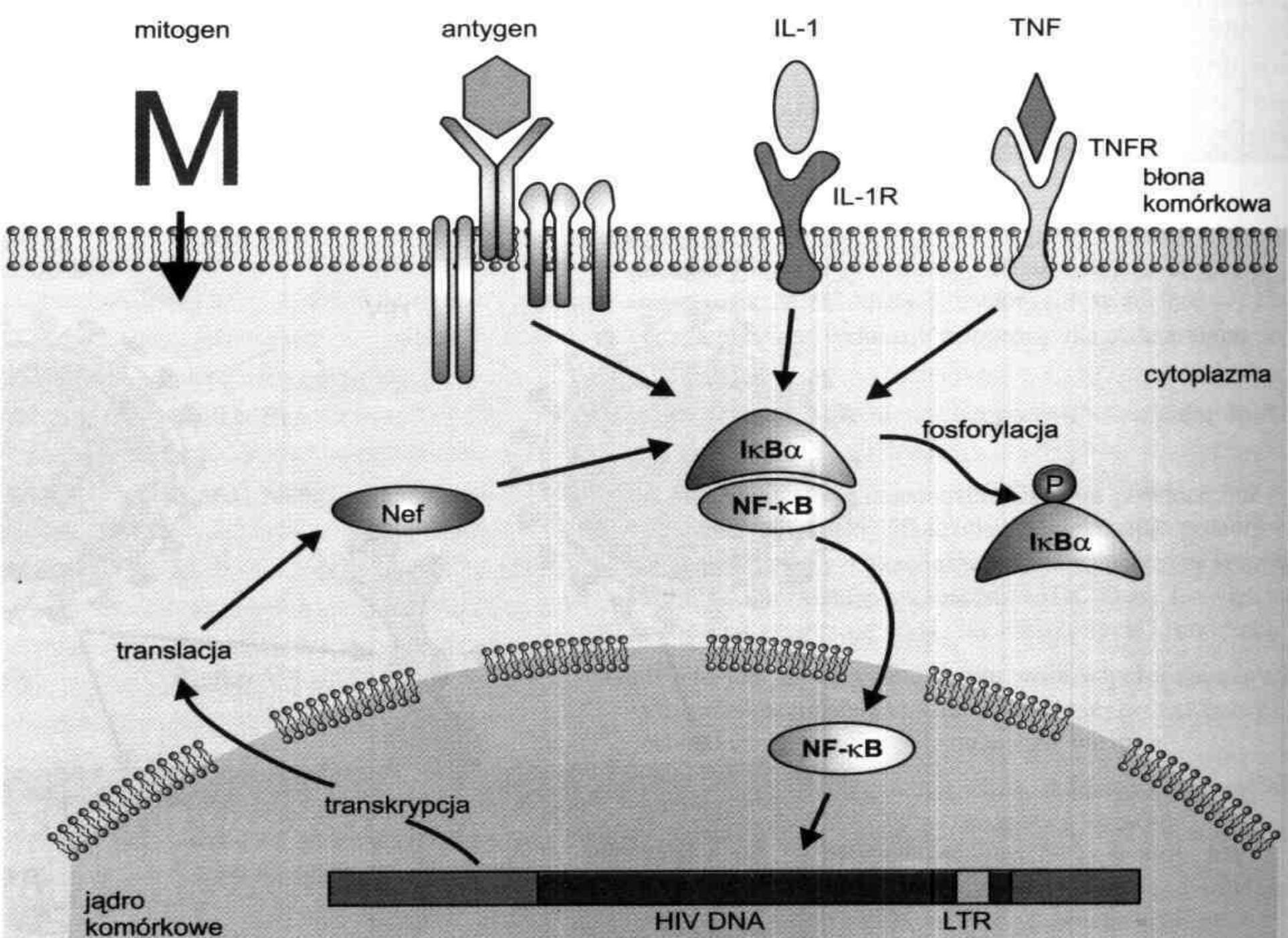
- 
- Обычно к 6-8 мес. после инфицирования достигается определенное плато (setpoint) в уровне репликации, которое отражает то равновесие, которое достигается между организмом и вирусом и заболевание переходит в стадию бессимптомной хронической инфекции.
 - В латентной стадии часть заражённых лимфоцитов после деления становятся **клетками памяти** и переходят в состояние **покоя**.

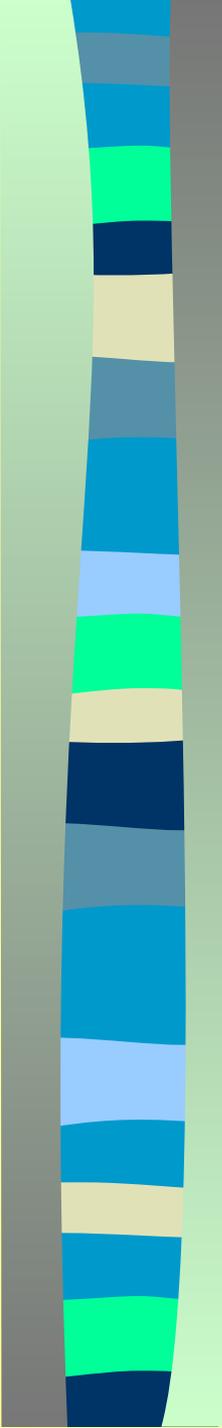
- 
- Однако, репликация вируса в пределах плато продолжается, погибшие CD4 лимфоциты еще восполняются адекватным количеством **НОВЫХ**.
 - **Лимфатические узлы** перегружены внеклеточным и внутриклеточным вирусом, что приводит к постепенному их разрушению.

Через несколько лет, микросреда лимфатических узлов настолько разрушена, что приводит к невозможности презентации антигенов, без чего невозможен иммунный ответ.

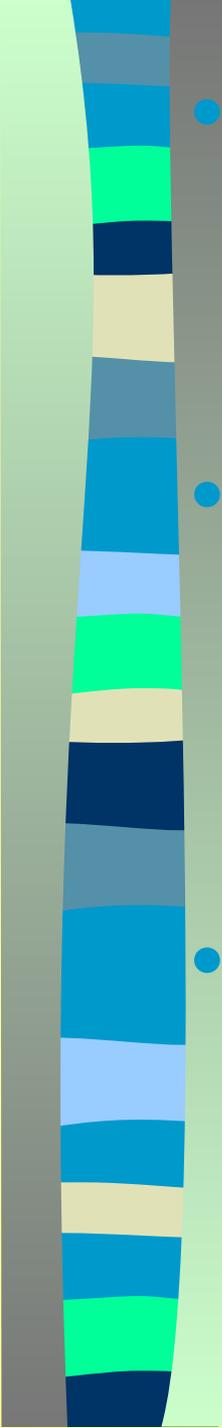


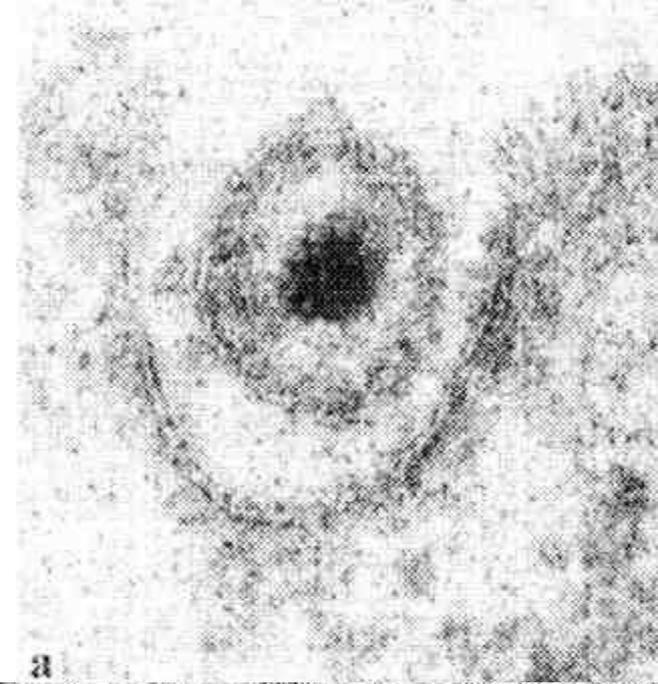
Начало транскрипции генов ВИЧ связано с физиологической активацией клетки. В зависимости от разновидности клетки различные сигналы могут приводить к транскрипции вируса.



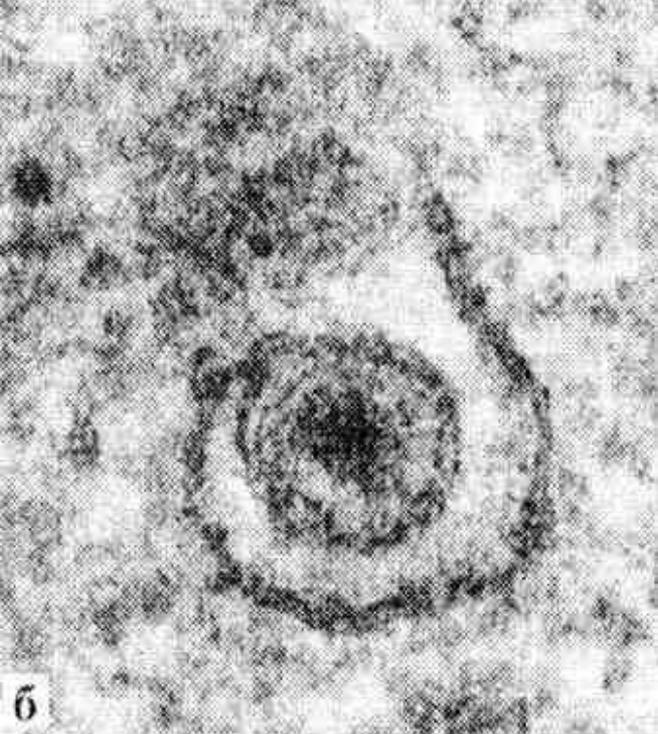


Ответом лимфоцита на стимуляцию антигеном или цитокинами, приводит к активации “дремлющих” вирусов, которые *великолепным образом используют физиологические механизмы активации.*

- 
- Каждый день в организме инфицированного человека появляется 19 миллиардов вирионов, а число генераций вируса за год – 140!
 - Любая мутация в любой позиции генома может происходить *много раз в день*, а при использовании лекарственных средств может быть генерирован почти любой резистентный мутант.
 - Этот многократный процесс транскрипции генов вируса и слишком большое разнообразие экспрессированных структурных белков вируса, резко снижает шансы их распознавания системой иммунитета.



а



б

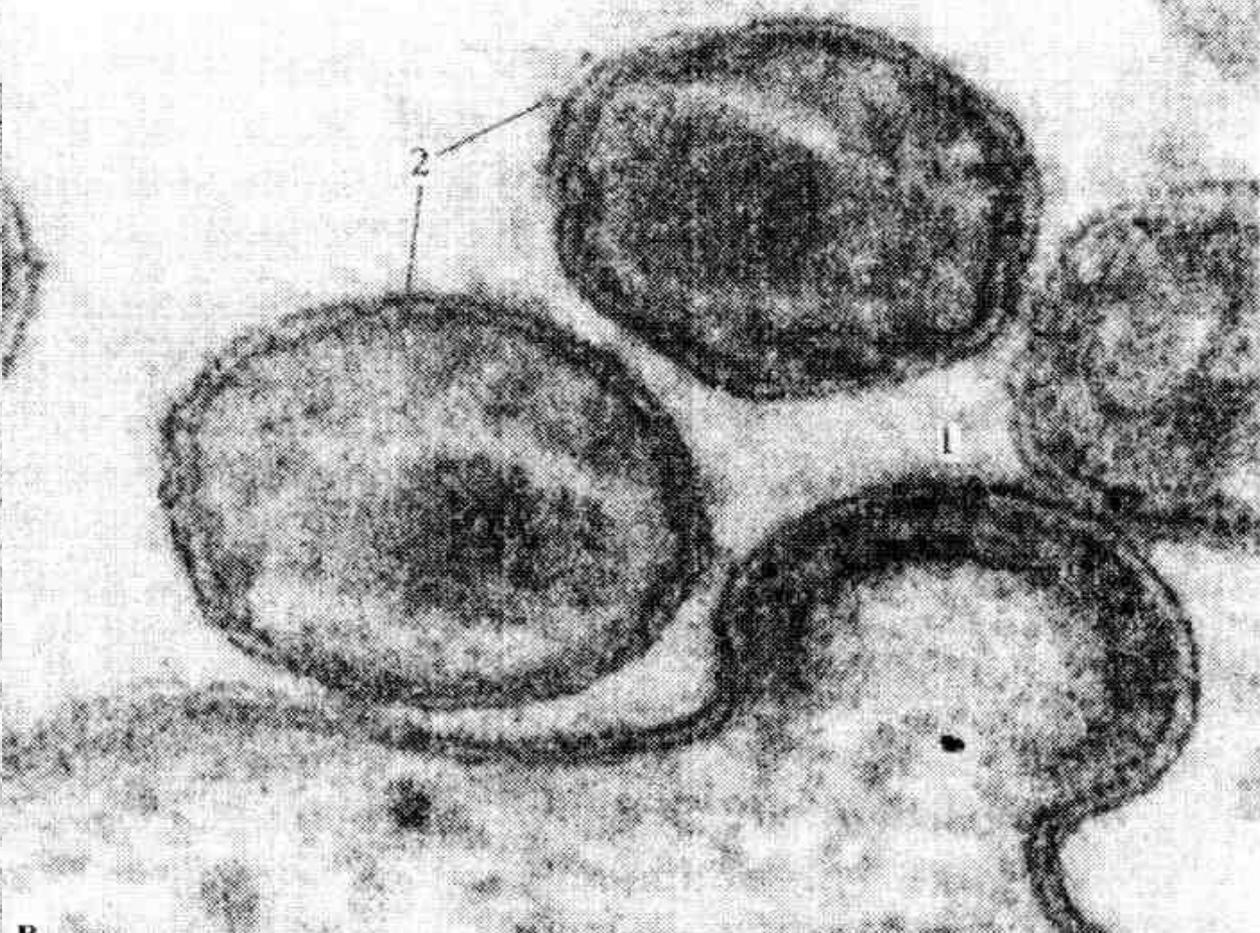
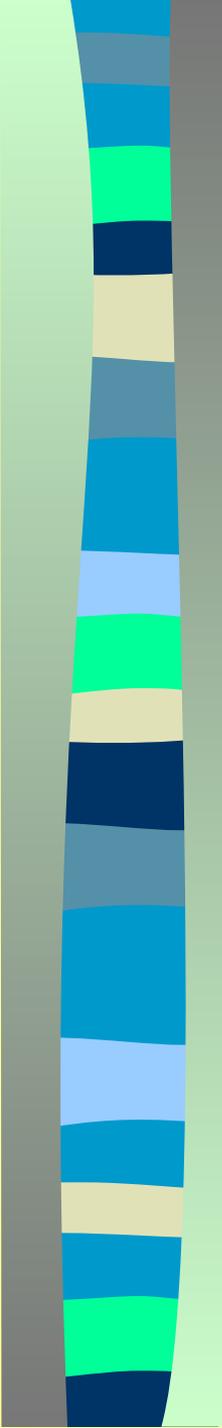


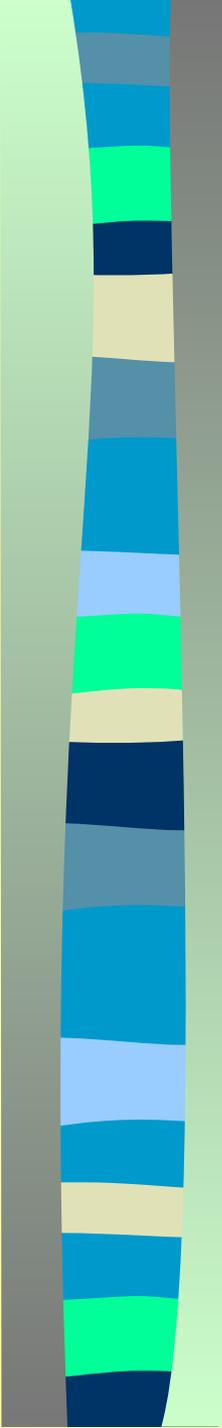
Рис. 21.7. ВИЧ.

ЭМ. Ультратонкий срез. Ув. 150 000.

а — проникновение в лимфоцит; б — внутриклеточный вирус;
в — почкующийся вирус (1) и внеклеточный вирион (2)



Кроме этого при почковании с поверхности клетки вирусы как наружную защиту используют клеточную оболочку с находящимися на ней гликопротеинами и антигенами (это могут быть частицы главного комплекса гистосовместимости, адгезины и т.д.), что затрудняет распознавание вируса.

- 
- **Наиважнейшим** в патогенезе ВИЧ-инфицирования является

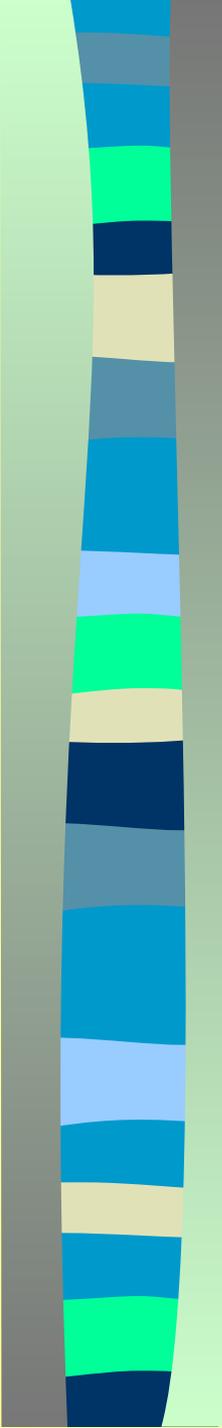
постоянная репликация вируса

в клетках периферической крови и в лимфатической системе (даже в бессимптомной стадии).

- Этому сопутствует

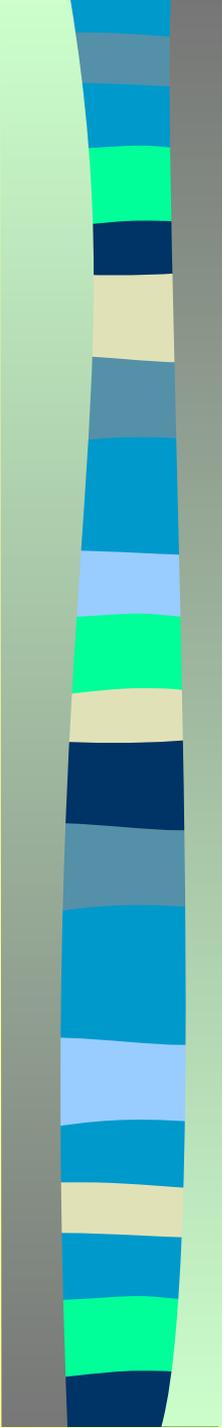
снижение как количества так и активности Т-хелперов

CD4, играющих ключевую роль в иммунном ответе.



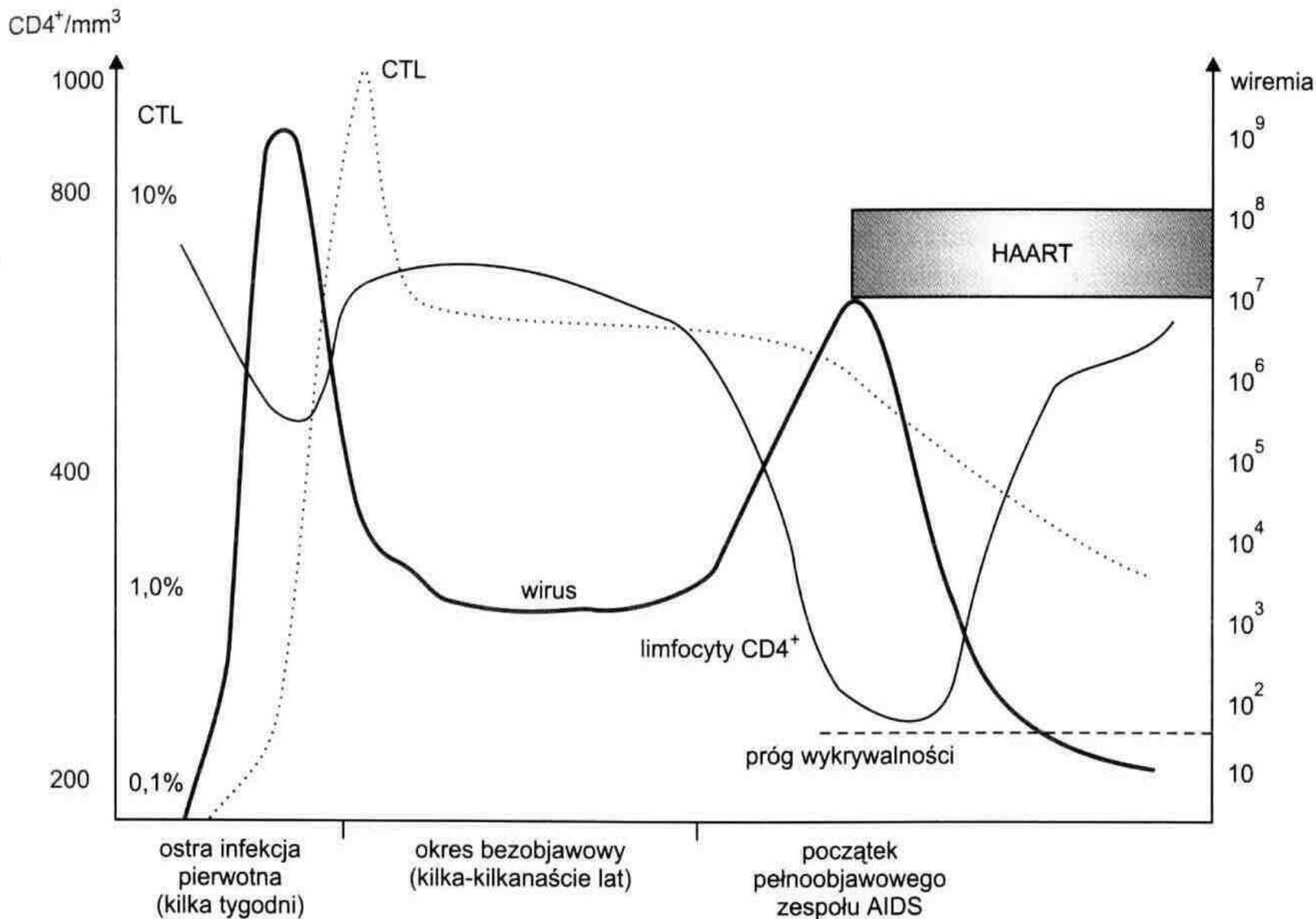
Причины снижения количества CD4 лимфоцитов:

- прямое повреждение лимфоцитов ВИЧ,
- аутоиммунное поражение **CD4** (разрушение лимфоцитами, цитотоксическими),
- образование синцития из поражённых лимфоцитов под действием ВИЧ,
- токсическое действие вирусных белков на зрелые лимфоциты и костный мозг,
- запускаются механизмы запрограммированной гибели клеток – апоптоз

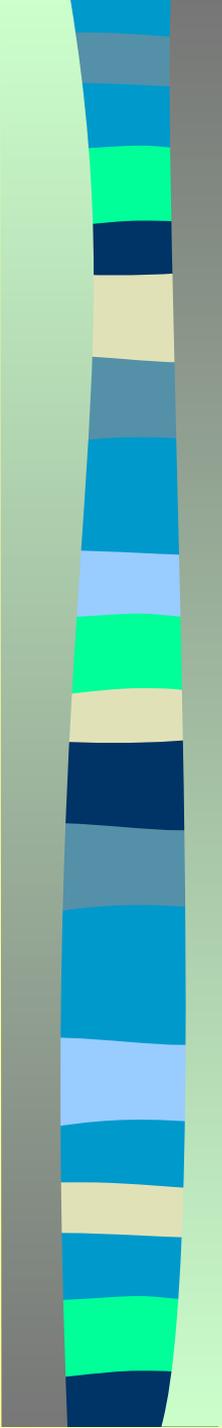


Количество лимфоцитов, погибающих
ежедневно, может превышать 1
миллиард, что в 100 раз превышает
физиологическое их разрушение.

Компенсаторное увеличение продукции
лимфоцитов, стимулированное в какой то
степени самим вирусом, не может
компенсировать эти потери. При
образном сравнении эта ситуация
напоминает **открученный кран, который
не в состоянии наполнить ёмкость без
пробки.**



Ryc. 31.7. Poziom limfocytów i wiremii we krwi w przebiegu zakażenia HIV oraz podczas terapii HAART. Poziom limfocytów CD4⁺ jest wyrażony jako liczba komórek w mm³, poziom limfocytów cytotoksycznych (CTL) – jako procent limfocytów swoistych wobec HIV we krwi obwodowej, wiremia – jako liczba kopii RNA wirusowego/ml



Терминальная фаза, приводящая к гибели больного.

- Развившийся тотальный иммунодефицит затрагивает все клетки иммунокомпетентной системы, и характеризуется развитием анергии.
- Не смотря на активацию В – звена, нарушается способность к продукции специфических антител с последующим развитием гипоиммуноглобулинемии.
- Патологический процесс приобретает **необратимый характер**, прогрессирует тяжелейшая полиорганная недостаточность.

Благодарю за внимание!

