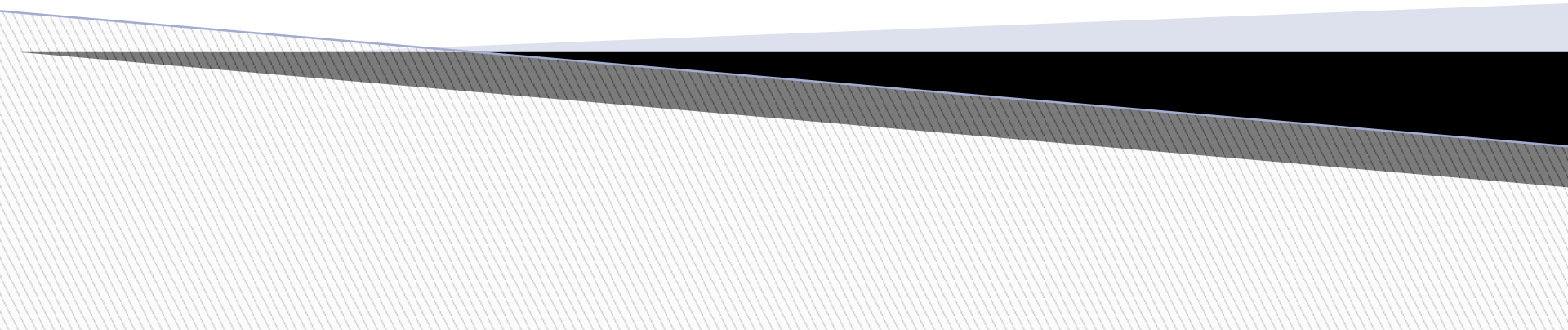
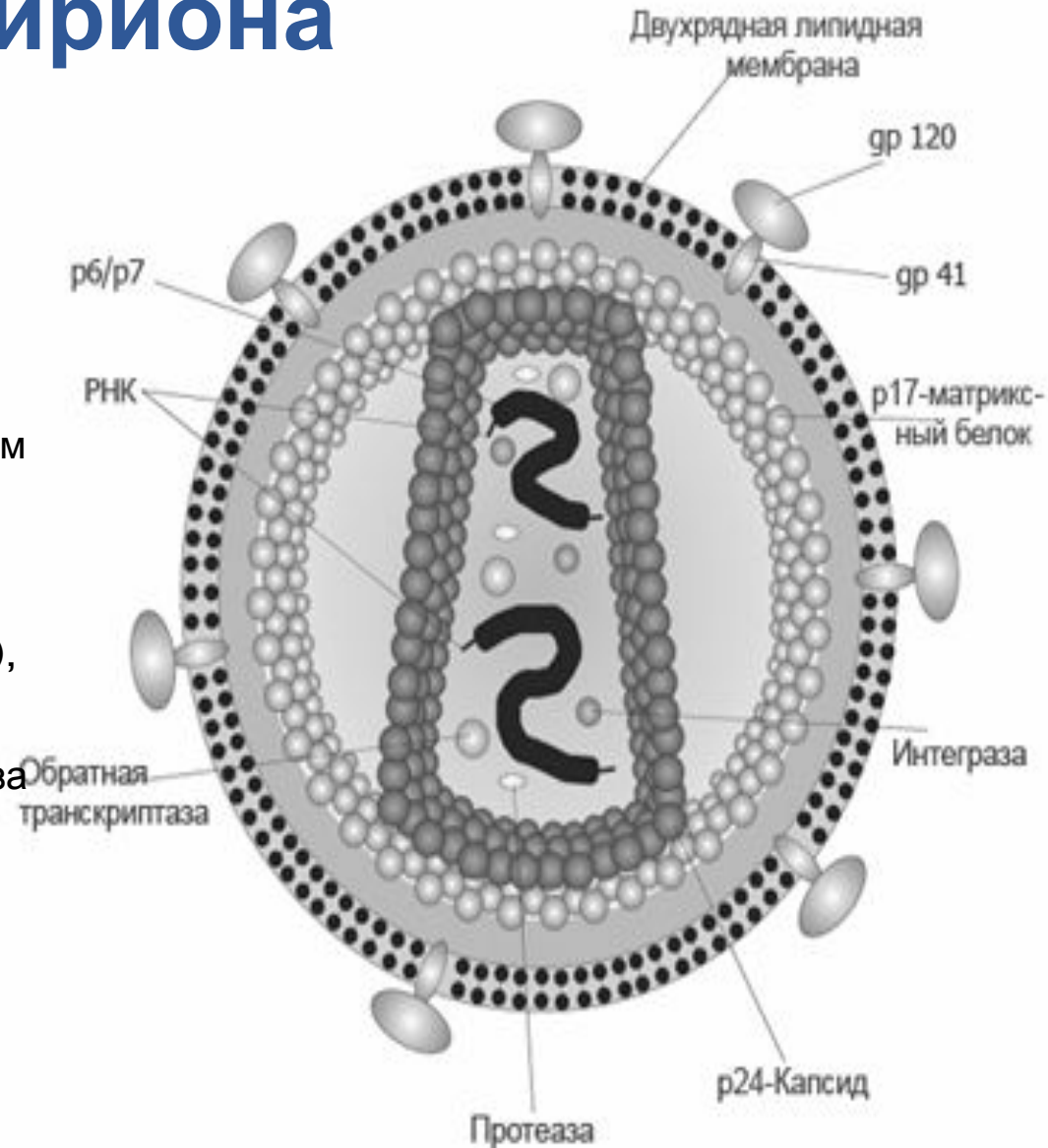


**Вирус Иммунодефицита
человека.
Синдром приобретенного
иммунодефицита человека**



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 нуклеокапсиды - геном в виде двух одинаковых «+» РНК (диплоидный), связанных белками p7 и p9,
- ? В сердцевине также полимеразный комплекс ревертазы, протеаза, интегразы (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: vpr, 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.

Пути передачи

- ? **Половой**
- ? **Инъекционный и инструментальный** — при использовании 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-инфицированных.
- ? 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.

Жизненный цикл вируса

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).

- присоединение вируса к рецепторам клетки: белок gp120 ВИЧ взаимодействует с CD4-рецептором и CCR5/CXCR4-коррецептором;
- 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

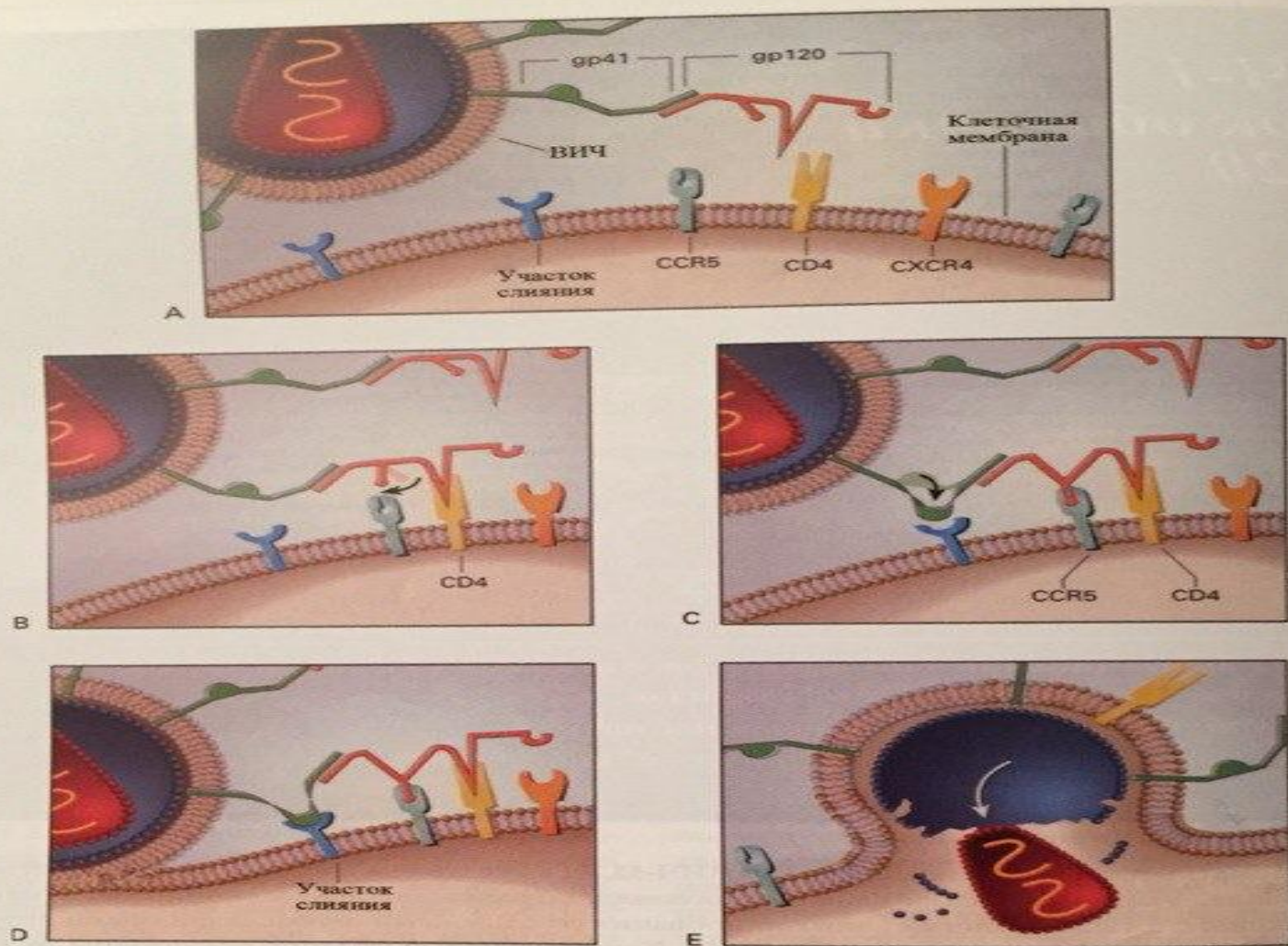
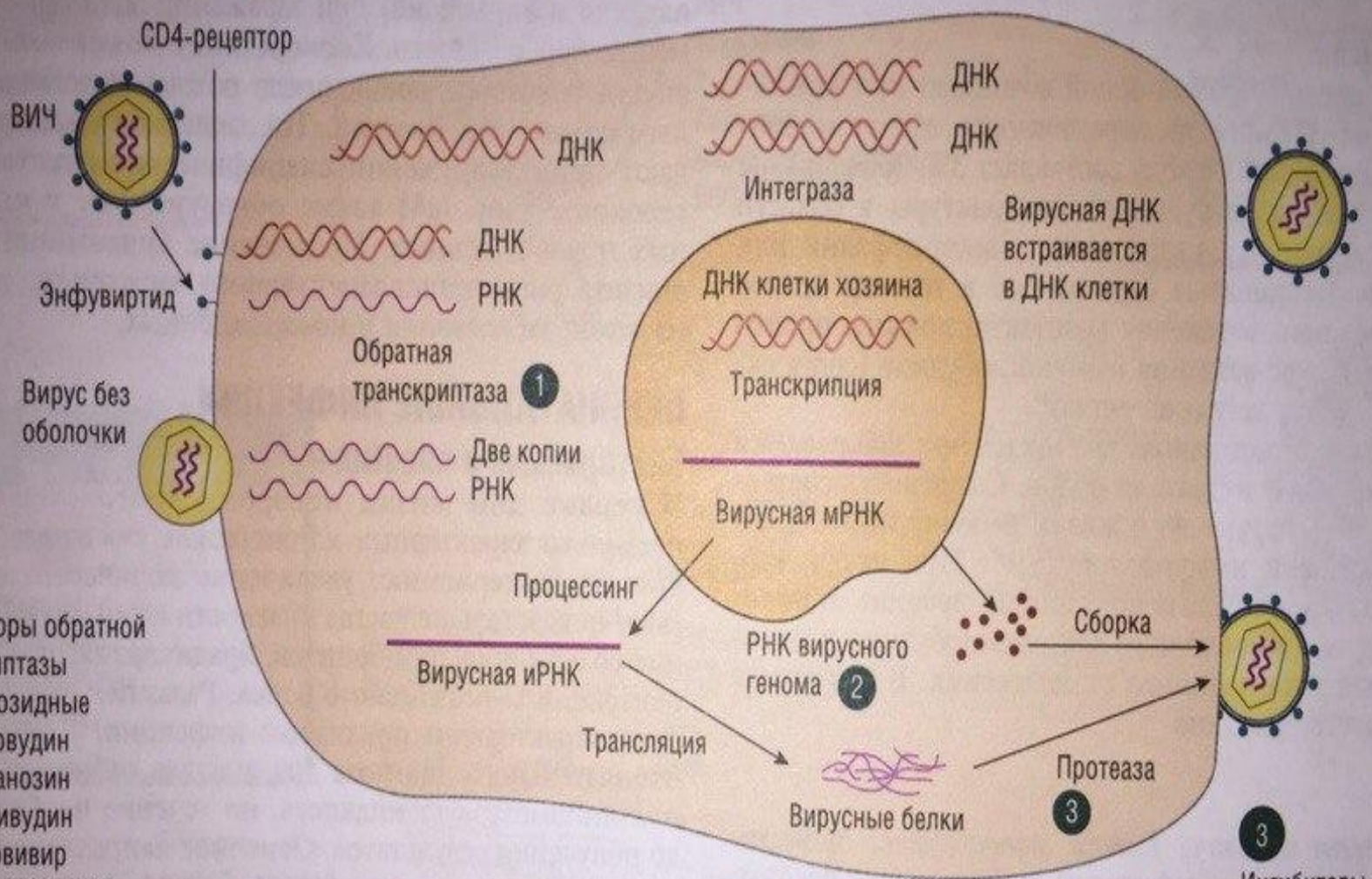


Рисунок 2. Взаимодействие ВИЧ с поверхностью клетки, обычно с CD4, и за счет конформационных изменений более плотно связывается с клеткой, взаимодействуя с другими поверхностными молекулами, например с хемокиновыми рецепторами CXCR4 и CCR5. В качестве альтернативы некоторые вирусы, например определенные штаммы ВИЧ-2, могут непосредственно связываться с CXCR4. (от В до Е) Вероятно, ВИЧ-инфицирование происходит через следующие основные этапы. Центр связывания CD4 на gp120 ВИЧ-1 взаимодействует с молекулой CD4 на поверхности клетки. Конформационные изменения вирусной оболочки и CD4-рецептора обеспечивают связывание gp120 с другим поверхностным рецептором клетки, например с CCR5. За счет этого взаимодействия вирусная оболочка приближается к поверхности клетки, что приводит к взаимодействию gp41 вирусной оболочки с доменом слияния на поверхности клетки. ВИЧ сливается с клеткой. Затем вирусный нуклеоид проникает в клетку, скорее всего, с помощью других клеточных механизмов. Сразу после этого начинается репликация вируса. Перепечатано из 2524, с разрешения. Copyright © 1996 Massachusetts Medical Society. Все права сохранены.



1

Ингибиторы обратной транскриптазы

- Нуклеозидные
 - Зидовудин
 - Динанозин
 - Ламивудин
 - Теновир
- Ненуклеозидные
 - Невирапин
 - Делавирдин
 - Эфавирез

2

Дефекты при образовании вирусной РНК приводят к появлению устойчивых мутантных вирусов

3

Ингибиторы протеазы

- Индинавир
- Ритонавир
- Саквинавир
- Нелфинавир
- Атазинвир

Клиническая картина

1. Острая ВИЧ-инфекция

- ? Проявляется в виде гриппоподобного или мононуклеозоподобного синдрома, который самостоятельно купируется через 2-3 недели. Симптомы: лихорадка различной степени выраженности, головные боли, артралгия и миалгия, воспалительные процессы в глотке и гортани, различные высыпания, конъюнктивит. Данные симптомы совпадают по времени с наличием вiremии у пациента.

2. Бессимптомная фаза

- ? Длительный период, для которого характерно отсутствие симптомов и развитие иммунодефицита. В среднем длится 5-10 лет. Вирус персистирует в клетках иммунной системы, где происходит его репликация

3. Персистирующая генерализованная лимфаденопатия

- ? Стадия неустойчивого равновесия между инфекционным процессом и сдерживающей его развитие противовирусным иммунитетом. Увеличиваются шейные, подчелюстные, подмышечные лимфатические узлы. Может сопровождаться лихорадкой, симптомами интоксикации, увеличением селезенки.

4. СПИД-связанный симптомокомплекс

По мере углубления иммуносупрессии ухудшается общее состояние больного, присоединяются вторичные заболевания: оппортунистические инфекции, злокачественные новообразования.

? Жалобы на слабость, быструю утомляемость, прогрессивное похудание, снижение работоспособности, потливость, плохой аппетит, нарушение стула.

Классификация ВИЧ-инфекции

1. Клиническая классификация, разработанная академиком В.И Покровским

- ❖ Стадия инкубации
- ❖ Стадия первичных проявлений. Варианты течения:
 - А. Бессимптомное течение
 - Б. Острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний
 - В. Острая ВИЧ-инфекция со вторичными заболеваниями
- ❖ Латентная стадия
- ❖ Стадия вторичных заболеваний
- ❖ Терминальная стадия

Классификация ВИЧ-инфекции

2. Комплексная клинико-иммунологическая классификация ВИЧ-инфекции

- ? **Категория А**-Стадия острых (первичных) проявлений ВИЧ-инфекции.
 - Проявление: лихорадка, утомляемость, слабость, головная боль и похудание, миалгия, фарингит. Симптомы развиваются в среднем спустя 2-4 недели после инфицирования.
 - Клинические диагностические критерии:
 - ✓ Острая лихорадочная фаза или заражение ВИЧ в анамнезе
 - ✓ Бессимптомная фаза ВИЧ-инфекции
 - ✓ Персистирующая генерализованная лимфаденопатия

Категория Б

- ? Кандидоз
- ? Лихорадка выше 38,5 С или диарея в течении 1 месяца и дольше
- ? Волосатая лейкоплакия языка
- ? Идиопатической тромбоцитопеническая пурпура
- ? Листериозом
- ? Периферическая нейропатия

Категория С

- ? Кандидоз пищевода, бронхов, трахеи и легких
- ? Рак шейки матки
- ? Внелегочный криптококкоз
- ? Энцефалопатия, обусловленная ВИЧ
- ? Саркома Капоши
- ? Лимфомы
- ? Легочный и внелегочный туберкулез
- ? Пневмонии
- ? Токсоплазмоз
- ? Кахексия
- ? И тд.

Диагностика

1. Клинические критерии

- ? Указание на недавно перенесенное острое заболевание с гриппо- или мононуклеозоподобным синдромом
- ? Лихорадка длительностью больше 1 месяца
- ? Необъяснимое снижение массы тела более чем на 10 %
- ? Затяжные пневмонии
- ? Затяжные и рецидивирующие гнойно-бактериальные, паразитарные заболевания, сепсис
- ? Признаки ряда заболеваний (саркома Капоши, лимфома мозга, Т-клеточный лейкоз, легочный и внелегочный туберкулез, гепатит В, анемии разного генезиса, кандидозы, глубокие миозы)

2. Эпидемиологические критерии

- ? Наркоманы
- ? Би-и гомосексуалы, лица, ведущие беспорядочную половую жизнь.
- ? Реципиенты, получающие повторные переливания крови и ее компонентов
- ? Дети, рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей
- ? Доноры крови, плазмы, спермы и др биологических жидкостей
- ? Беременные при постановке на учет

Лабораторные критерии

Специфические лабораторные маркеры Вич-инфекции

1. Обязательные-определение анти-ВИЧ-антител

- ? Выявление методом иммуноферментного анализа антител к gp120, gp41 и др.
- ? Определение методом иммуноблотинга антител к 2м и более антигенам ВИЧ.

2. Дополнительные-определение антигенов ВИЧ

- Определение ВИЧ в лимфоцитах методом ПЦР
- Определение p24-антигена методом ИФА
- Выделение ВИЧ к культуре in vitro

3. Неспецифические лабораторные маркеры

- ? Уменьшение количества CD4+ Т-клеток
- ? Снижение иммунорегуляторного индекса(соотношение CD4/CD8 Т-клеток) меньше 1
- ? Гипергаммаглобулинемия
- ? Лейкопения, лимфопения, анемия.

Таблица 11-23. Иммунологические показатели при ВИЧ-инфекции

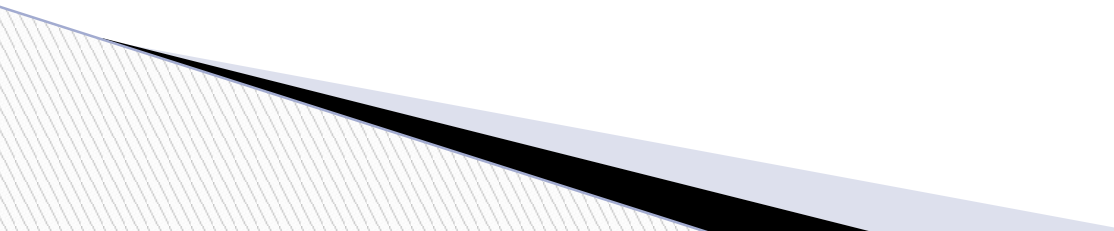
Стадия процесса	Иммунологические показатели
Заражение	Появление антител к р24, gp120 и gp41; повышение количества CD8 ⁺ Т-клеток; обнаружение антигена р24
Латентный период	Наличие антител к р24, gp120, gp41; гипергаммаглобулинемия; ослабление ответа на антигены
Персистирующая генерализованная лимфаденопатия	Наличие антител к gp120 и gp41; ослабление функций макрофагов и моноцитов, NK-клеток; снижение соотношения CD4 ⁺ /CD8 ⁺ Т-клеток ниже 1
СПИД-связанный комплекс	Снижение концентрации антител к gp120, gp41; значительное уменьшение количества CD4 ⁺ Т-клеток
Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД)	Снижение концентрации антител к р24; появление антигена р24; резкое уменьшение количества CD4 ⁺ Т-клеток (меньше 200/мкл); гипогаммаглобулинемия

Лечение

1. Специфическая антиретровирусная терапия

- ? Высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ)-включает 3 лекарственных средства и более.
- ? Ее назначают при содержании в крови CD4 клеток менее 350 мкл, при наличии клинических симптомов, свидетельствующих об иммунодефиците и уровне вирусной нагрузки превышающей 1 00 000 копий/мл.
- ? Основной критерий оценки эффективности- уменьшение вирусной нагрузки до неопределяемого уровня, увеличение CD4 Т-лимфоцитов, положительная клиническая динамика

Группы антиретровирусных препаратов

- ? Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (Зидовудин)
 - ? Ингибиторы протеазы ВИЧ (Индинавир)
 - ? Ингибиторы слияния
 - ? Ингибиторы рецептора CCR5
 - ? Ингибиторы созревания
 - ? Ингибиторы интегразы
- 

2. Химиопрофилактика и специфическое лечение вторичных заболеваний

3. Патогенетическая терапия, направленная на коррекцию иммунной недостаточности

- ? Находится на стадии разработки. Препараты усиливающие пролиферативную активность клеток иммунной системы не используются.
- ? Однако используются препараты интерферона, они обладают универсально широким спектром противовирусной активности и не вызывают развития резистентности у возбудителей.
- ? Так же используют эритропоэтин при коррекции гематологических осложнений.