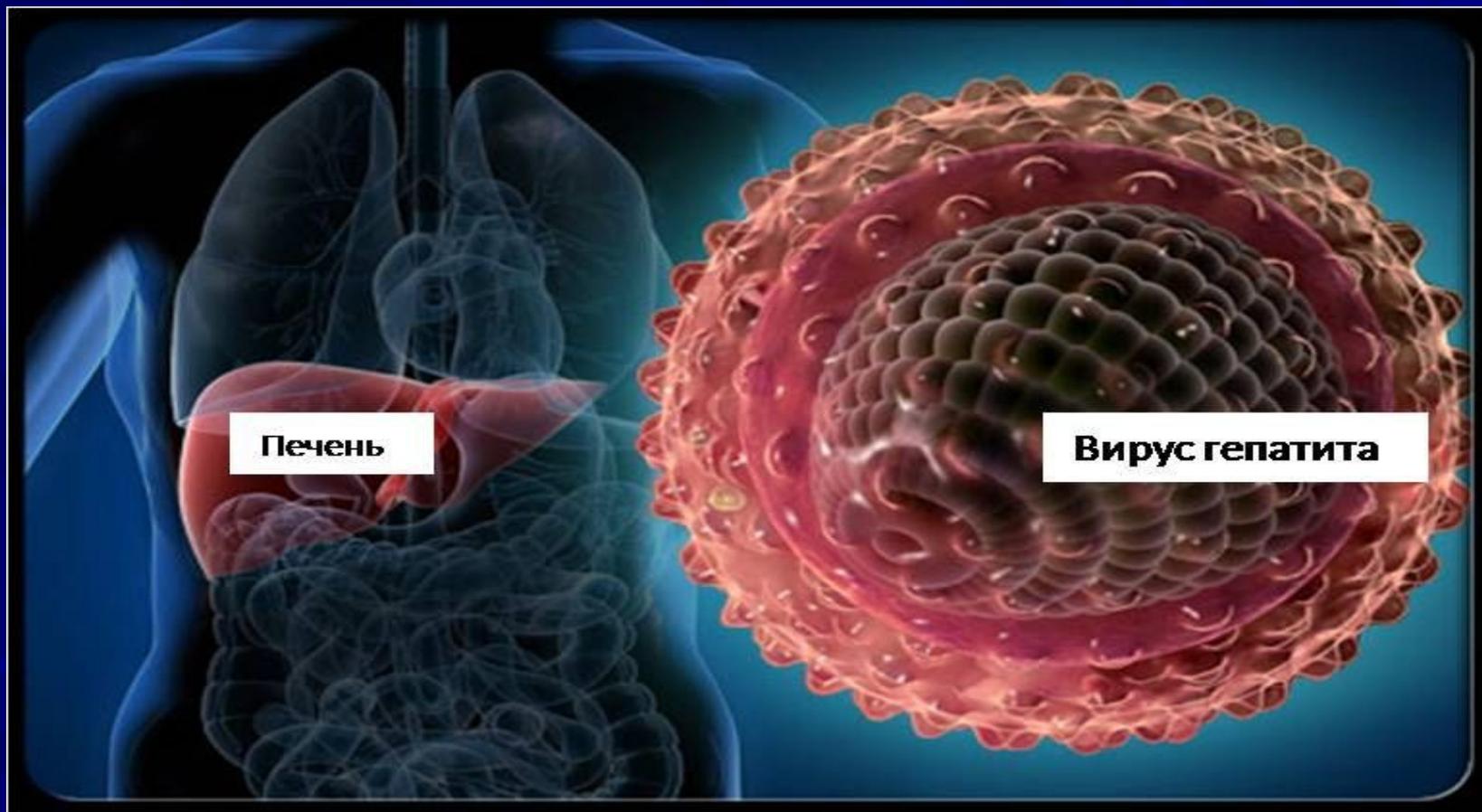


Возбудители вирусных гепатитов



Основные инфекционные болезни в РФ, (на 100 000 чел.)

| Инфекции | 2015 г. |
|------------------------------|---------|
| ОРВИ (все) | 20 507 |
| ОКИ (все) | 420 |
| Хр.гепатит (в т.ч. носители) | 245 |
| Сифилис | 114 |
| Гонорея | 91 |
| Острый вирусный гепатит | 76 |
| Туберкулез | 69 |
| ВИЧ-инфекция | 30 |

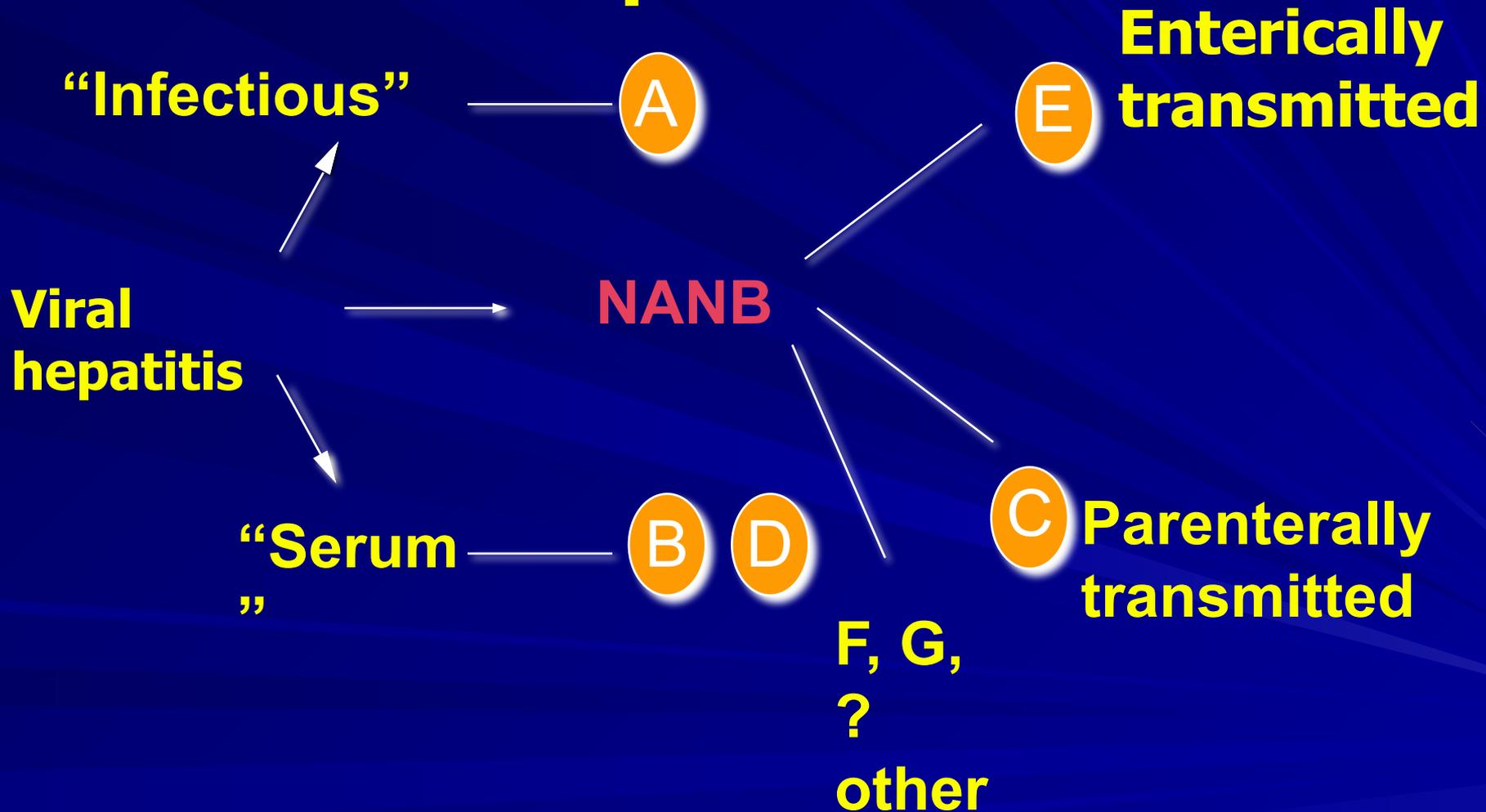
В мире умерло от инфекций (млн. чел.)

| | |
|-------------------------|------------|
| ОРВИ | 4,5 |
| Туберкулез | 3,1 |
| ВИЧ/СПИД | 3,0 |
| Малярия | 2,2 |
| Вирусный гепатит | 1,1 |

Сведения о заболеваемости гепатитами в России за январь - сентябрь 2015

| № п/п | Наименование заболеваний | январь - сентябрь 2014 | | Рост, снижение |
|----------|---|------------------------|--|-------------------|
| | | Абс. число | Показатель на 100 тыс. населения | |
| 1 | Острые вирусные гепатиты всего | 11446 | 7,99 | 26.0 % |
| 2 | из них: острый гепатит А | 8050 | 5,62 | 37.7 % |
| 3 | острый гепатит В | 1326 | 0,93 | -2.2 % |
| 4 | острый гепатит С | 1655 | 1,16 | 7.8 % |
| 5 | острый гепатит Е | 83 | 0,06 | 8 сл. |
| 6 | Хронические вирусные гепатиты (впервые установленные) всего | 55292 | 38,61 | 2.6 % |
| 7 | из них: хронический вирусный гепатит В | 12012 | 8,39 | -2.4 % |
| 8 | хронический вирусный гепатит С | 42766 | 29,86 | 4.1 % |
| 9 | Носительство возбудителя вирусного гепатита В | 17062 | 11,91 | -13.0 % |

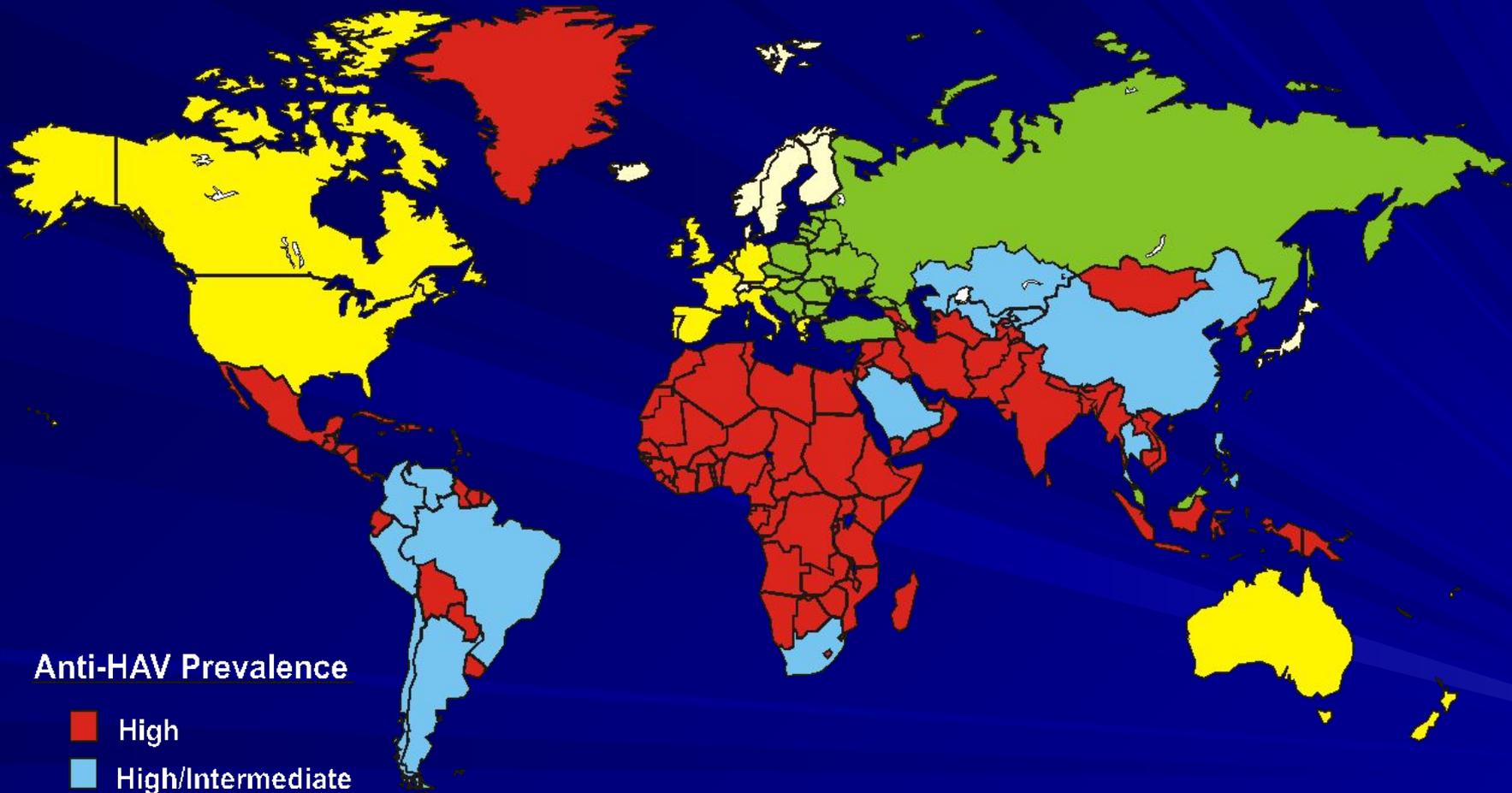
Viral Hepatitis - Historical Perspective



Вирус гепатита А
(Hepatitis A virus - HAV)
Сем. Picornaviridae,
род Enterovirus,



GEOGRAPHIC DISTRIBUTION OF HEPATITIS A VIRUS INFECTION

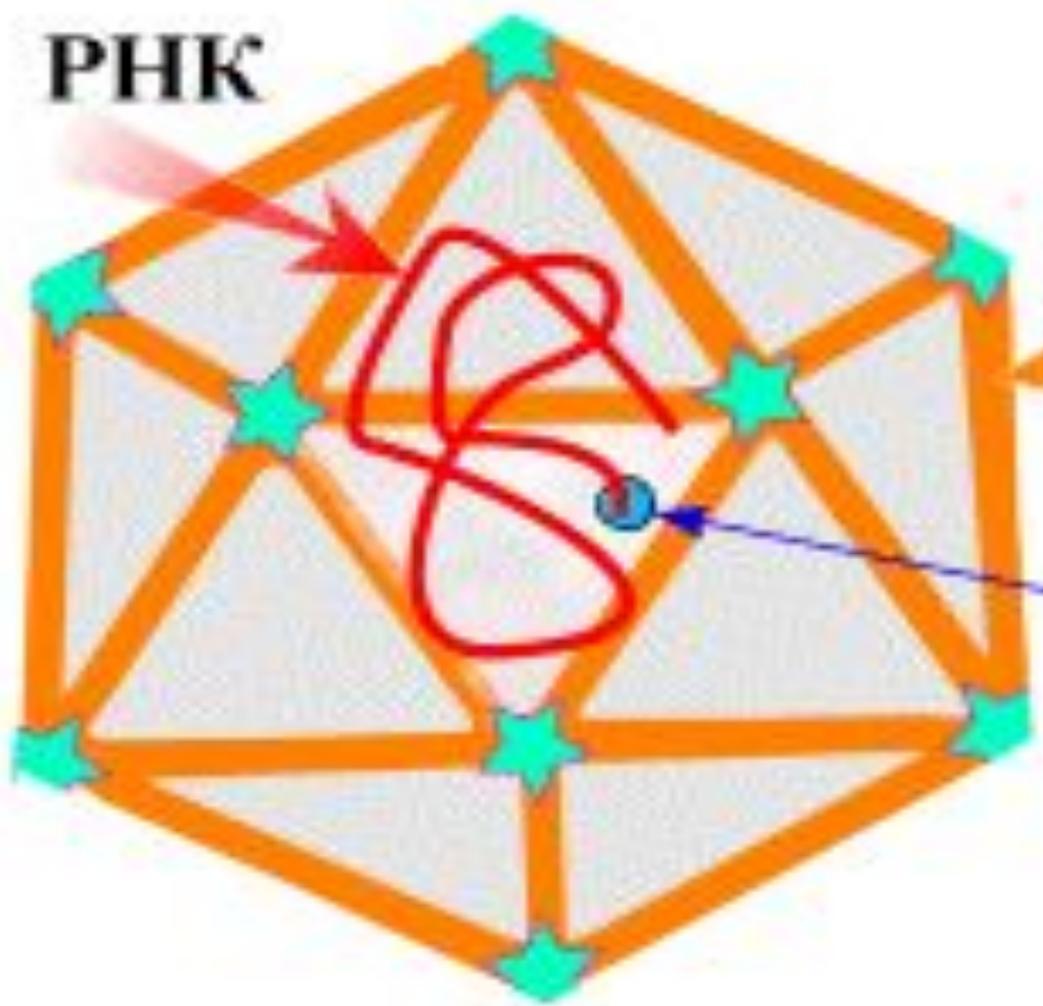


Anti-HAV Prevalence

- High
- High/Intermediate
- Intermediate
- Low
- Very Low

- **Впервые выделен Фейстоуном в 1979 г.**
- **Простой вирус: в капсиде липидов и углеводов нет, геном – однонитевая +РНК (содержит 4 основные белка – VP1, VP2, VP3, VP4).**
- **Белки связаны с единственным специфическим антигеном, обеспечивающим иммунный ответ и пожизненный иммунитет.**

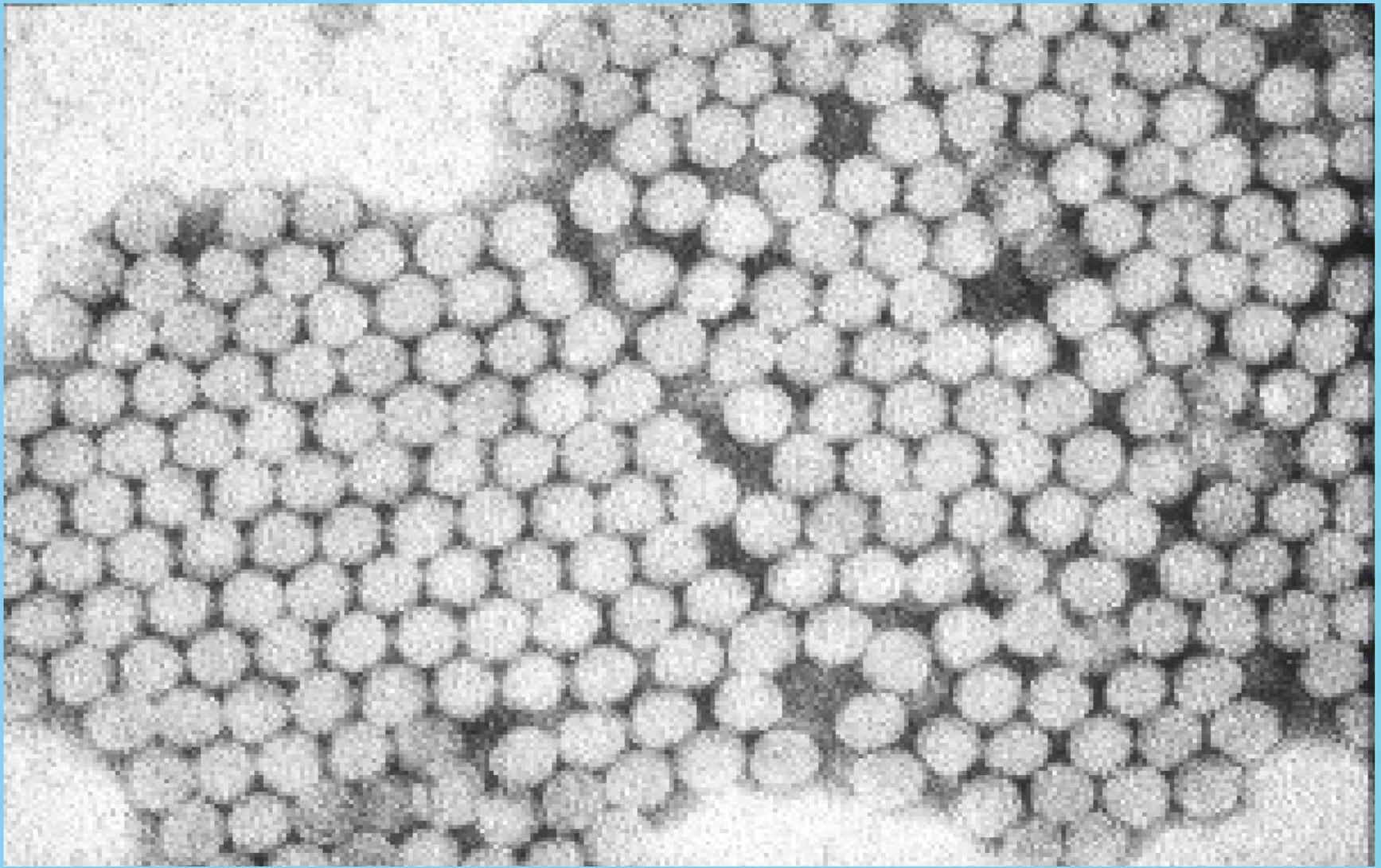
РНК



Капсид

VPg

HEPATITIS A VIRUS



Культивирование

- Обладает строгим тропизмом к гепатоцитам человека, в эксперименте возможно воспроизвести на шимпанзе.
- Продуцируется в цитоплазме гепатоцита по продуктивному типу!
- Культивируют с трудом в первичной культуре клеток почки эмбриона обезьяны резус, аттенуированные штаммы – в перевиваемых культурах.

- Пути передачи – фекально-оральный, возможен контактно-бытовой.
- Источник – больной человек в манифестной и бессимптомной форме.
- Манифестная форма 1
- Бессимптомная форма как 100-200
- Встречается в виде спорадических случаев или эпидемий.
- Во внешней среде вирус устойчив. Нагревание при 100°С выдерживает в течение 5 минут.

Патогенез

- Попав в кишечник HAV репродуцируется в эпителиальных клетках слизистой и регионарных лимфоузлах – первичная репродукция.
- Вирус попадает в кровь, максимальная его концентрация там наблюдается в течение инкубационного и преджелтушном периодах.
- В это время возбудитель выделяется с фекалиями

- Далее вирусы поражают основную мишень — **гепатоциты**. Происходит адсорбция на гепатоцитах и далее репродукция с цитопатогенным действием.
- В результате в гепатоцитах накапливаются большое количество вирусов.
- Это приводит к нарушению внутриклеточных метаболических процессов и **гибели клеток**, при этом изменяется уровень ферментов крови, выявляющийся биохимическими реакциями.
- Цитопатический эффект усиливают **иммунные механизмы**.
- Нарушаются функции печени, развивается её дистрофия, но характер течения **доброкачественный**.

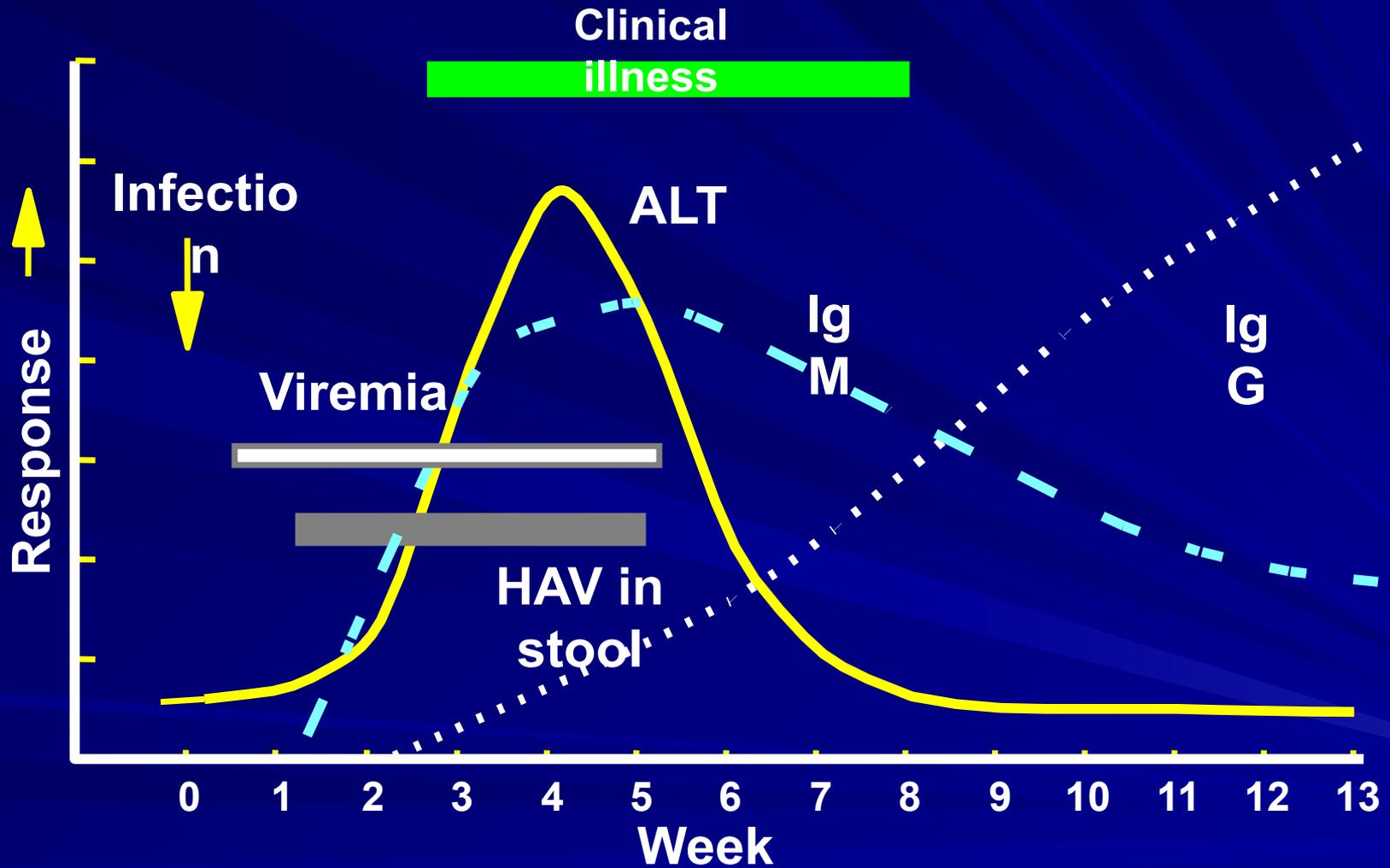
Иммунные механизмы

1. **NK-клетки** активируются интерфероном, синтез которого индуцируется вирусом.
2. **T-эффекторы** разрушают инфицированные клетки, что способствует элиминации вирусов.
3. Гуморальные механизмы – **Ig**

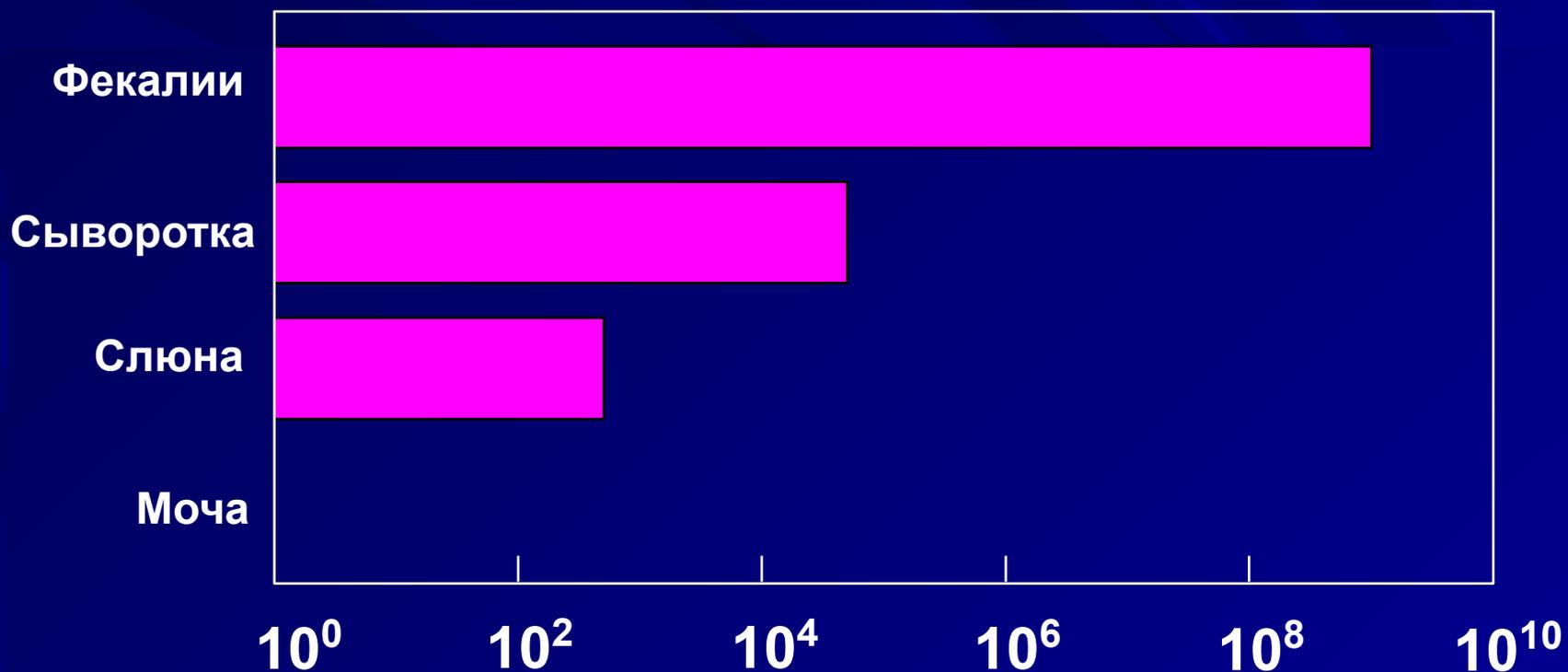
Стадии гепатита А

- Инкубационный период: 2-6 недели.
- Выделяют *преджелтушную* (проявляется гриппоподобным синдромом) и *желтушную* (характеризуется иктеричностью, гепатомегалией, гипербилирубинемией, в сыворотке крови увеличивается содержание АСТ и АЛТ) *стадии*.

EVENTS IN HEPATITIS A VIRUS INFECTION



Концентрация вирусов гепатита А в различных жидкостях организма



Диагностические маркеры

- HAAg
- HAV РНК
- anti-HAV Ig M
- anti-HAV Ig G

Лабораторная диагностика

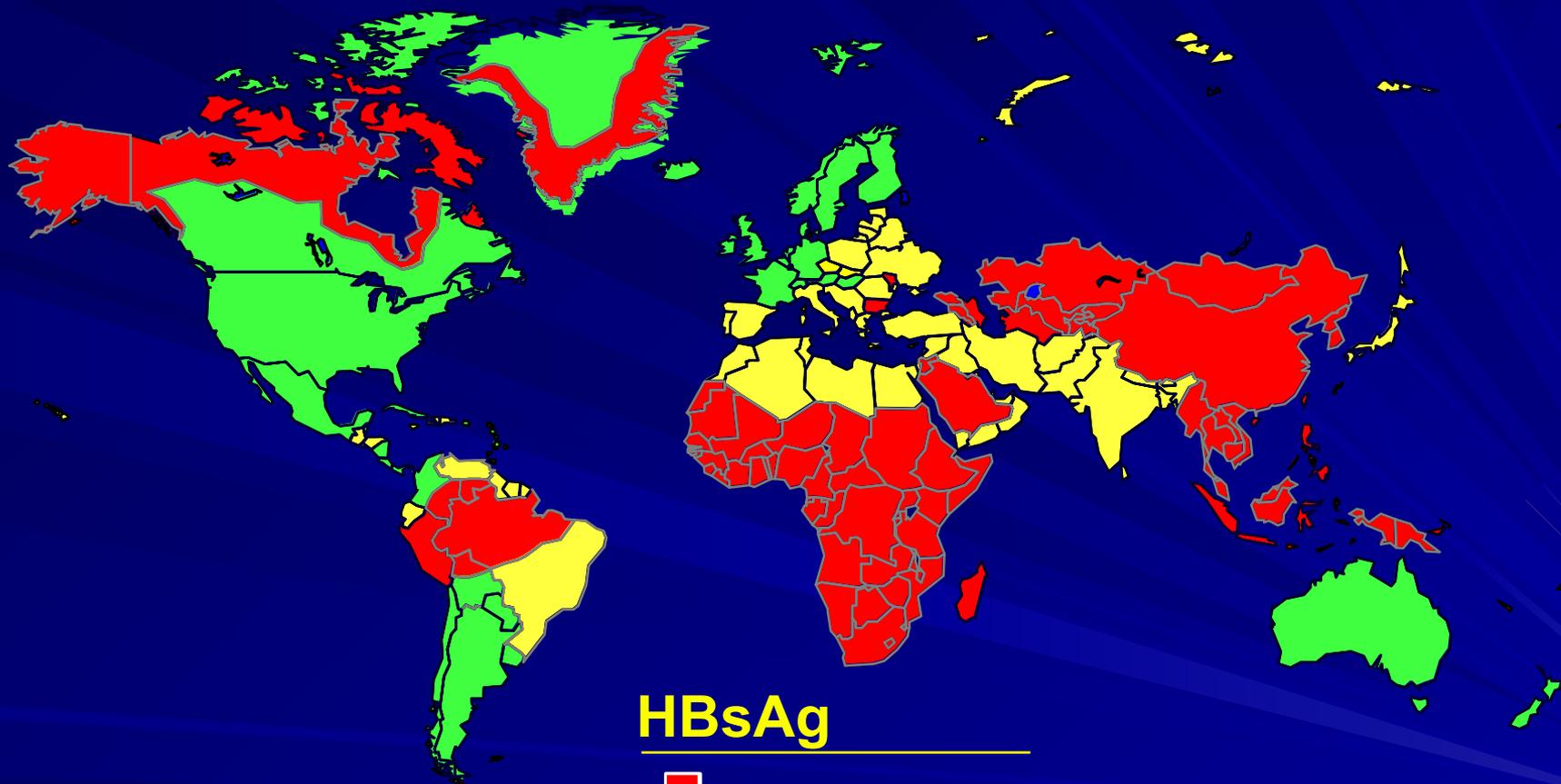
1. Неспецифические биохимические пробы для определения желчных пигментов и аминотрансфераз в сыворотке крови.
2. Серологические реакции (ИФА, РИА), ПЦР для выявления Ig M и Ig G в парных сыворотках и антигена вируса (HAV Ag) в фекалиях
3. Выделение возбудителя в лейкоцитарных или органных культурах.

Специфические препараты для лечения и профилактики

1. Ig по эпид. показаниям
2. Инактивированная вакцина на основе штамма CR.
3. Рекомбинантная генноинженерная вакцина.

Вирус гепатита В (HBV)
Сем. Hepadnaviridae,
род Hepadnavirus

Географическое распределение гепатита В



HBsAg

- ≥8% - High
- 2-7% - Intermediate
- <2% - Low

- Обнаружен в 1965 г. Блумбергом в Австралии в сыворотке переболевшего аборигена (HBs).
Описан в 1970 году Дейном.
- Три морфологических типа:
 1. Частицы сферической формы
 2. Нитевидные формы (не инфекционны)
 3. Частицы Дейна (выраженная инфекционность).

ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРУСА ГЕПАТИТА

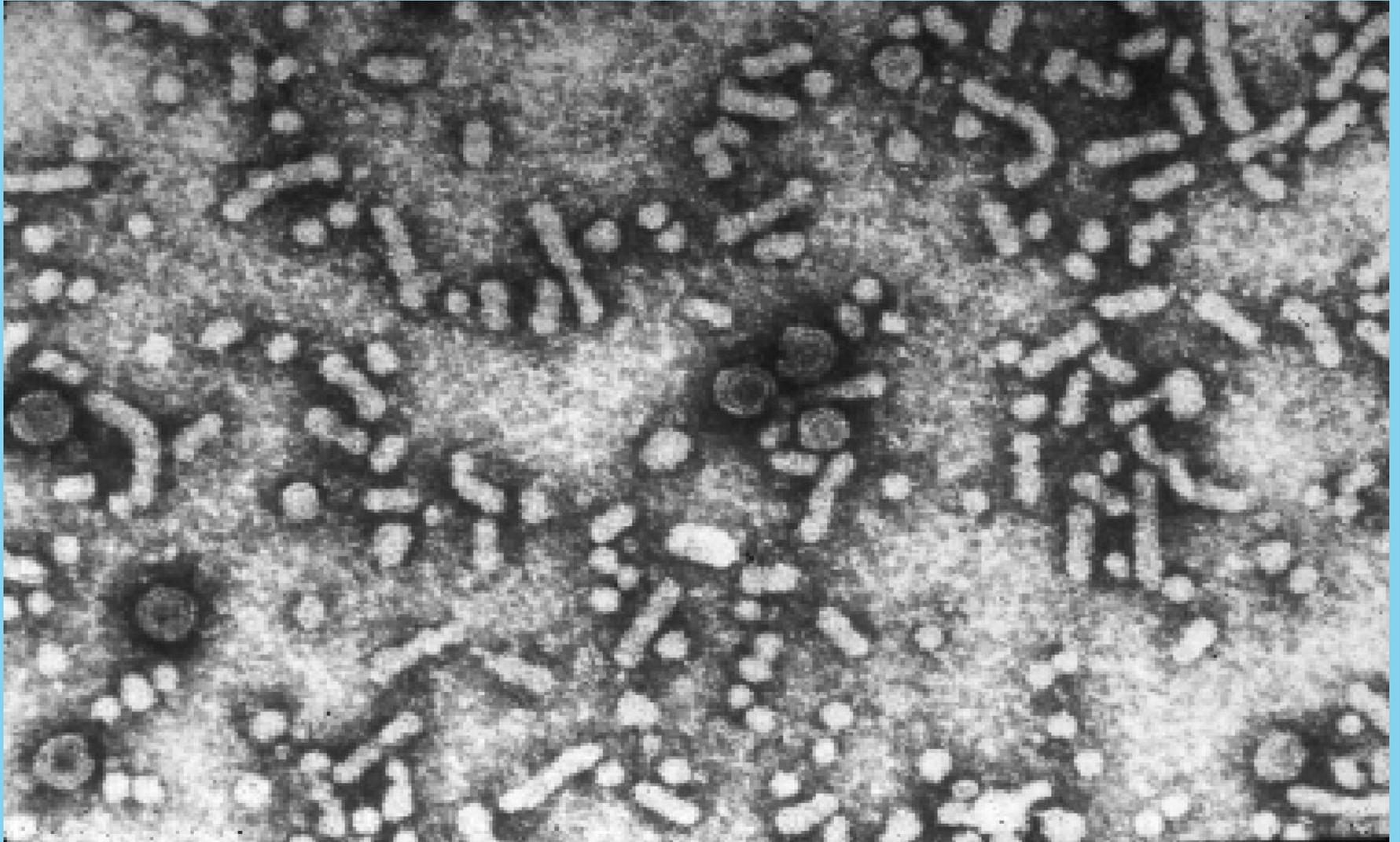
В

| Геном | Размер вириона | Механизм заражения | Диагностические маркеры |
|------------------------------|----------------|--------------------|--|
| двойная нить ДНК (дефектная) | 42 нм | Парентеральный | HBsAg HBeAg, HBV ДНК анти-HBc IgM анти- HBc IgG анти-HBe Ig |

Частица Дейна

- Сложное строение: двойной белковый капсид с ассоциированными липидами и углеводами.
- Форма икосаэдра, кубический тип симметрии.
- Сердцевина – двунитевая ДНК, одна нить неполная, обе нити имеют разрывы.
- С ДНК ассоциированы ферменты протеин-киназа, ДНК-полимераза (обратная транскриптаза).

Hepatitis B Virus



Антигены

1. Поверхностный *HBs*–антиген (во внешней оболочке), обеспечивает иммунитет, хим.природа – гликопротеиды и липиды.

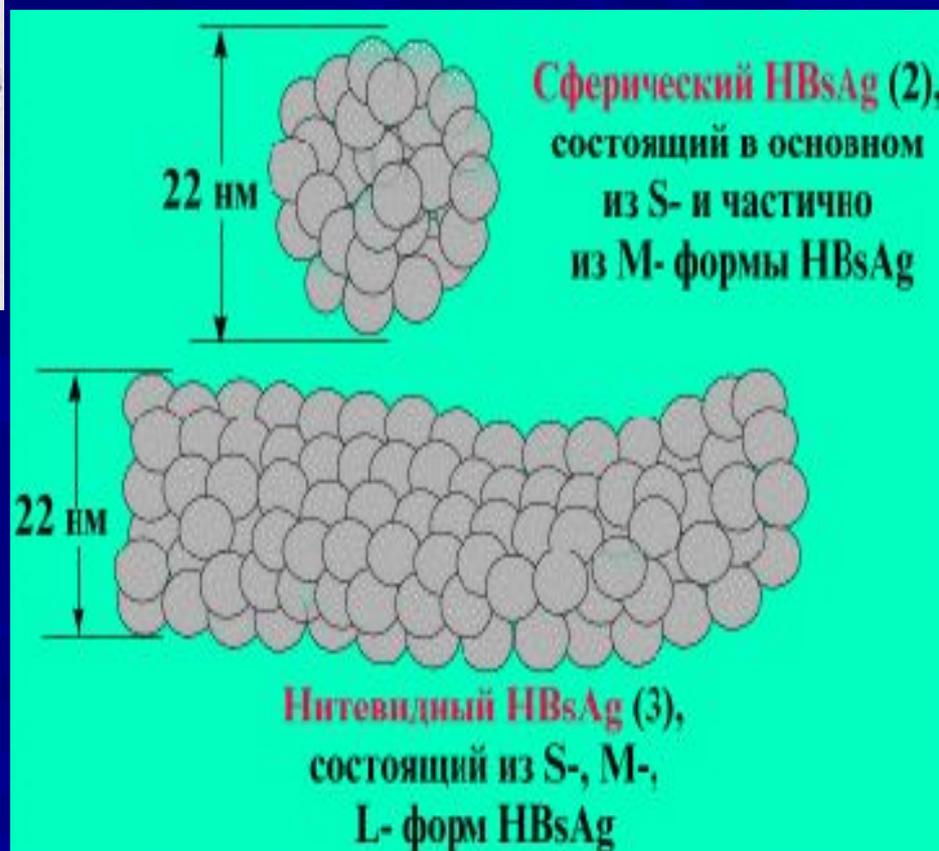
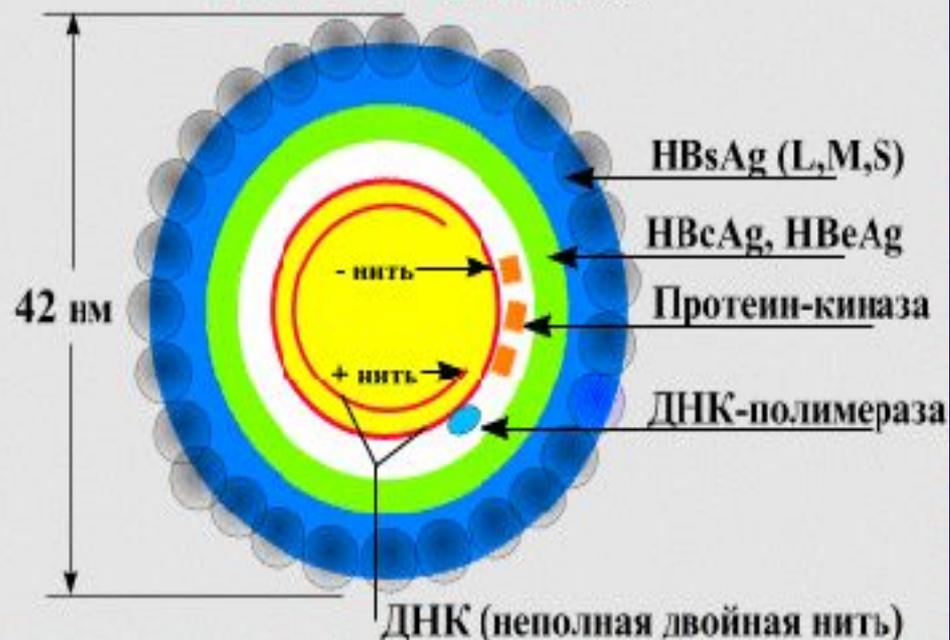
Имеет 2 полипептидных фрагмента:

S1 обладает выраженными иммуногенным свойством

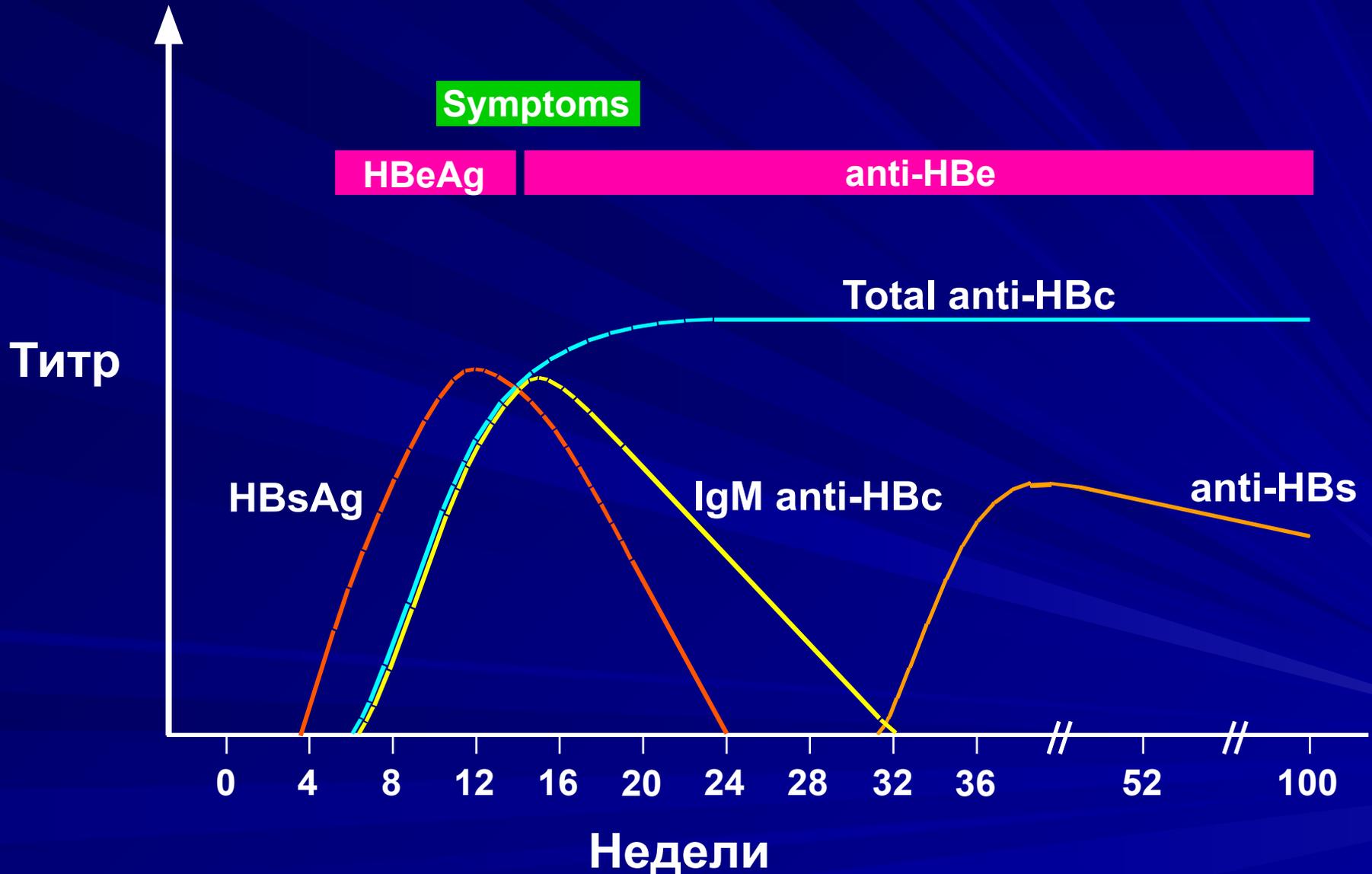
S2 – полиглобулиновый рецептор, обуславливающий адсорбцию на гепатоцитах.

2. **HBc (cor) - антиген** – только в сердцевине частиц Дейна, отсутствует в крови, на него вырабатываются АТ. Хим. природа – нуклеопротеид.
3. **HBе - антиген** – в сыворотке крови в инкубационном периоде, показатель активного инфекционного процесса, связан с ДНК-полимеразой, вызывает выработку АТ.
4. **HBx - антиген** – мало изучен, возможно участвует в злокачественной трансформации гепатоцитов.

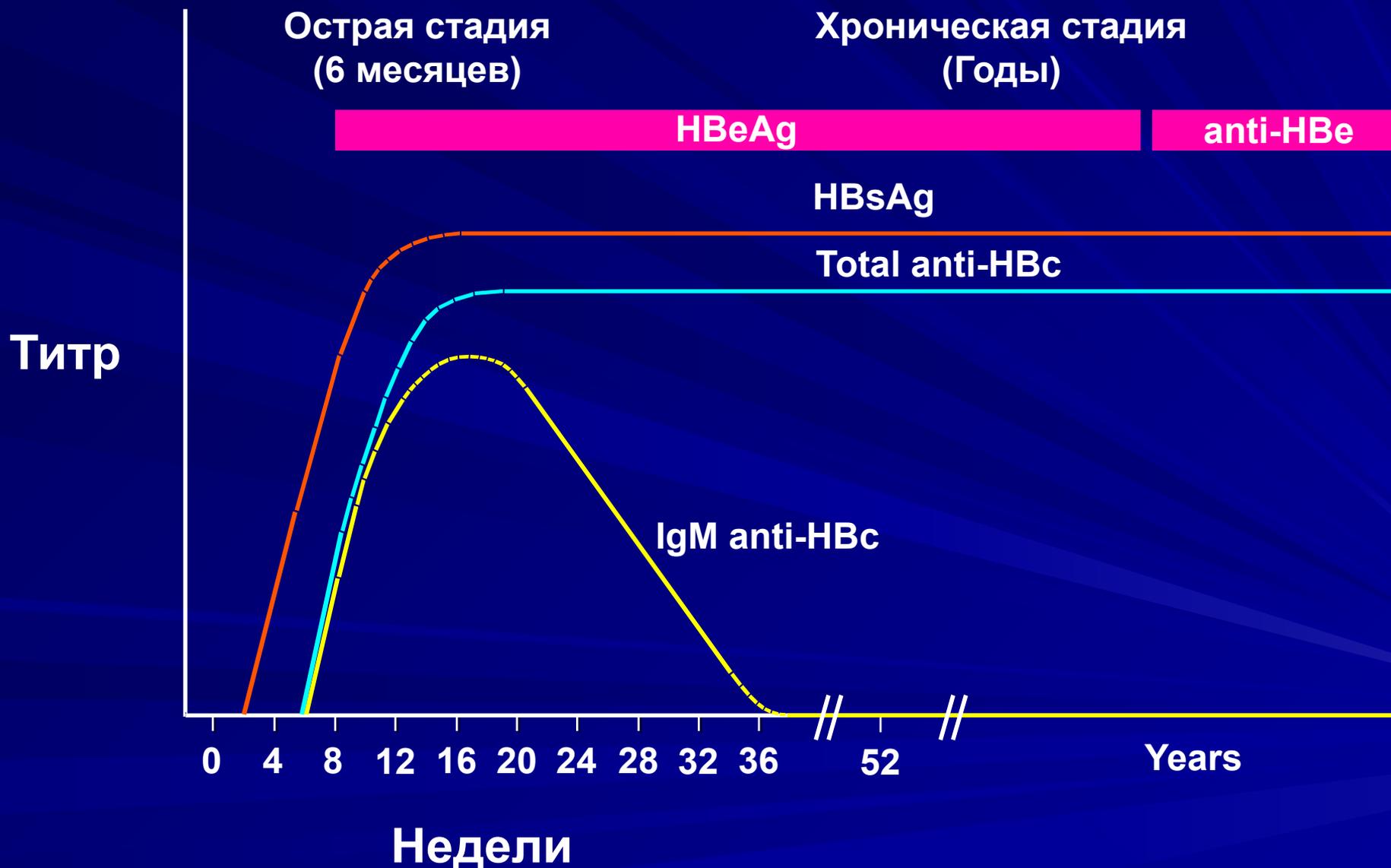
Частица Дейна (1)



Серологическая картина при остром гепатите В



Серологическая картина при хроническом гепатите В



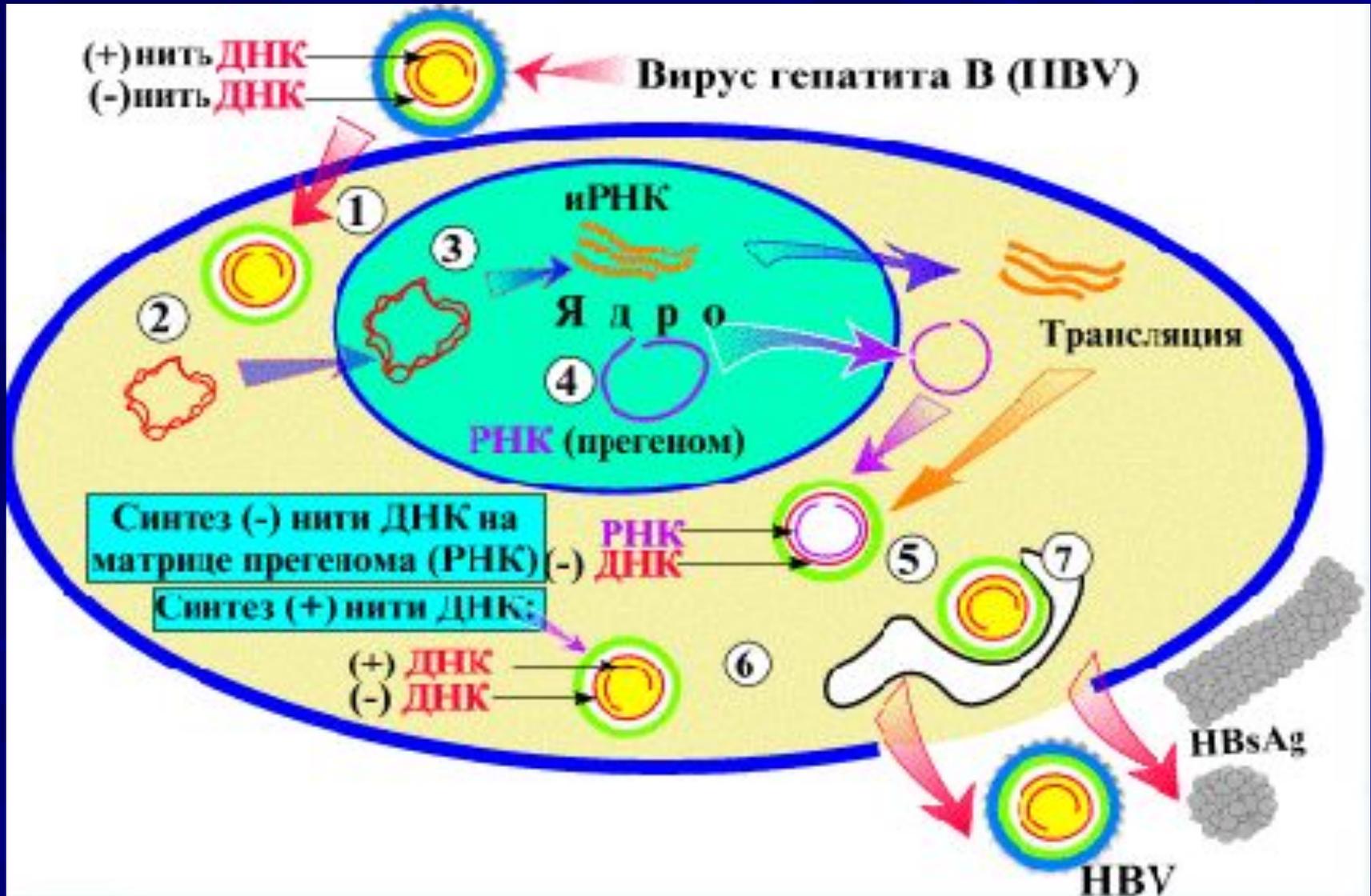
Репродукция

- Тропен к гепатоцитам человека и шимпанзе, в лабораторных условиях не культивируется.
- 1-ый тип взаимодействия – *продуктивный* (достройка ДНК и литический путь).
Соответствует острому течению гепатита В.
- 2-ой тип взаимодействия – *интегративный* (внедряется в геном клетки хозяина),
соответствует хроническому гепатиту.
- Пути передачи: парентеральный, половой, вертикальный.

-Через 2 недели после инфицирования репродуцируются в гепатоцитах без гибели клеток. Во 2-ой половине инкубационного периода (40-180 суток) вирус выделяют из крови, спермы, мочи, фекалий.

-Патологический процесс начинается после распознавания вирус-индуцированных АГ на мембранах гепатоцитов иммунокомпетентными клетками.

РЕПЛИКАЦИЯ ВИРУСА ГЕПАТИТА В



Лабораторная диагностика

- Серологический метод - в сыворотке, плазме крови с помощью ИФА, РПГА определяют антигены вируса и противовирусные антитела:
 - поверхностный антиген (HBsAg)
 - антитела к поверхностному антигену (анти-HBsAg)
 - антитела к сердцевинному антигену (анти-HBcAg IgM, анти-HBcAg IgG)
 - "антиген инфекционности" (HBeAg)
 - антитела к "антигену инфекционности" (анти-HBeAg)
 - антитела к антигену X (HBxAg).

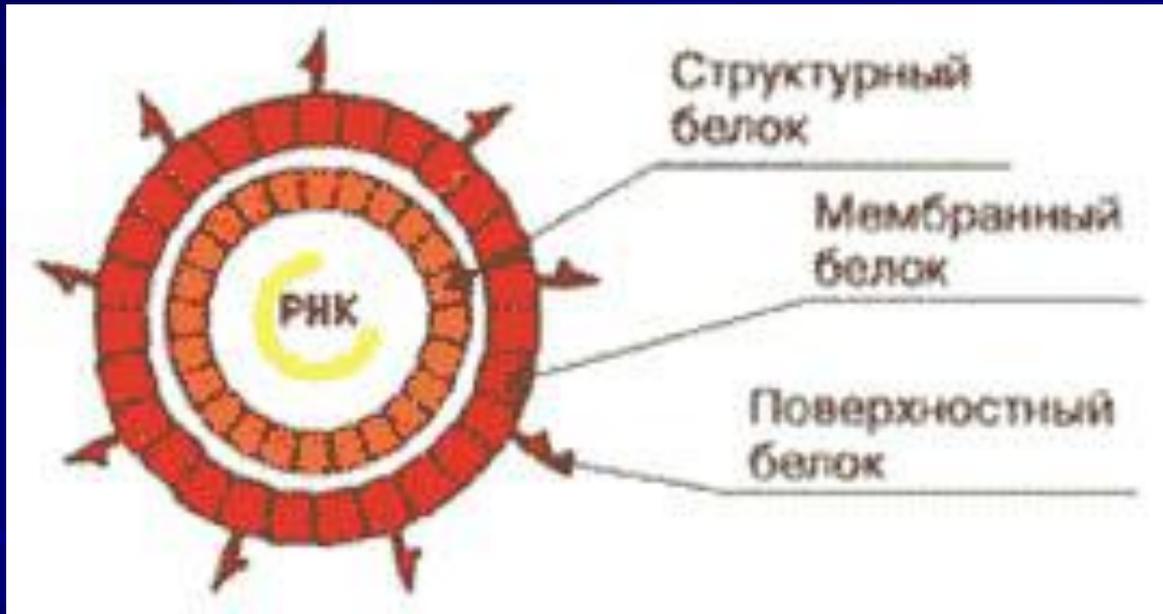
Лабораторная диагностика

- Молекулярно-генетический метод: с помощью ПЦР или метода гибридизации определяют ДНК вируса (HBV DNA) в крови и в биоптатах печени.

Профилактика

- **Специфическая** профилактика: осуществляется вакцинацией рекомбинантной генно-инженерной вакциной, содержащей HBs-антиген (субъединичная вакцина). Прививаются новорожденные от матерей-носителей HBsAg, а также взрослые из группы риска. Пассивная иммунизация – HB Ig.
- Для **неспецифической** профилактики необходимо исключить заражение вирусом при парентеральных манипуляциях (переливание крови, инъекции и т.п.).

**Вирус гепатита С (НСV),
Сем. *Togaviridae*,
Род *Flavivirus***



ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРУСА ГЕПАТИТА С

| Семейство | Геном | Размер вириона | Механизм заражения | Диагностические маркеры |
|--------------|-------|----------------|--------------------|---|
| Flaviviridae | РНК | 55-65 нм | Парентеральный | HCV РНК anti-HCV Ig M anti-HCV Ig G |

- Вызывает гепатит С - антропонозную инфекцию с парентеральным механизмом передачи возбудителя и преимущественным поражением печени.
- Вирион HCV окружен оболочкой, имеет сферическую форму (диаметр 55-65 нм). Геном – линейная однонитевая плюс (+) РНК, которая связана с белком С (капсидным белком). Различают гликопротеины (Е1, Е2) оболочки, белок М, а также неструктурные белки (NS1-NS5), регулирующие репродукцию вируса.

Лабораторная диагностика

- В сыворотке, плазме крови определяют:
 - РНК вируса (HCV RNA) - с помощью гибридизации, ПЦР;
 - Антитела к вирусу (анти-HCV Ig M, анти-HCV Ig G) - в ИФА, иммуноблотинге.
- Специфическая профилактика отсутствует.

Вирус гепатита D (HDV)

Выделен в начале 70х годов в
Южной Европе



ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРУСА ГЕПАТИТА D

| Семейство | Геном | Размер вириона | Механизм заражения | Диагностические маркеры |
|---|-------|----------------|--------------------|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Неклассифицированный вирус-сателлит | РНК | 35-40 нм | Парентеральный | HDV Ag анти-HDV Ig M анти- HDV IgG HDV РНК |

СТРУКТУРА HDV

- HDV имеет сферическую форму (35-40 нм) и маленький РНК-геном (однонитевая кольцевая РНК).
- Геном заключен в дельта-антигенную сердцевину, снаружи которой имеется HBsAg-содержащая оболочка, кодируемая вирусом гепатита В HBV.
- Вирионы HDV образуются с помощью HBsAg. Сердцевинный дельта-антиген представлен малой (24 кД) или большой (27 кД) формой; преобладает малая форма.
- Различают три генотипа HDV. Это дефектный вирус.
- Самостоятельная репликация HDV не возможна, необходим HBV.

Лабораторная диагностика

- В сыворотке, плазме крови определяют РНК и антигены вируса, а также антитела к вирусу.
- РНК вируса (HDV RNA) выявляют с помощью молекулярной гибридизации, ПЦР.
- Антиген вируса (HDV Ag) выявляют в ИФА, РИА, иммуноблотинге.
- Антитела к вирусу (анти-HDV Ig M, анти-HDV Ig G) выявляют в ИФА.
- Специфическая профилактика. Вакцина против гепатита В защищает против гепатита дельта из-за общности HbsAg.

**Вирус гепатита G (HGV),
Сем. Flaviviridae ,
Род Hepacivirus**



ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРУСА ГЕПАТИТА G

| Семейство | Геном | Размер вириона | Механизм заражения | Диагностические маркеры |
|--------------|-------|----------------|---------------------------------------|-------------------------|
| Flaviviridae | РНК | 60 нм | Парентеральный, половой, вертикальный | anti-HGV E2, HGV РНК |

- Мало изученный вирус. Вызывает гепатит G - антропонозную инфекцию с парентеральным механизмом передачи возбудителя и преимущественным поражением печени.
- Геном вируса - линейная однонитевая плюс (+) РНК, которая кодирует белок. Синтезированный белок расщепляется на оболочечные белки, две протеазы, хеликазу и РНК-зависимую РНК-полимеразу.

Лабораторная диагностика

- В сыворотке, плазмы крови определяют:
- РНК вируса (HGV RNA) - с помощью ПЦР с предварительным этапом обратной транскрипции (RT-PCR)
- Антитела против вирусного белка E2 (анти-HGV E2) - в ИФА.

***Вирус гепатита E (HEV),
Сем. Caliciviridae,
Род Hepacivirus***

Hepatitis E Virus



ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРУСА ГЕПАТИТА E

| Семейство | Геном | Размер вириона | Механизм заражения | Диагности- ческие маркеры |
|----------------------|--------------|---------------------------|-------------------------------|--|
| Caliciviridae | РНК | 27-34 нм | Фекально- оральный | HEV Ag, анти-HEV Ig M, анти- HEV Ig G, HEV РНК |

- Мелкие вирусы с «голым» икосаэдральным капсидом, безоболочечные.
- Геном - однонитевая +РНК, которая кодирует РНК-зависимую РНК-полимеразу, РНК-хеликазу, метилтрансферазу, папаиноподобную протеазу и трансмембранный белок, обеспечивающий внедрение вируса в клетку.
- Путь передачи - фекально-оральный.
- Основной резервуар – человек, человекообразные приматы.
- Для эпидемий характерно распространение с водой.

Лабораторная диагностика и профилактика

- Серологический метод - в сыворотке, плазме крови с помощью ИФА определяют: антиген вируса (HEVAg); антитела к вирусу (анти-HEV Ig M, анти-HEV Ig G);
- Молекулярно-генетический метод: ПЦР применяют для определения РНК (HEV RNA) вируса в кале и в сыворотках крови больных в острой фазе инфекции.
- Неспецифическая профилактика направлена на улучшение санитарно-гигиенических условий и снабжение качественной питьевой водой. Созданы неживые цельновирионные вакцины, разрабатываются рекомбинантные и живые вакцины.

TTV - вирус

- TTV – Transfusion Transmitted Virus, имеет ДНК-геном, 3600 нуклеотидов, 16 генотипов, 2 генетические разновидности по нуклеотидным последовательностям.
- Встречается у 10% практически здоровых людей (путь заражения: трансфузионный или нетрансфузионный – часто у пожилых доноров), у 40% людей, страдающих наркотической зависимостью; у 21% людей, страдающих гемофилией. ДНК TTV обнаруживают у 25% больных с хроническими патологиями печени.
- В течение 15 лет может обнаруживаться вiremия.
- Выделяется у животных: свиней, кур, коров. Это общий для человека и животных вирус.

SEN - вирус

- Имеет восемь разновидностей и близок к TTV-вирусу.
- В 1999 г. учёный Д.Пери сообщил о ранее неизвестном вирусе в сыворотке крови больного СПИДом. Данный случай гепатита был расценен как вызванный вирусом «ни А, ни G». Затем вирусу было присвоено обозначение S.E.N. (по инициалам первого больного, у которого он был обнаружен) «SEN - вирус».
- По мнению Х.Альтера, сейчас можно утверждать, что SEN-вирус не является вновь появившимся вирусом или вирусом, по значимости равным ВИЧ. Вирус SEN существовал ранее и был причиной возникновения этиологически нерасшифрованных случаев острого и хронического гепатита.

Медленные инфекции.

Особенности.

- Необычно продолжительный (месяцы и годы) инкубационный период
- Медленное неуклонное прогрессирование заболевания
- Необычное поражение органов и тканей
- Необратимые поражения ЦНС
- Неизбежность летального исхода

- Б.Сигурдссон опубликовал в 1954 г. данные о неизвестных ранее массовых заболеваниях овец – скрепи
- трансмиссивная губчатая энцефалопатия — почесуха овец (скрейпи). Первые её случаи были отмечены в Великобритании в 1700-х годах. При этом заболевании овцы страдали от сильнейшего зуда, из-за чего животным приходилось непрерывно тереться (англ. Scrape - скрести)

- 1957 г. – К.Гайдушек и В. Зигас описали неизвестное заболевание папуасов на о. Новая Гвинея – куру (тряска)
- Сходство со скрепи:
 - - клиника (двигательные расстройства)
 - - характер поражений (только ЦНС)
- Эти заболевания открыли собой список медленных инфекций (МИ) человека, пополняющийся до сих пор.

Этиология МИ: вирусы и прионы

Вирусы

- ❑ кори
- ❑ краснухи
- ❑ герпеса
- ❑ клещевого энцефалита
- ❑ бешенства
- ❑ паповавирусы
- ❑ ВИЧ
- ❑ африканской лихорадки свиней и другие

Группа МИ прионовой этиологии

- МИ человека – куру, болезнь Крейтцфельдта-Якоба, синдром Герстманна-Штраусслера, амиотрофический лейкоспонгиоз, фатальная семейная бессоница
- МИ животных – скрепи, губкообразная энцефалопатия коров (коровье бешенство), трансмиссивная энцефалопатия норок, хроническая изнуряющая болезнь находящихся в неволе оленей и лосей,

МИ с предполагаемой этиологией

- Существуют заболевания человека, которые по характеру течения и исходу соответствует признакам МИ, однако причины этих заболеваний не установлены. Их причисляют к категории МИ с предполагаемой этиологией.
- К ним относят рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, виллюйский энцефаломиелит, амиотрофический боковой склероз и др.

Особенности прионовых болезней

- Практически полное отсутствие значимых иммунных реакций
- Формирование в ткани мозга амилоидных скоплений
- Генерализованная гипертрофия астроцитов
- Выраженная губчатая дегенерация

Симптомы прионовых заболеваний человека

- Потеря и извращение функций органов чувств
- Амнезия различной степени
- Нарушения в двигательной сфере: атаксия, обездвиживание, атрофия мышц (в т.ч. дыхательных)
- Нарушения психики: депрессия, сонливость, агрессивность, снижение интеллекта вплоть до полного слабоумия

Прионы

- Термин предложен в 1982 году С. Прузинером
- prion – proteinaceous infectious particle
- Состоят из белка с молекулярной массой 27 000-30 000. Отсутствие в составе нуклеиновых кислот.

За исследования в области прионов Прузинер в 1997 году был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине

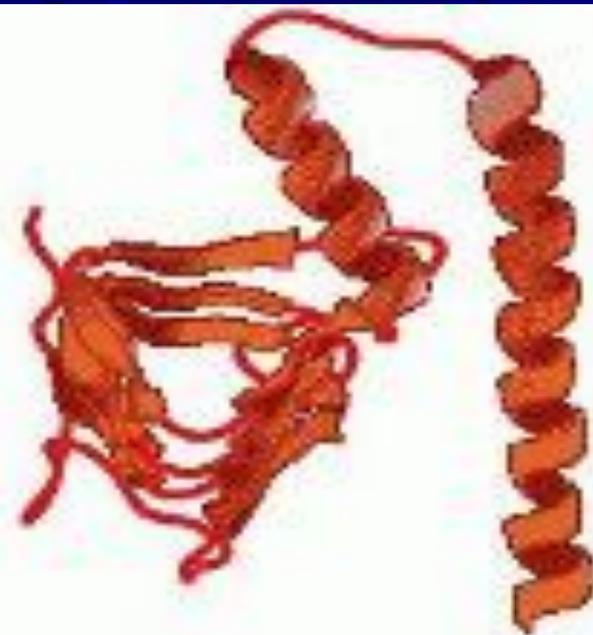


□ Морфология

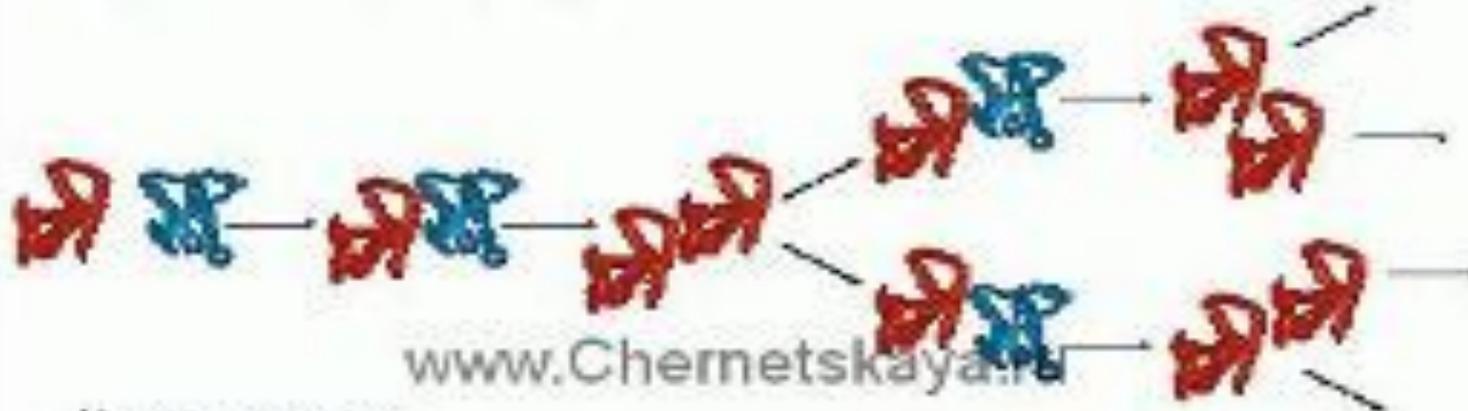
- Белковая инфекционная частица с аномальной структурой, устойчивая к протеазам.
- Ген, кодирующий прионовый белок, находится не в составе приона, а в клетке.
- Прионовый белок, попадая в организм, активирует этот ген и вызывает индукцию синтеза аналогичного белка
- Может размножаться без участия нуклеиновых кислот, что противоречит центральной догме молекулярной биологии.



Нормальный прион (PrP^{Sc})



Патогенный прион (PrP^{Sc})



Цепная реакция

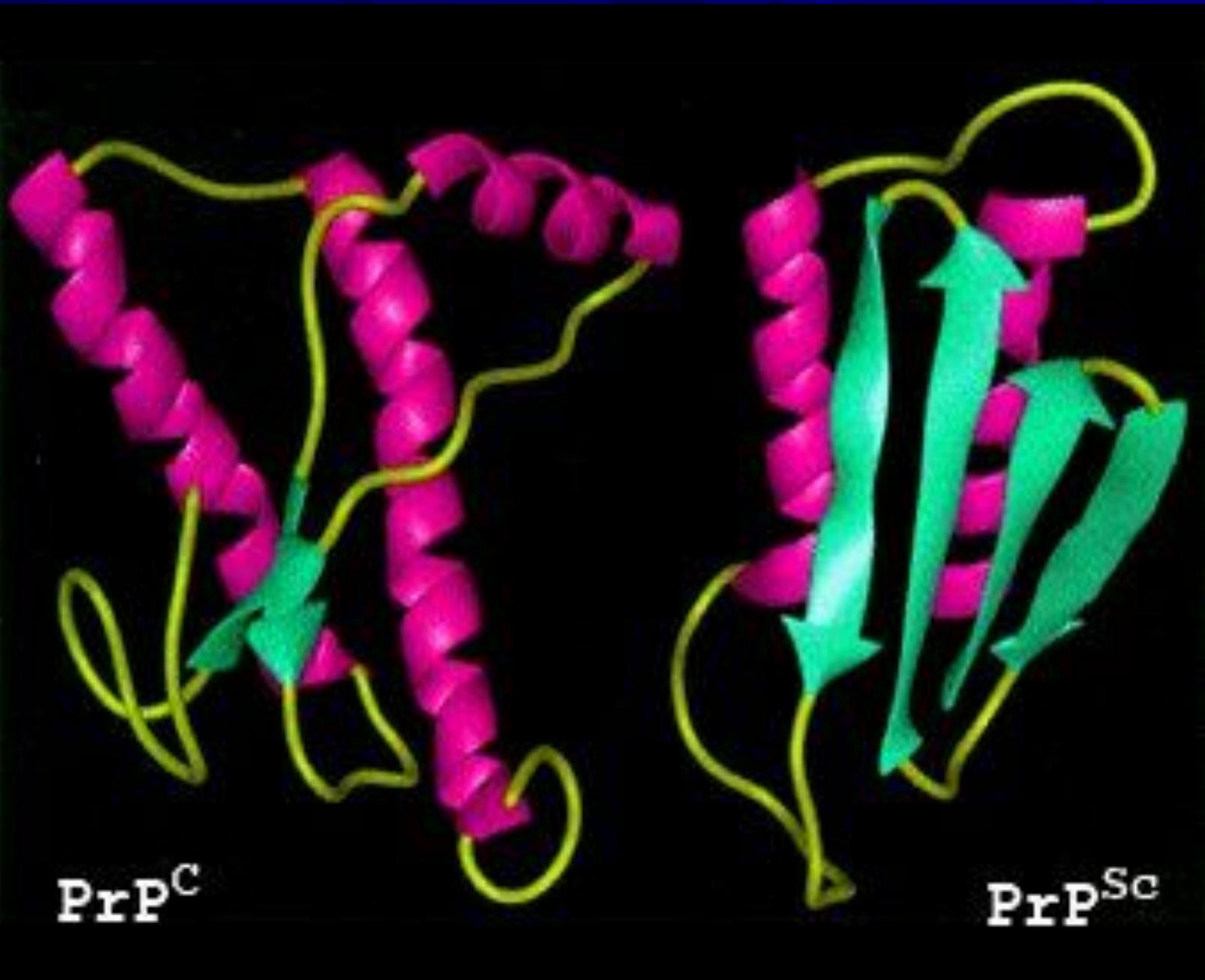
www.Chernetskaya.ru

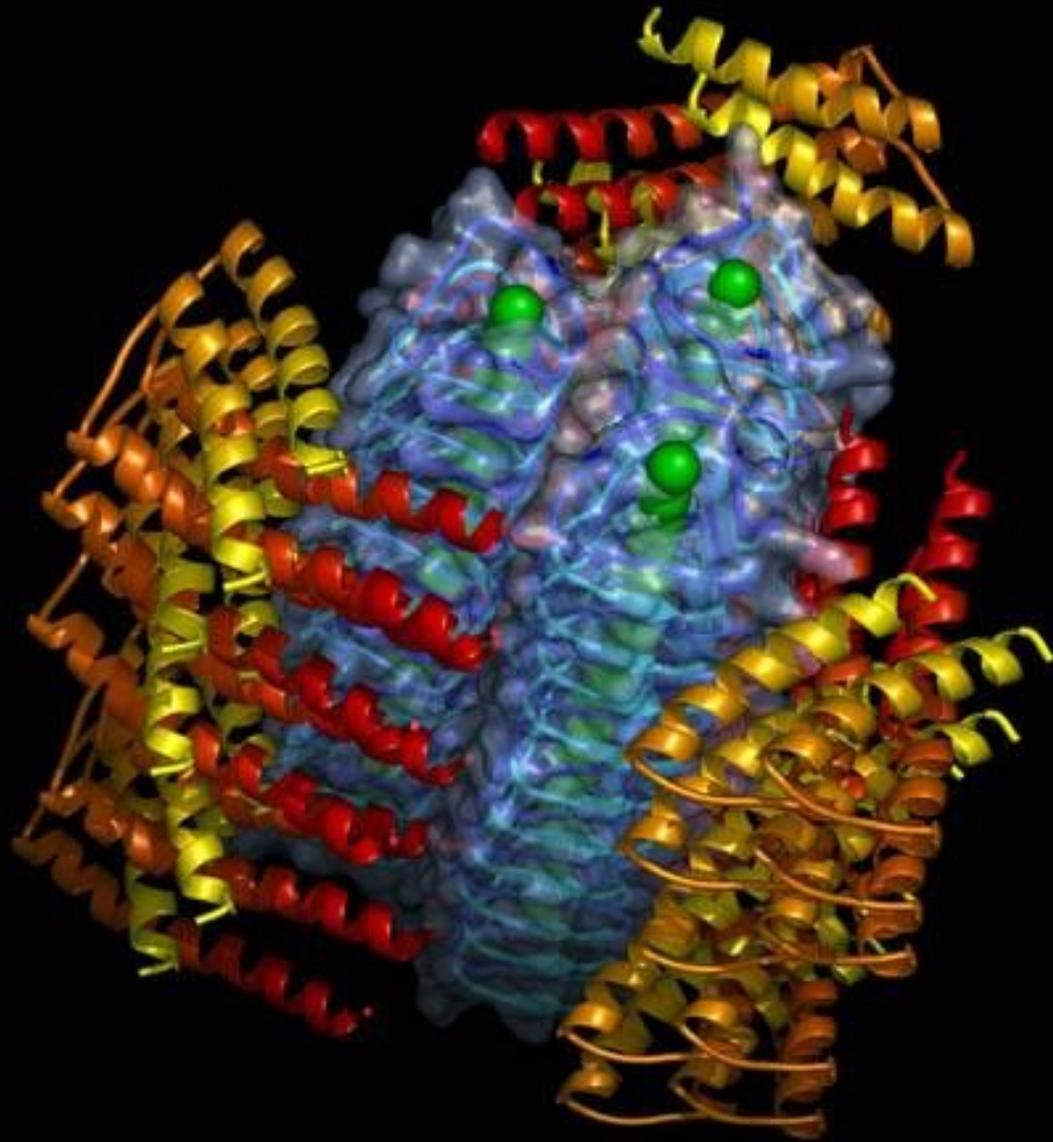
Изоформы прионного белка

- PrPC - Prion Protein of Cell

Содержится в организме всех млекопитающих. Ген локализован в коротком плече 20 хромосомы.

- PrPSc – инфекционная форма приона, спонтанно появляется у овец и коз при скрепи (природный резервуар)
- Обнаруживается в организме людей и животных, страдающих прионными болезнями





Отличия PrSc от нормальной изоформы (PrPC)

- Инфекционность
- Уникальные физико-химические свойства:
 - резистентность к кипячению и к действию паров 70% этанола и формальдегида;
 - сохранение в тканях, фиксированных 10% р-ром формальдегида
 - Нечувствительность к действию реагентов, разрушающих нуклеиновые кислоты и денатурирующих белки

Патогенез прионовых инфекций

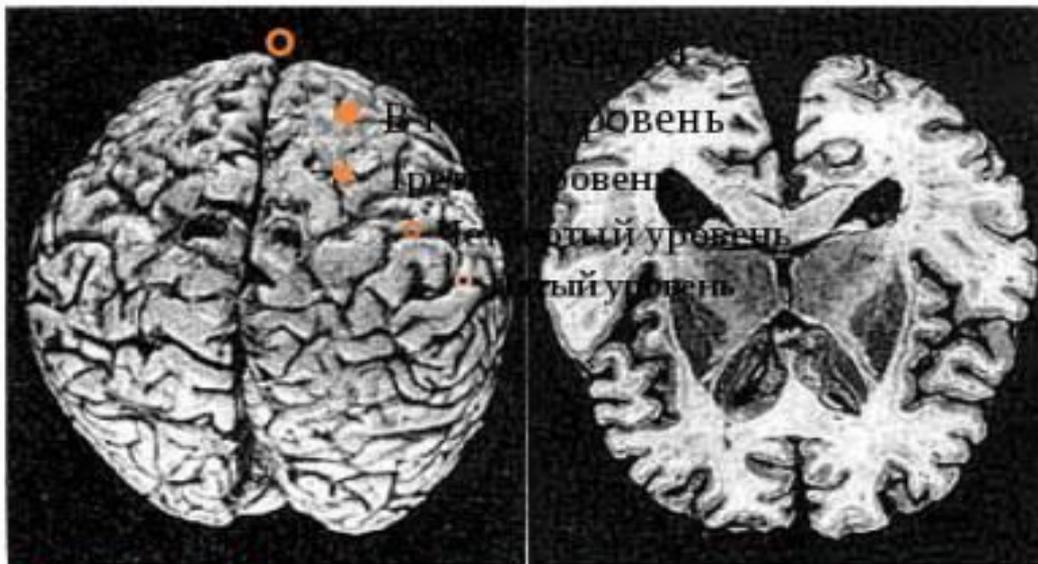
- PrP^{Sc} локализуется внутриклеточно, полимеризуясь в палочковидные структуры
- Проникновение в нейрон приона – изменение кода структуры PrP^C – накопление PrP^{Sc} – дегенеративный процесс.

Патогенез

- Это приводит к губкообразным изменениям мозга (трансмиссивные губкообразные энцефалопатии)
- Развивается церебральный амилоидоз с атрофией и склерозом ткани.
- Иммунитет к прионам не развивается.

Прионы

Губчатая энцефалопатия



Головной мозг человека, погибшего от
болезни Крейтцфельдта-Якоба.



Микробиологическая диагностика

- Ткань мозга окрашивают на выявление амилоидоза.
- В цереброспинальной жидкости выявляют белковые маркеры прионных нарушений мозга с помощью ИФА, ИБ с моноклональными антителами.
- Генетический анализ прионного гена.
- ПЦР для выявления PrPSc

Профилактика

- Ограничение использования лекарственных препаратов животного происхождения
- Ограничение трансплантации твердой мозговой оболочки
- Использование резиновых перчаток при работе с биологическими жидкостями больных

**БЛАГОДАРЮ ЗА
ВНИМАНИЕ!**



ВИЧ/СПИД —

***инфекционная вирусная
болезнь иммунной
системы, вторичный
иммунодефицит***

- Пандемия ВИЧ-инфекции и СПИДа охватила все регионы мира

- В мире более 40 млн. человек заражены ВИЧ

- Из них за последние 2 года заразилось 15 млн., что составляет 37,5% от общего числа людей, живущих с ВИЧ

- Умерло от СПИДа более 24 млн. человек

Расчетное число ВИЧ+ в мире,



Статистика

- Общее число ВИЧ-инфицированных россиян – 864 394 человек. Среди них 7193 детей до 15 лет.
- Мужчины составляют 61,0%.
- Сегодня каждый день фиксируется примерно по 200 новых случаев заражения.
- В 2014 г. новых случаев ВИЧ-инфекции по сравнению с 2013 г. больше 10,4%.

- Показатель заболеваемости в РФ – 44,5 на 100 тыс. населения.
- В Ульяновской области – 62,2 на 100 тыс.
- В 2000 г. на долю молодежи 15-20 лет приходилось 24,7%, среди вновь выявленных в 2014 г. – 1,2%
- Увеличилась доля людей 30-40 и 40-50 лет (рискованное поведение, выявление ВИЧ на поздних стадиях)

Этапы основных открытий по проблеме ВИЧ/СПИДа

- 1981 г. Описаны клинические проявления «нового заболевания»: пневмоцистная пневмония, саркома Капоши,
- 1982 г. Основное патогенетическое звено: дефицит CD4 лимфоцитов
- 1983 г. L. Montagnier – LAV – лентивирус
- 1983 г. R. Gallo – HTLV-III – онковирус, связь со СПИДом
- 1984 г. – разработка тест систем для ИФА

ВИЧ – инфекция прогрессирует в СПИД

- 1986 г. – в качестве препарата для этиотропной терапии ВИЧ/СПИД применен Азидотимидин (AZT)

Впервые выделен в 1983 г. группой профессора **Montaner L.** из лимфоузла больного СПИДом в Парижском институте Пастера. В том же году группа профессора **Gallo R.** выделила идентичный вирус из лимфоцитов периферической крови больных СПИДом. В 1987 г. ВОЗ приняла решение об их едином названии – «вирус иммунодефицита человека» - ВИЧ.

*ВИЧ – представитель
ретровирусов*

Сем. Retroviridae, подсем. Lentiviridae

Human T-leukemia/lymphoma - HTLV

1. HTLV-I (возбудитель Т-клеточной лимфомы),
2. HTLV-II (обнаруживается при хронических лимфолейкозах)
3. Вирус иммунодефицита человека –ВИЧ (HIV).

Происхождение вируса

- Видимо HIV произошёл от SIV (вирус иммунодефицита обезьян) в Центральной Африке.
- В России первый больной выявлен в 1987 г.
- Без лечения средняя продолжительность жизни после заражения составляет 12 лет.

Разновидности ВИЧ

- ВИЧ-1 - открыт в 1983 году, наиболее распространенная форма. Вызвал пандемию.
- ВИЧ-2 - идентифицирован в 1986 году. По изучен в значительно меньшей степени. Отличается от ВИЧ-1 структурой генома, менее патогенен. В Западной Африке.
- ВИЧ-3 - редкая разновидность (1988). Значительные отличия в структуре генома. Более распространенное наименование - ВИЧ-1 подтип О.
- ВИЧ-4 - редкая разновидность вируса (1986)

Субтипы ВИЧ-1

ВИЧ-1 в зависимости от строения фрагментов гена env имеет субтипы (клайды) А, В, С, D, Е, F, G, H, J и др., а также О (от outlier - в стороне).

Субтипы А-Н составляют группу М (major), на сегодня доминирующую на земле.

ВИЧ обладает очень высокой генетической изменчивостью.

Номенклатура ВИЧ

ВИЧ-1

ВИЧ-2

Группы

«М»
Главная

«О»
Крайние

«N»
нон-М,
нон-О

A

B

C

D

E

F

G

Субтипы

A

B

C

D

F

G

H

J

K

AE

AG

AB

срх

И т.д...

Суб-субтипы

A1

A2

F1

F2

Строение вируса

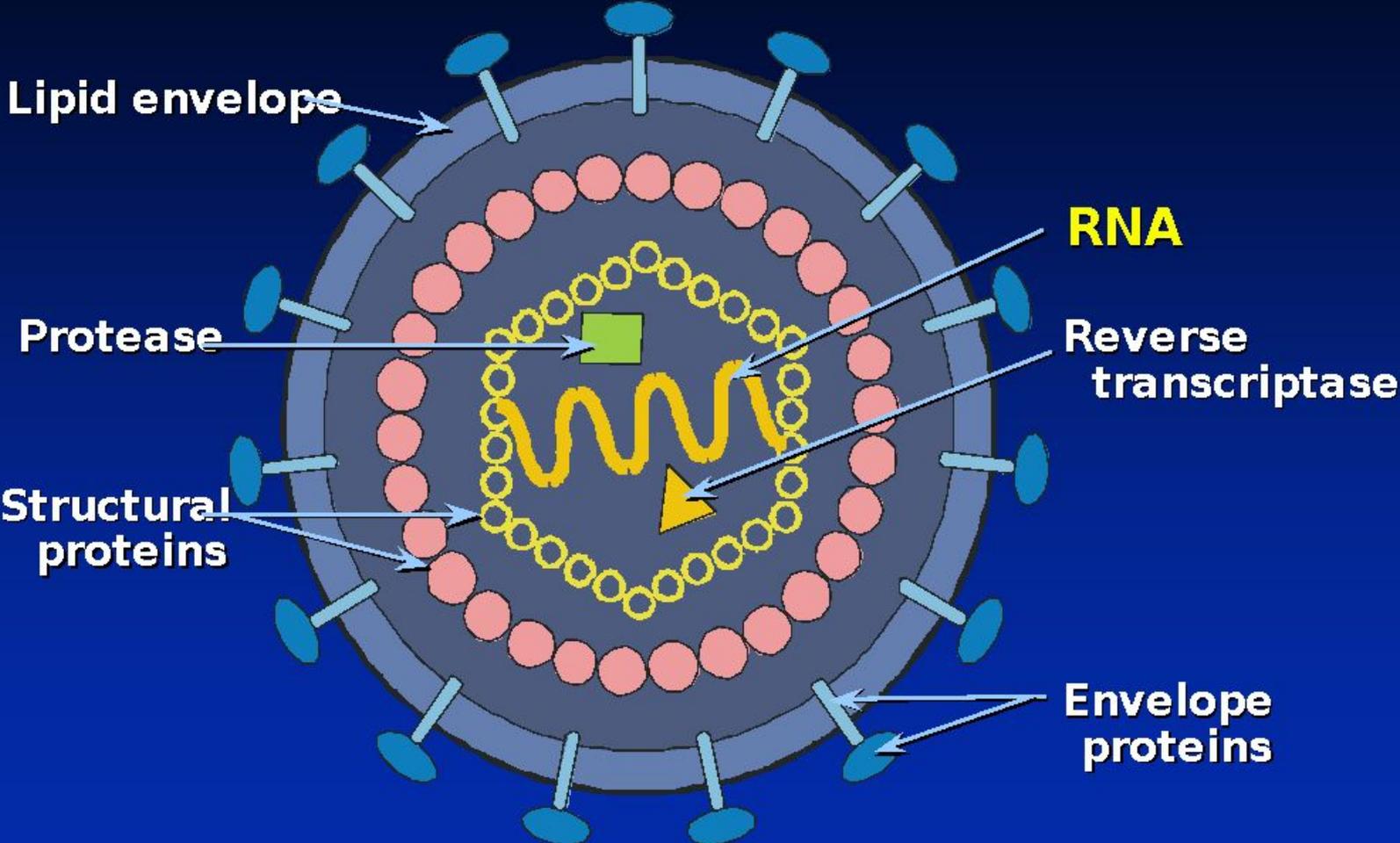
Диаметр около 100 нм, нуклеокапсид имеет сферическую форму, нуклеоид – конусовидную форму.

– *Наружная оболочка* – билипидный слой, пронизанный оболочечными белками gp41 и gp120 (glicoprotein). Они образуют 72 отростка, каждый из которых состоит из 3-х молекул gp120. Молекулы gp120 могут отрываться и с током крови поступать в ткани

Оболочка сердцевины построена из белка p24, внутри её расположен геном вируса – 2 молекулы РНК, а также белок p7 и комплекс ферментов: обратная транскриптаза, РНКаза, протеаза. Все белки определяют иммунный ответ.

Геном ВИЧ состоит из 9 генов. 3 из них структурные гены (кодируют синтез белка), характерные для всех ретровирусов, и 6 – регуляторные (контролируют синтез белка). ВИЧ-1 имеет длинные концевые повторы (**LTR**), ВИЧ-2 – дополнительный ген **x**.

HIV Structure



Фенотипы ВИЧ-изолятов

- По репликативной активности
 - rapid/high – высокоинфекционные, эффективно реплицирующиеся изоляты
 - slow/low – низкоинфекционные, слабо реплицирующиеся изоляты;
- По характеру цитопатического действия
 - низкореплицирующиеся, не способные к образованию синцития
 - высокореплицирующиеся, не образующие синцитий
 - высокореплицирующиеся, образующие синцитий.

Клетки-мишени для ВИЧ

Рецептором для ВИЧ является антиген CD4, расположенный на некоторых клетках иммунной системы

Наибольшая концентрация антигена на Т-хелперах, поэтому основными клетками, поражаемыми ВИЧ, являются Т-хелперы (CD4-лимфоциты).

Клетки–мишени ВИЧ

- **Моноциты/макрофаги**
- **Т-лимфоциты**
- **Мегакариоциты**
- **Клетки тимуса**
- **Эозинофилы**
- **Эпителиальные клетки кишечника**
- **Дендритные клетки**
- **Клетки ЦНС: нейроны, микроглия, астроциты**
- **Клетки крови, лимфоузлов, селезёнки, кожи, лёгких, нервной системы, имеющие CD4-рецепторы.**
- **Ретикулярные клетки, кл. Лангерганса.**

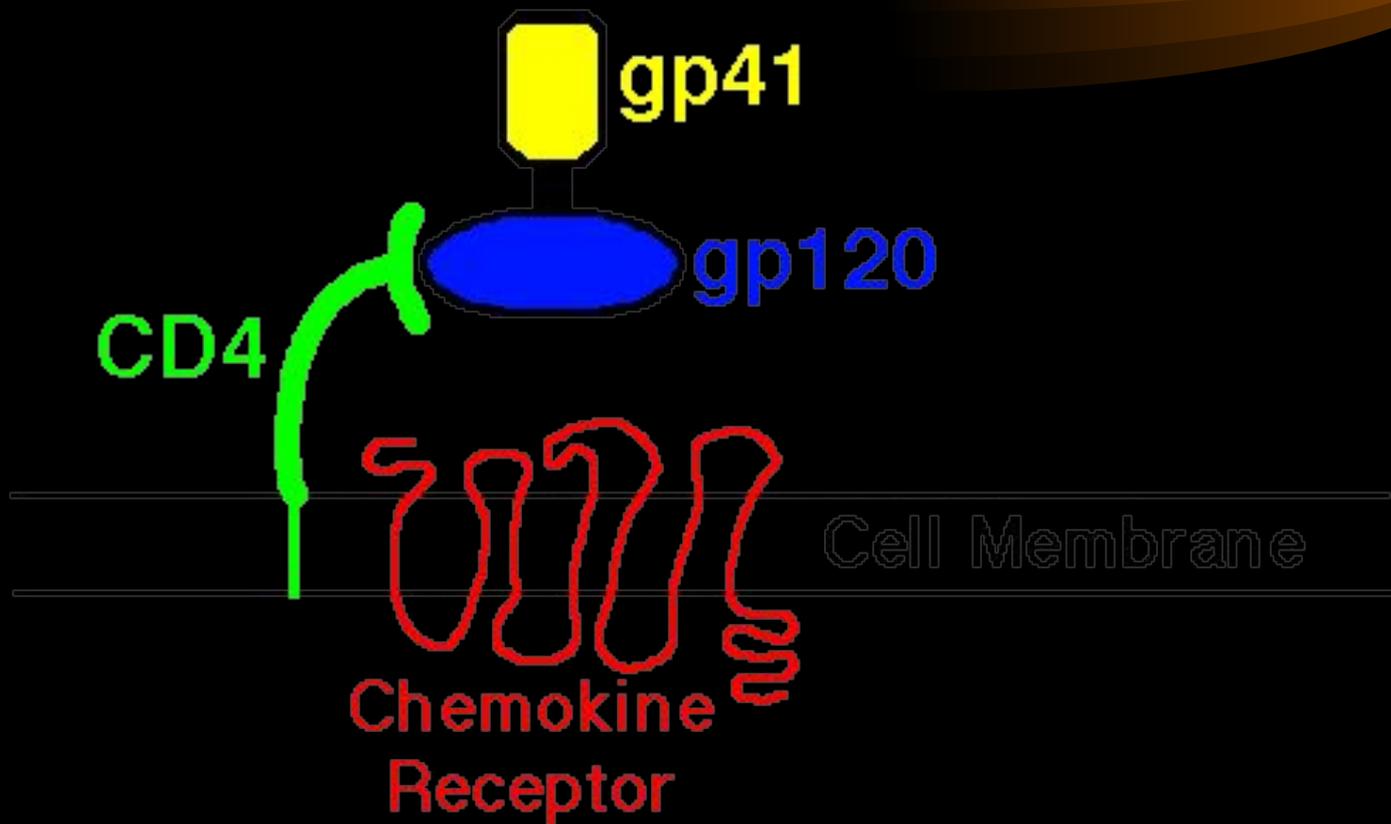
Рецепторы для ВИЧ

- **CD4 (cluster of differentiation)**
Гликопротеид (55 000 КД) имеет гомологию с gp120, что и определяет тропность ВИЧ.
- Фиксация вируса через gp120 ВИЧ-1 (или gp105 при ВИЧ-2) с рецептором CD4 блокирует функции клетки-хозяина.
- **Корецепторы** – хемокины (полипептиды, вызывающие движение клеток в определённом направлении).

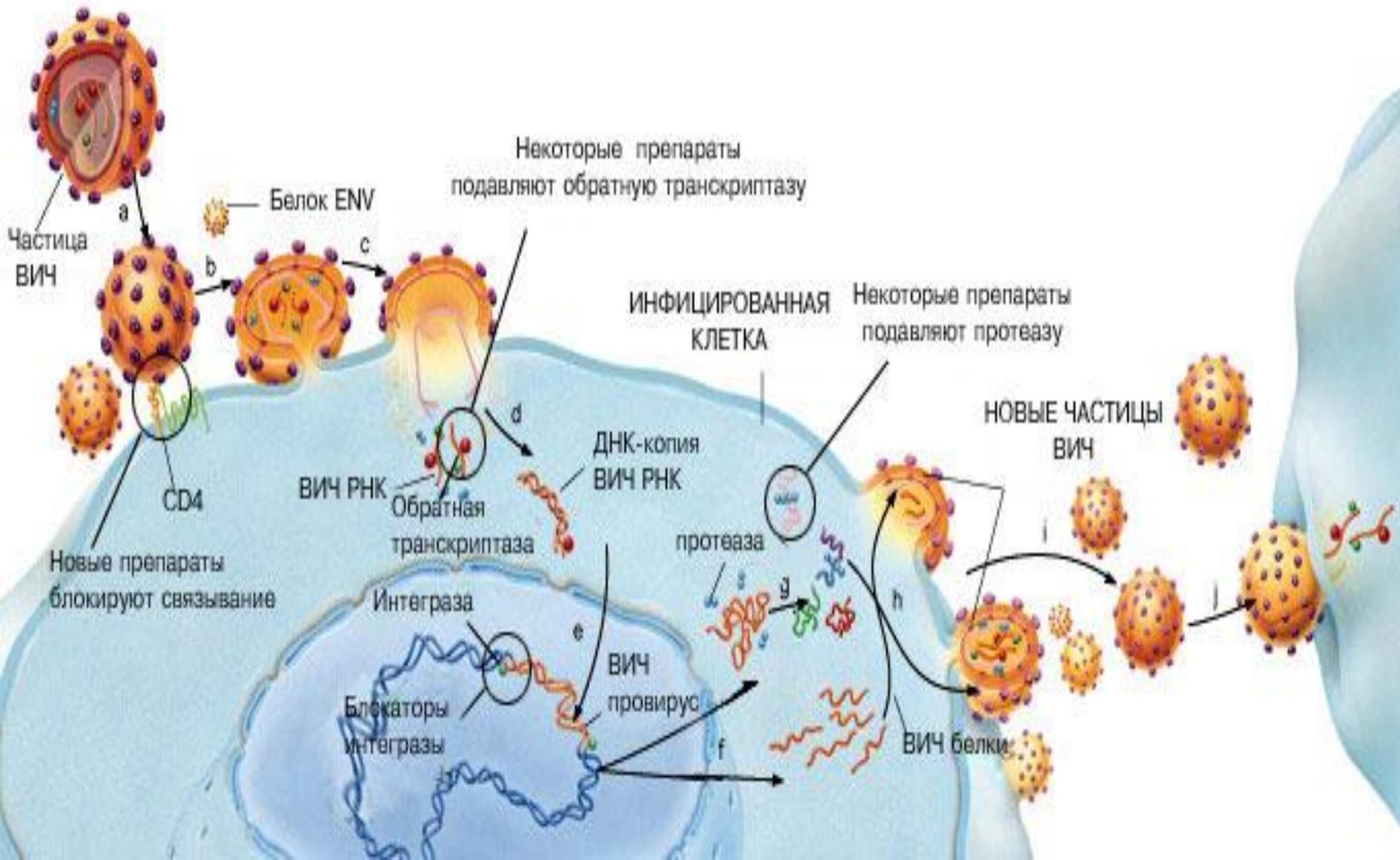
Жизненный цикл ВИЧ

1. Адсорбция вируса (gp120, gp105).
2. Проникновение – слияние капсида с мембраной клетки при помощи gp41.
3. Обратная транскрипция – образование ДНК, встраивающейся в хромосому.
4. После латентной фазы активация провируса и транскрипция белков вируса. Латентная фаза может длиться от 2 до 11 лет.
5. Формирование вирионов, освобождение их из клетки (гибель клетки).

Рецепторы для ВИЧ



Жизненный цикл ВИЧ



Сроки появления антител

- Антитела к ВИЧ появляются у 90-95% зараженных в течение 3-х месяцев после заражения
- 5-9% - через 6 месяцев
- 0,5 -1% - в более поздние сроки
- Наиболее ранний срок обнаружения антител - 2 недели

(По данным Покровский В.В с соавт.)

Эпидемиология ВИЧ-инфекции

- Факторы риска:

- гемоконтактные наркотики- нестерильные инструменты (около 60%);

- половые контакты – гетеросексуальные (около 40%), гомосексуальные (1,3%)

В 2014 г. впервые выявлено 14 детей, зараженных при грудном вскармливании

Пути передачи

- 1. Половой* (гетеро- и гомосексуальный).
- 2. Парентеральный* (с кровью и её препаратами, ранение медперсонала, гемоконтактные наркоманы).
- 3. Вертикальный* (внутриутробный, во время родов, при кормлении грудным молоком).

КЛИНИКА



Клиника болезни обусловлена самим вирусом иммунодефицита человека, но еще в большей степени – супер-(ко)-инфекциями, наслаивающимися или реактивирующимися на фоне вторичного иммунодефицита. Клиника имеет фазное течение.

Российская классификация ВИЧ-инфекции *

1. СТАДИЯ ИНКУБАЦИИ

Длительность от 2-3 недель до
нескольких лет. Клинические
проявления отсутствуют. АТ не
выявляются, возможно выявление
вируса при помощи ПЦР

2. СТАДИЯ ПЕРВИЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ:

А. Бессимптомная

Б. Острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний

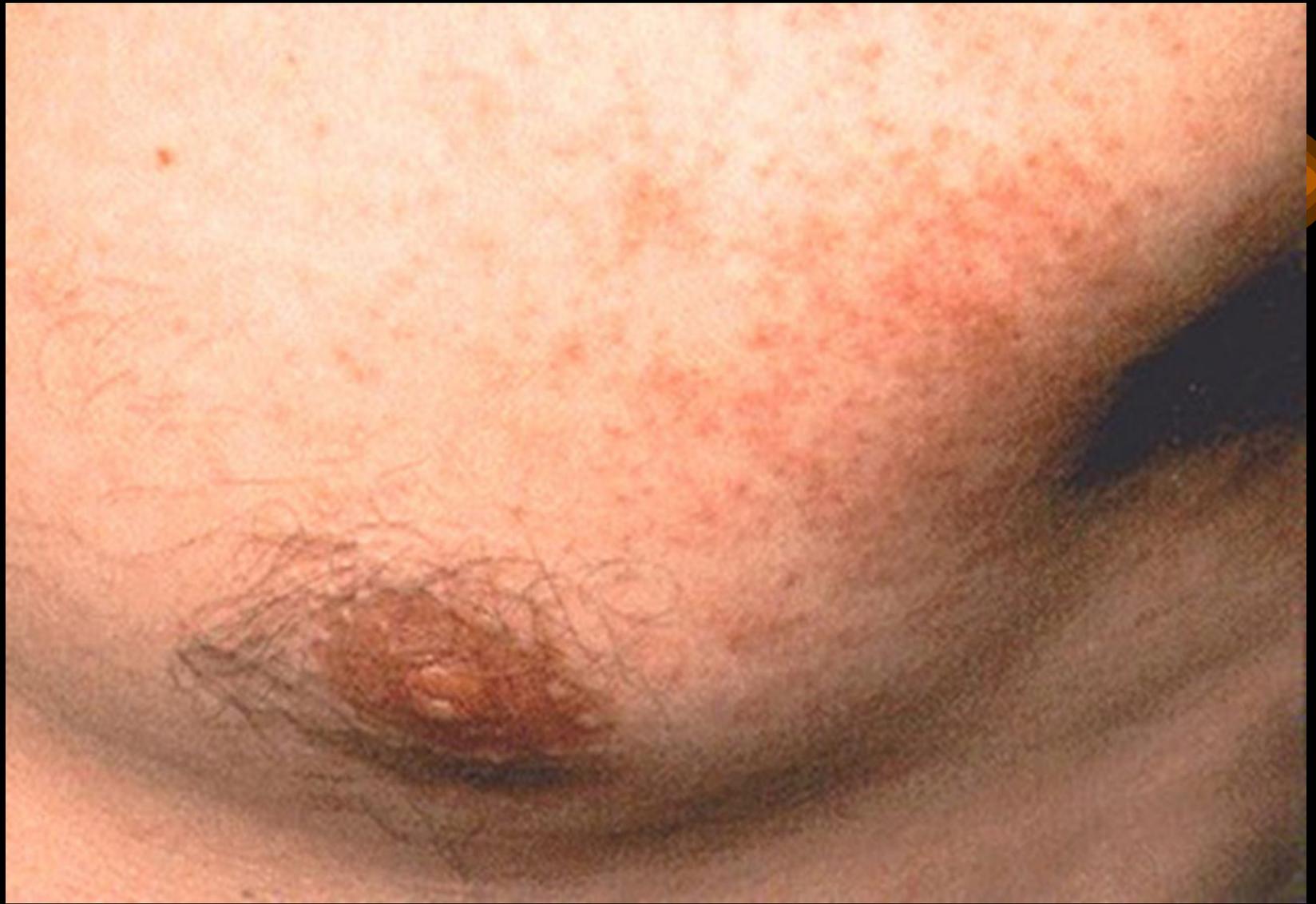
В. Острая инфекция с вторичными заболеваниями

Клиника простудного заболевания, может быть сыпь на коже, миалгия, артралгия, немотивированная утомляемость, лимфаденопатия.

В крови лимфопения, но кол-во CD4 превышает 500 в 1 мкл. Могут обнаруживаться АТ.

Длительность от нескольких дней до 2 месяцев, болезнь переходит в бессимптомную фазу.

3. СУБКЛИНИЧЕСКАЯ (ЛАТЕНТНАЯ) СТАДИЯ



4. СТАДИЯ ВТОРИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

4А. Потеря массы тела менее 10%, грибковые, вирусные, бактериальные поражения кожи и слизистых, повторные фарингиты, синуситы, опоясывающий лишай.

ФАЗЫ:

- Прогрессирование (на фоне отсутствия противоретровирусной терапии)
- Ремиссия (спонтанная, на фоне ретровирусной терапии)

- 4Б – Потеря веса более 10%, необъяснимая диарея или лихорадка более одного месяца, туберкулез, волосистая лейкоплакия, стойкие или повторные вирусные, бактериальные, грибковые, протозойные поражения внутренних органов, опоясывающий лишай, локализованная саркома Кароши.

- Фазы:

- Прогрессирование

- Ремиссия

4В. Кахексия. Генерализованные вирусные, бактери-альные, микобактериальные, грибковые, прото-зоиные, паразитарные заболевания, в том числе: кандидоз пищевода, бронхов, трахеи, легких; пневмоцистная пневмония; саркома Кпоши; поражения центральной нервной системы различной этиологии.

Фазы:

Прогрессирование

Ремиссия (спонтанная, на фоне противовирусной терапии, на фоне отсутствия противовирусной терапии)

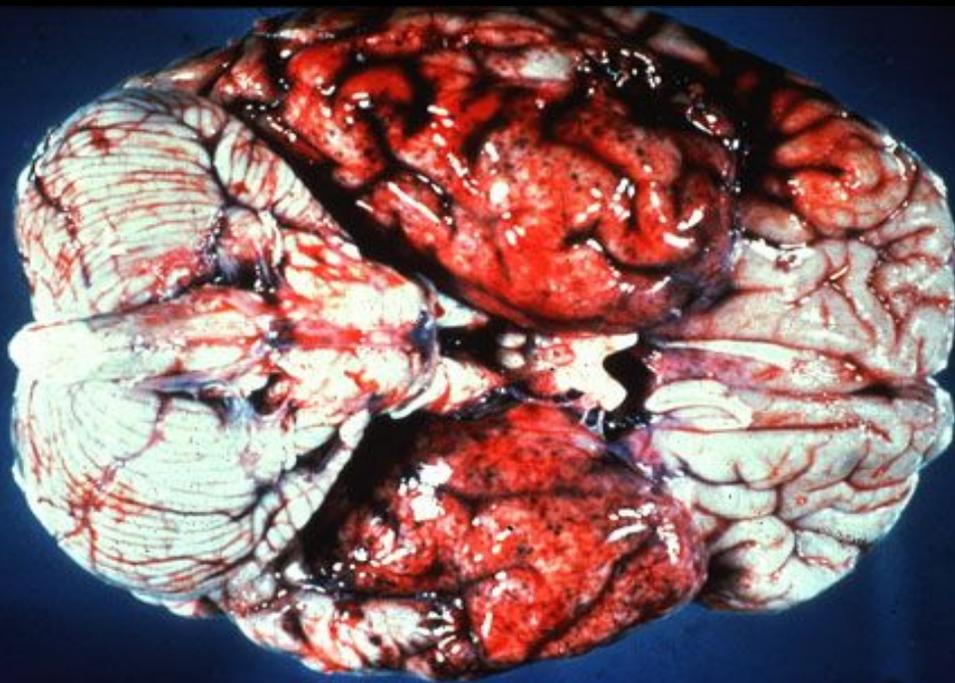
*СПИД-маркерные инфекции.
Волосатая лейкоплакия*



Герпетическое поражение глаз



Герпетический энцефалит



Опоясывающий герпес



Врожденная CMV-инфекция



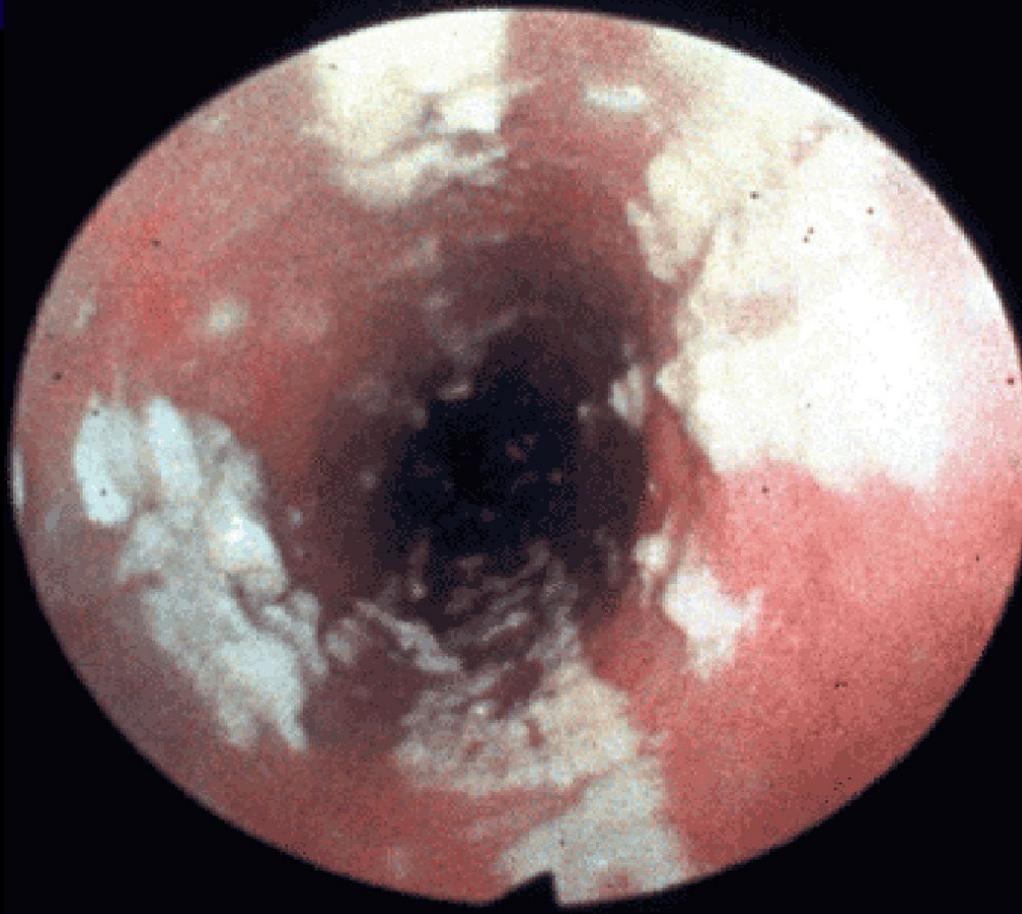
Папилломавирусная инфекция



*Моллюск контагиозный –
поксвирусное заболевание*



Кандидозный эзофагит



Кандидоз кожи



Кандидоз ногтей (паронихии)



Гистоплазмоз кожи



Аспергиллез кожи

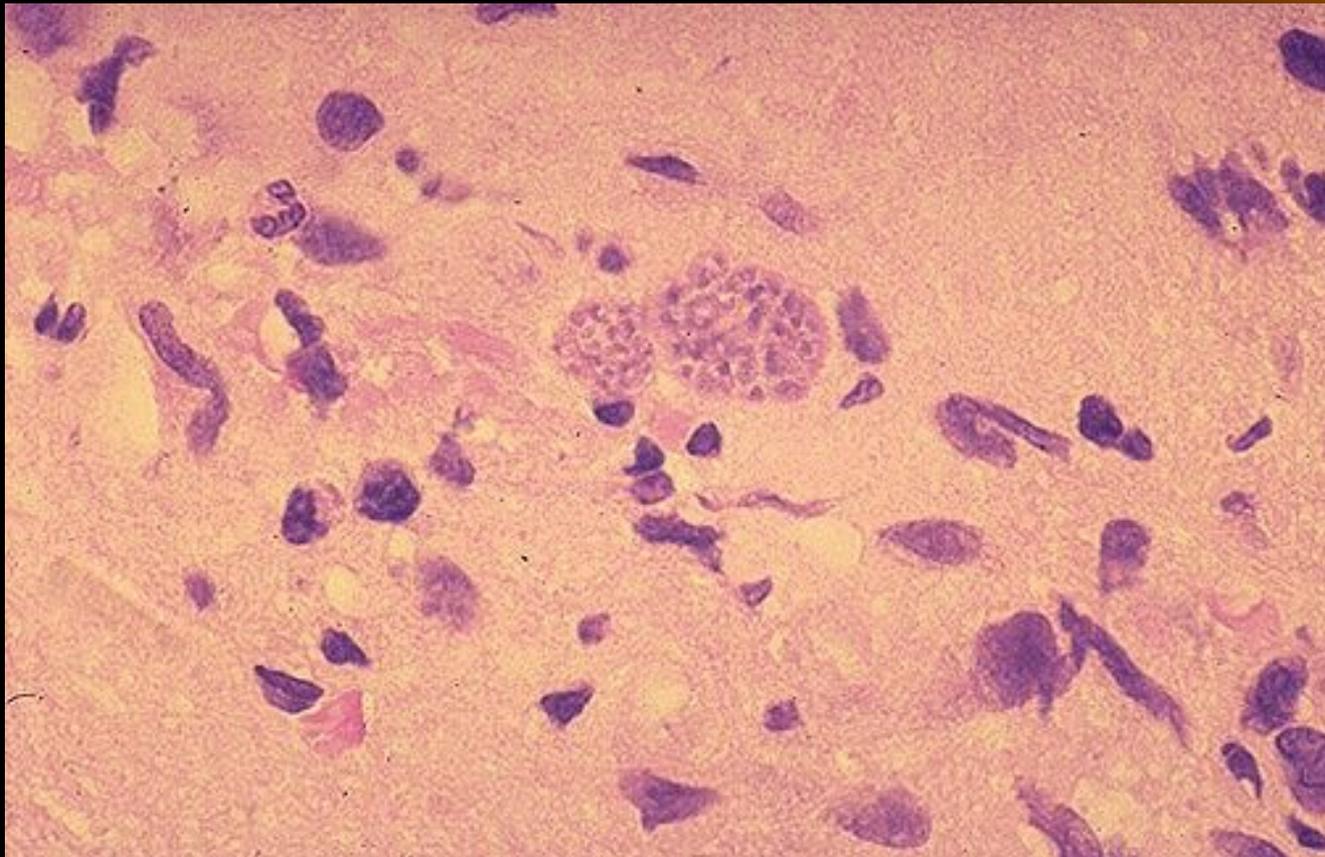
Medscape®

www.medscape.com

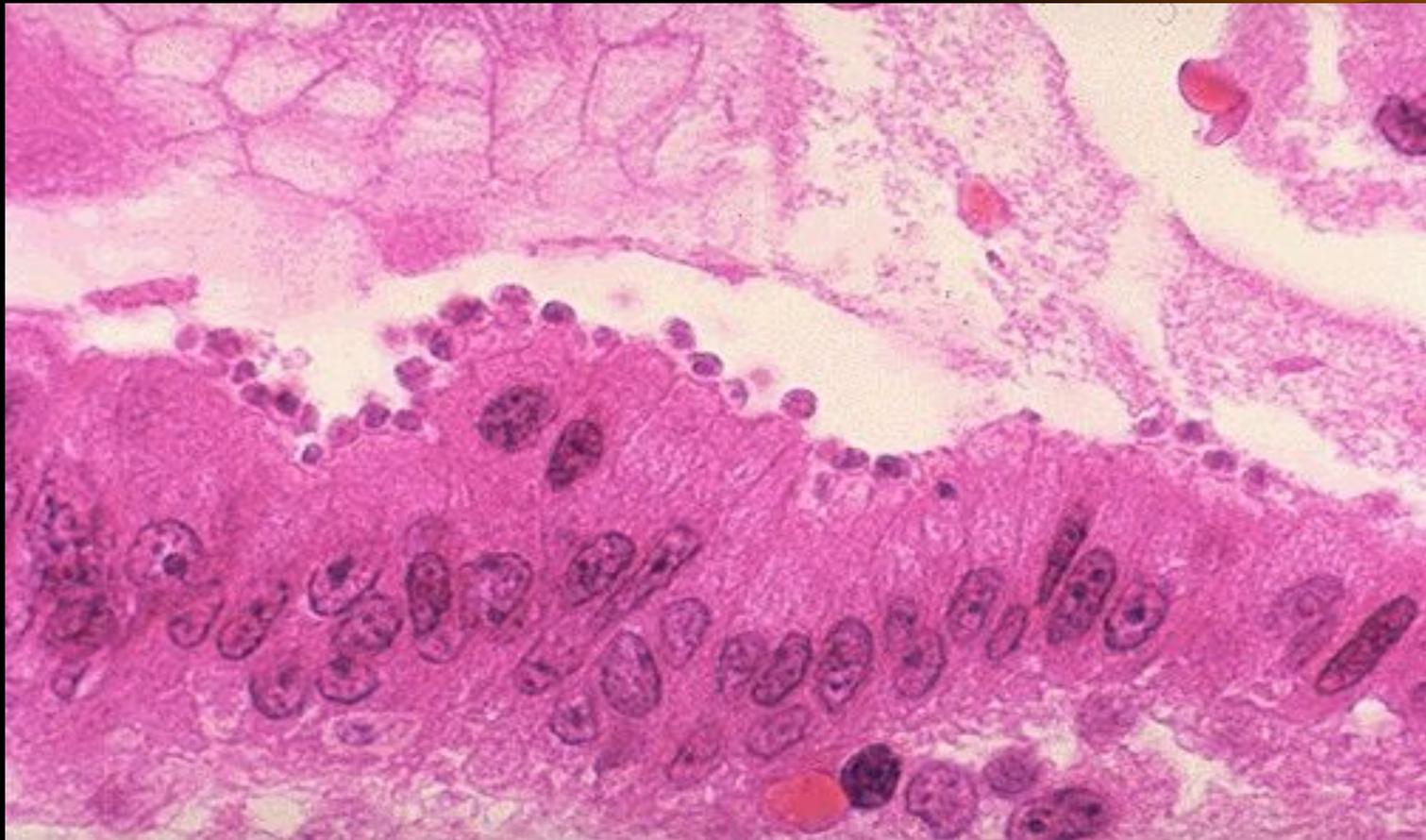


Source: Infect Med © 2004 Cliggott Publishing, Division of SCP Communications

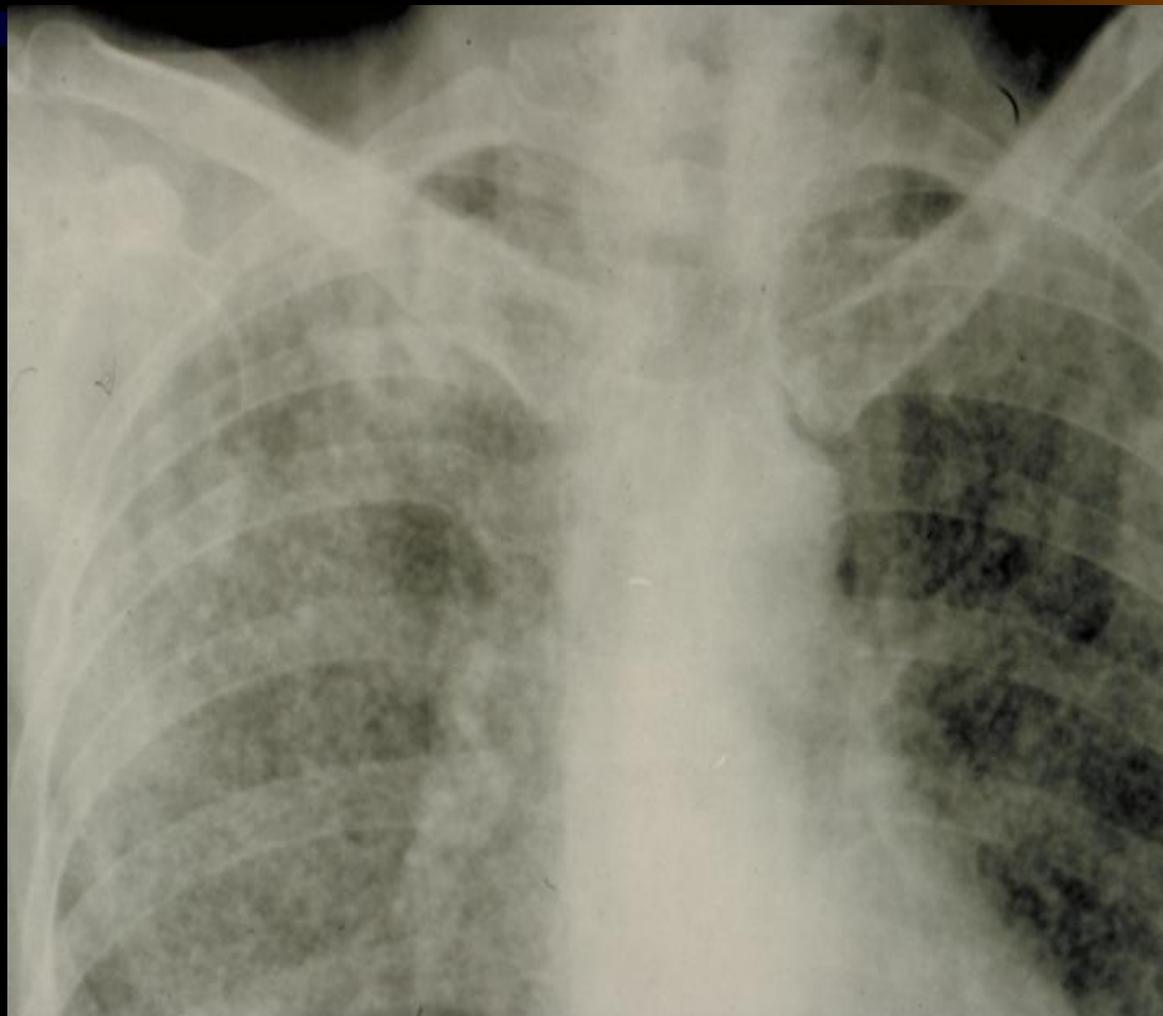
Токсоплазмоз печени



*Криптоспоридии, очерчивающие
поверхность эпителия тонкой кишки*



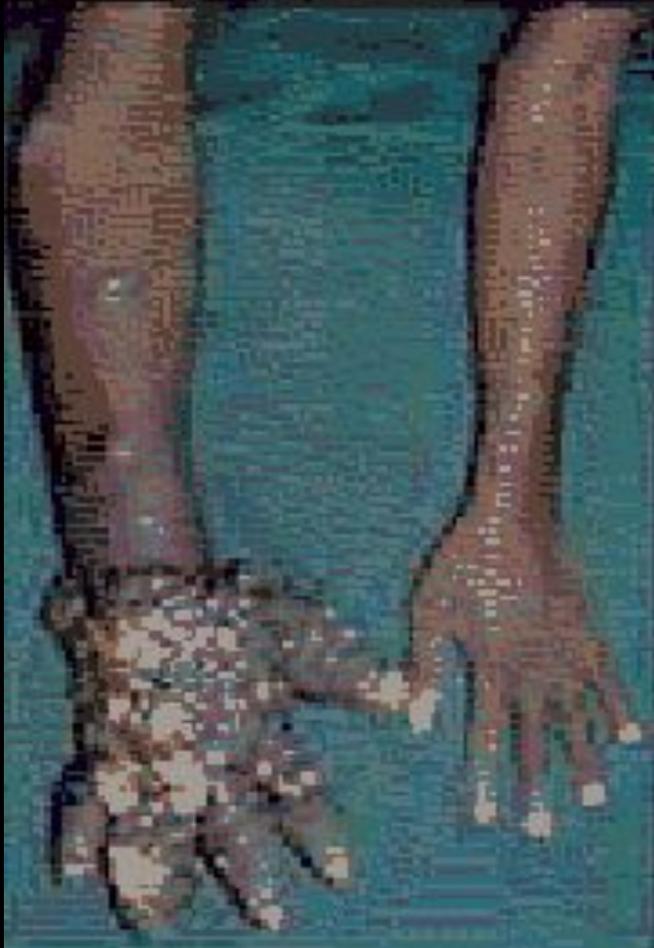
Милиарный туберкулез



*Туберкулез, подмышечный
лимфатический узел*



Эндемическая и эпидемическая саркома Капоши



Лимфома Беркитта



Папилломавирусная инфекция



Вестинг-синдром



5 стадия. Терминальная

- Максимальное развёртывание клиники, кахексия, лихорадка, интоксикация, деменция. Нарастает вирусемия, содержание лимфоцитов достигает критических величин. Больной погибает.

Определение уровня антител используется при:

- Увеличении лимфатических узлов более двух областей.
- Уменьшении количества лейкоцитов с лимфоцитами.
- Ночной потливости.
- Резком похудании неясной причины.
- Диарее более трех недель неясной причины.
- Лихорадке неясной причины.
- Планировании беременности.
- Предоперационной подготовке, госпитализации.
- Выявлении следующих инфекций или их сочетаний:
туберкулез, манифестный токсоплазмоз, часто рецидивирующая герпесвирусная инфекция, кандидоз внутренних органов, пневмоцистой пневмонии.
- Саркоме Капоши в молодом возрасте.
- Случайных половых контактах.

Современные методы диагностики

1. **Определение антител**
 - диагностика ВИЧ-инфекции
2. **CD4-клетки**
 - оценка стадии болезни и начала АРВТ
3. **Уровень ВИЧ РНК (вирусная нагрузка)**
4. **Маркеры супер- (ко)-инфекций**
 - выявление вторичных заболеваний

Этапы диагностики

1-й этап - скрининговые исследования (ИФА)

2-й этап - референтное исследование (ИФА)

3-й этап - экспертное исследование (иммунный блот, ПЦР, ИФА, ДНК-зонды, РИП, определение активности обратной транскриптазы, культивирование вируса)

Схема, рекомендуемая МЗ

- Тритерапия:
 1. Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
 2. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
 3. Ингибиторы протеазы

Фосфазид+Динанозин+Невирапин

Специфическая профилактика

1. Вакцина на основе ослабленных вирусов
2. Вакцина из убитых вирусов
3. Рекомбинантные вирусные вакцины
4. Компонентные вакцины – из изолированного gp120