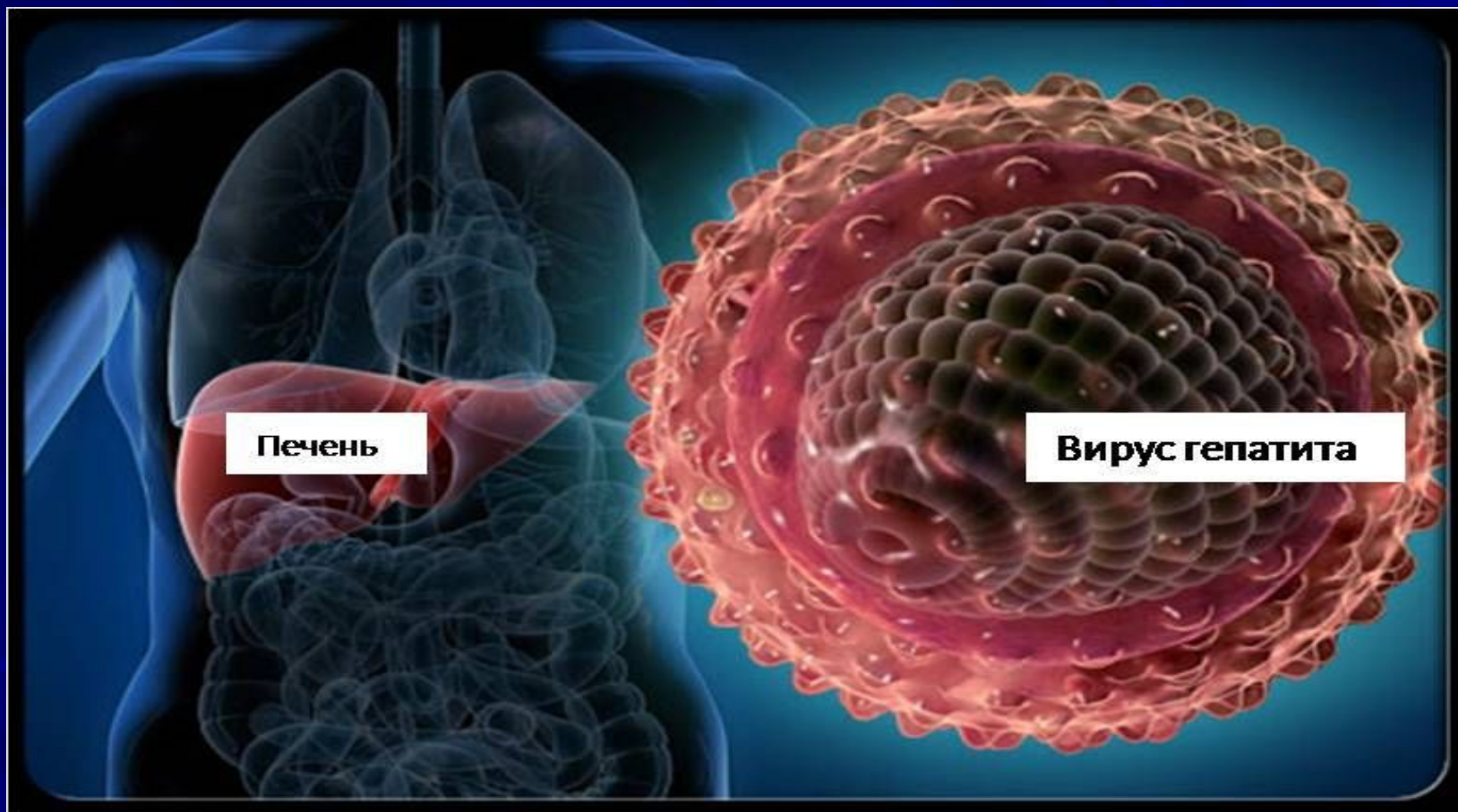


# Возбудители вирусных гепатитов



# 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

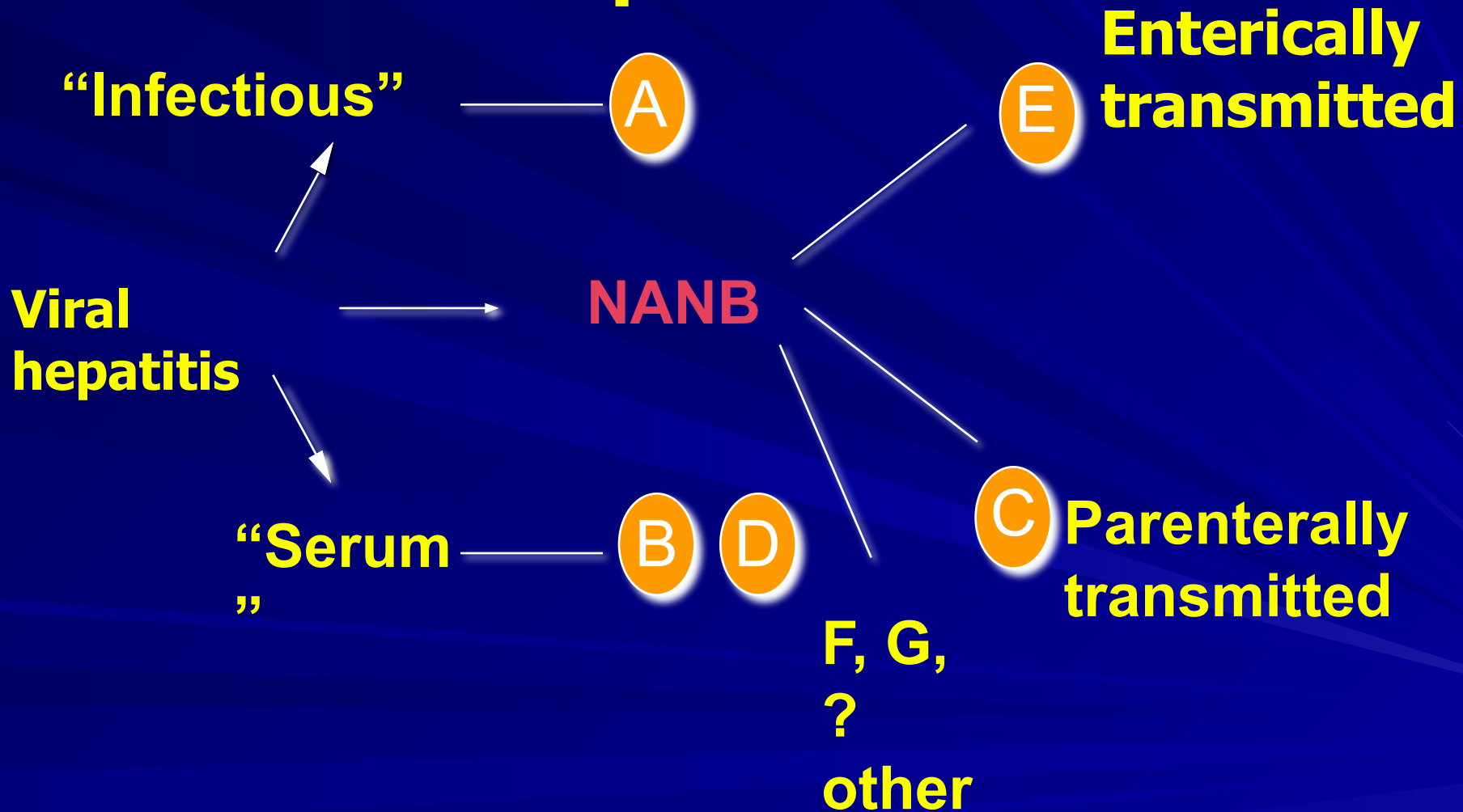
# В мире умерло от инфекций (млн. чел.)

<b>ОРВИ</b>	<b>4,5</b>
<b>Туберкулез</b>	<b>3,1</b>
<b>ВИЧ/СПИД</b>	<b>3,0</b>
<b>Малярия</b>	<b>2,2</b>
<b>Вирусный гепатит</b>	<b>1,1</b>

# 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

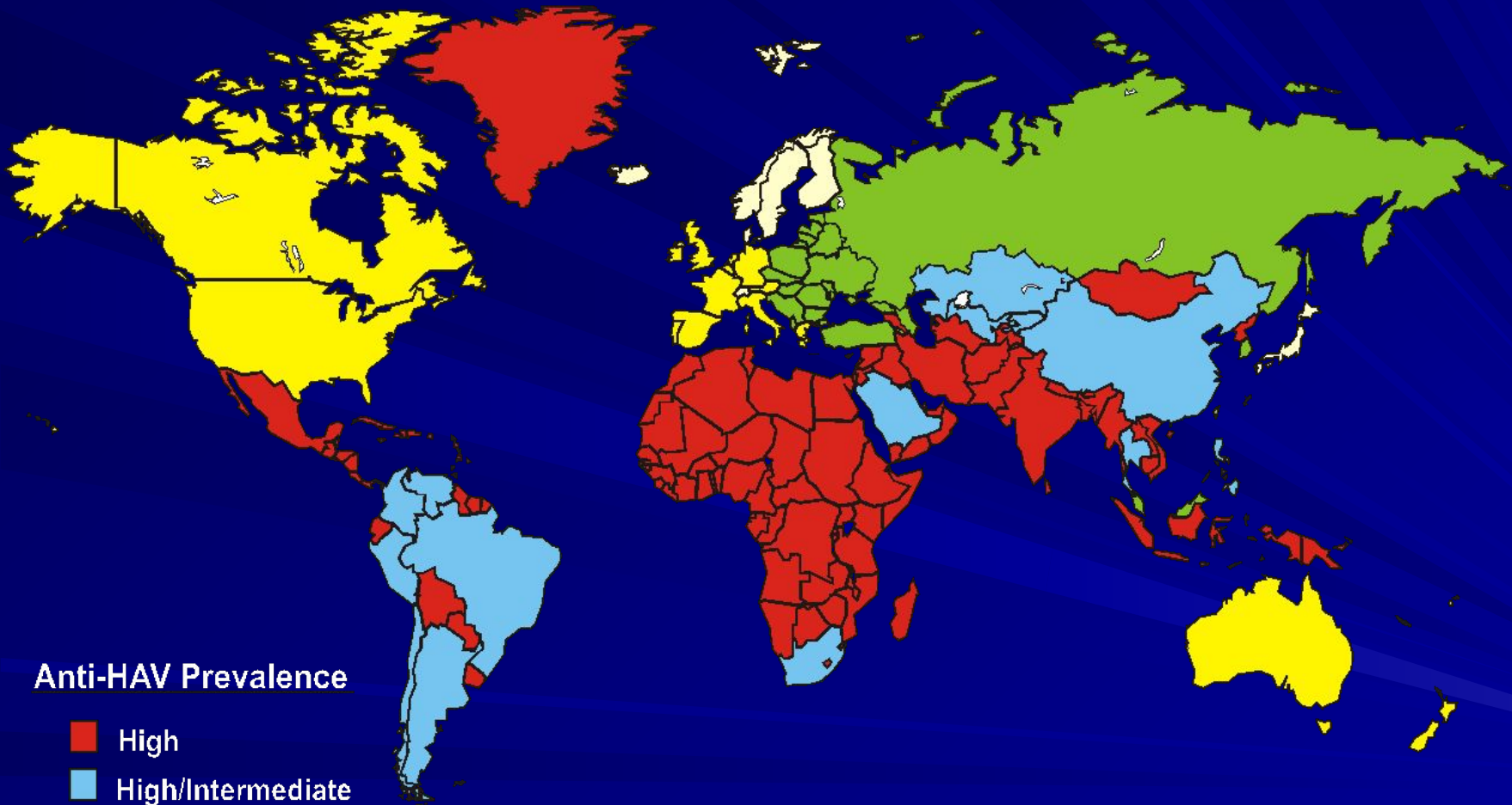


***Вирус гепатита А***  
***(Hepatitis A virus - HAV)***  
***Сем. Picornaviridae,***  
***род Enterovirus,***





# GEOGRAPHIC DISTRIBUTION OF HEPATITIS A VIRUS INFECTION



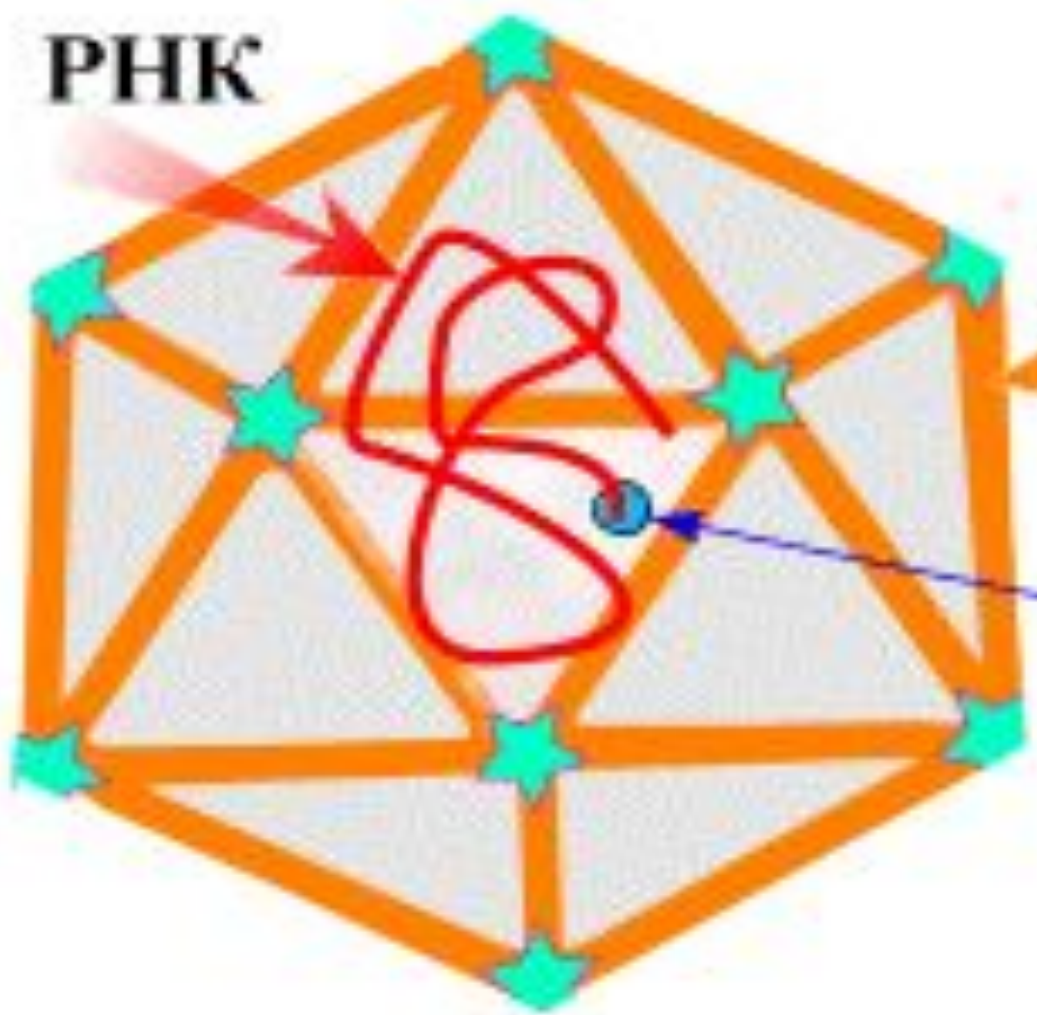
## Anti-HAV Prevalence

- 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.**



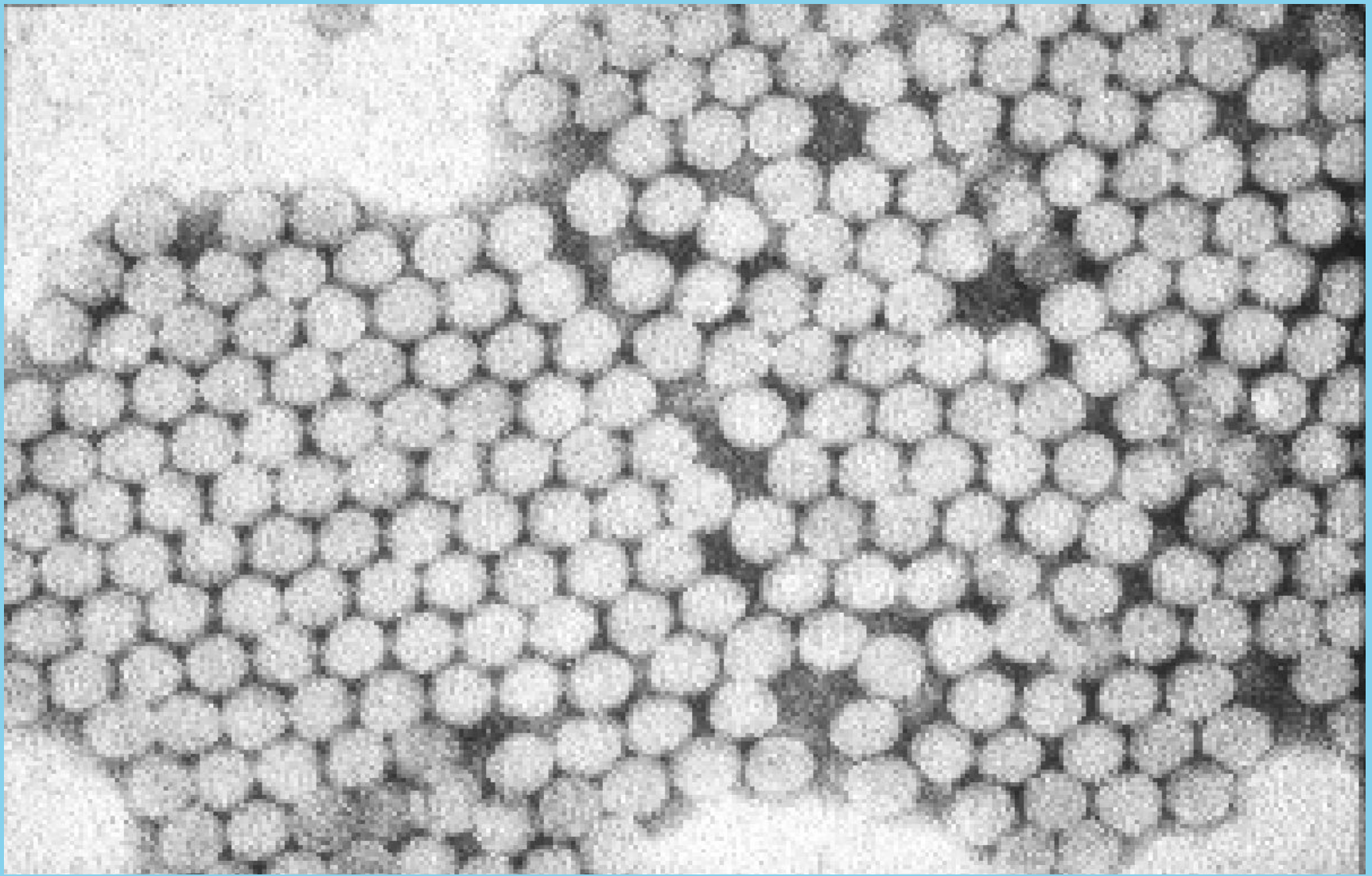
**РНК**



**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**.



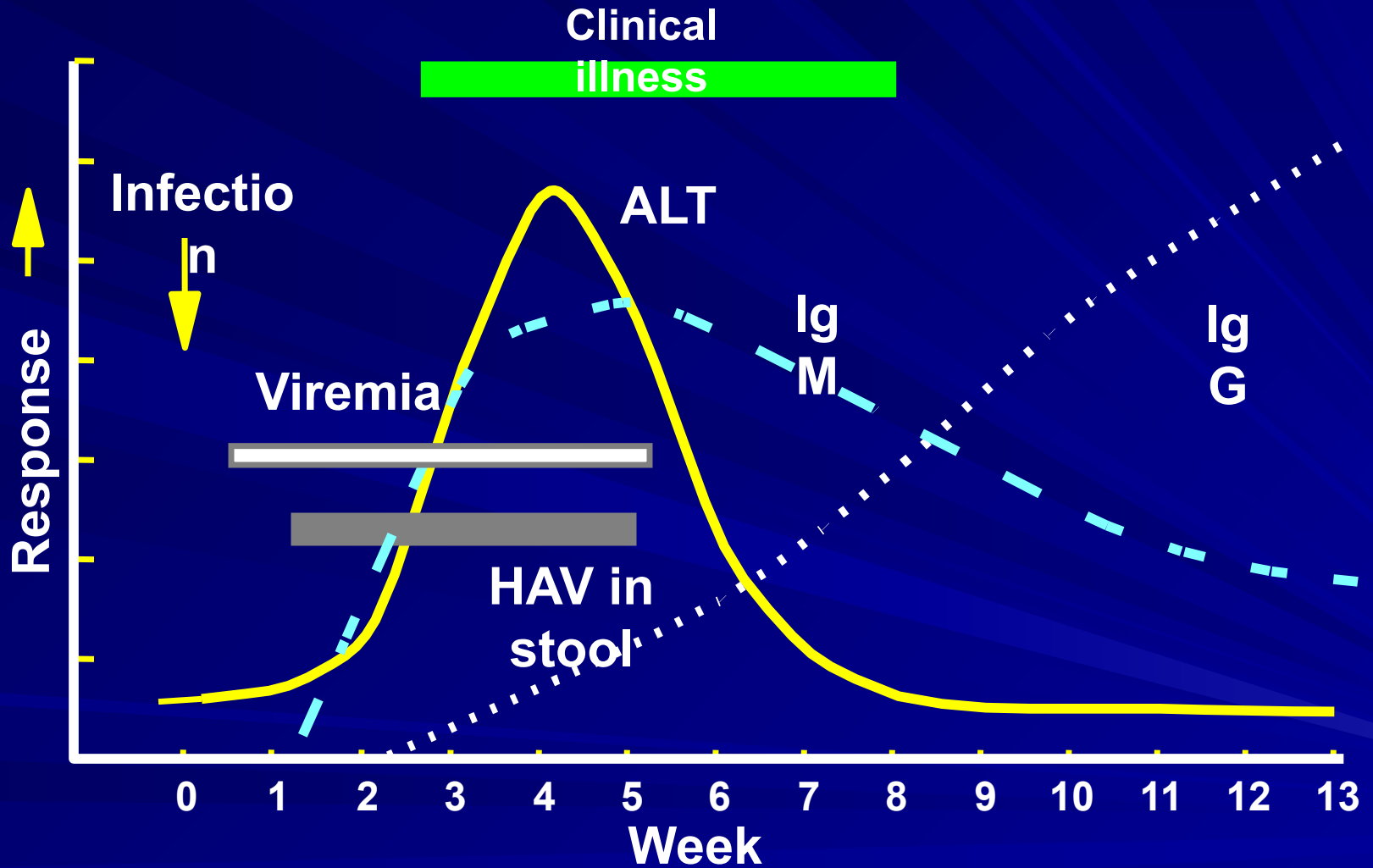
# Иммунные механизмы

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

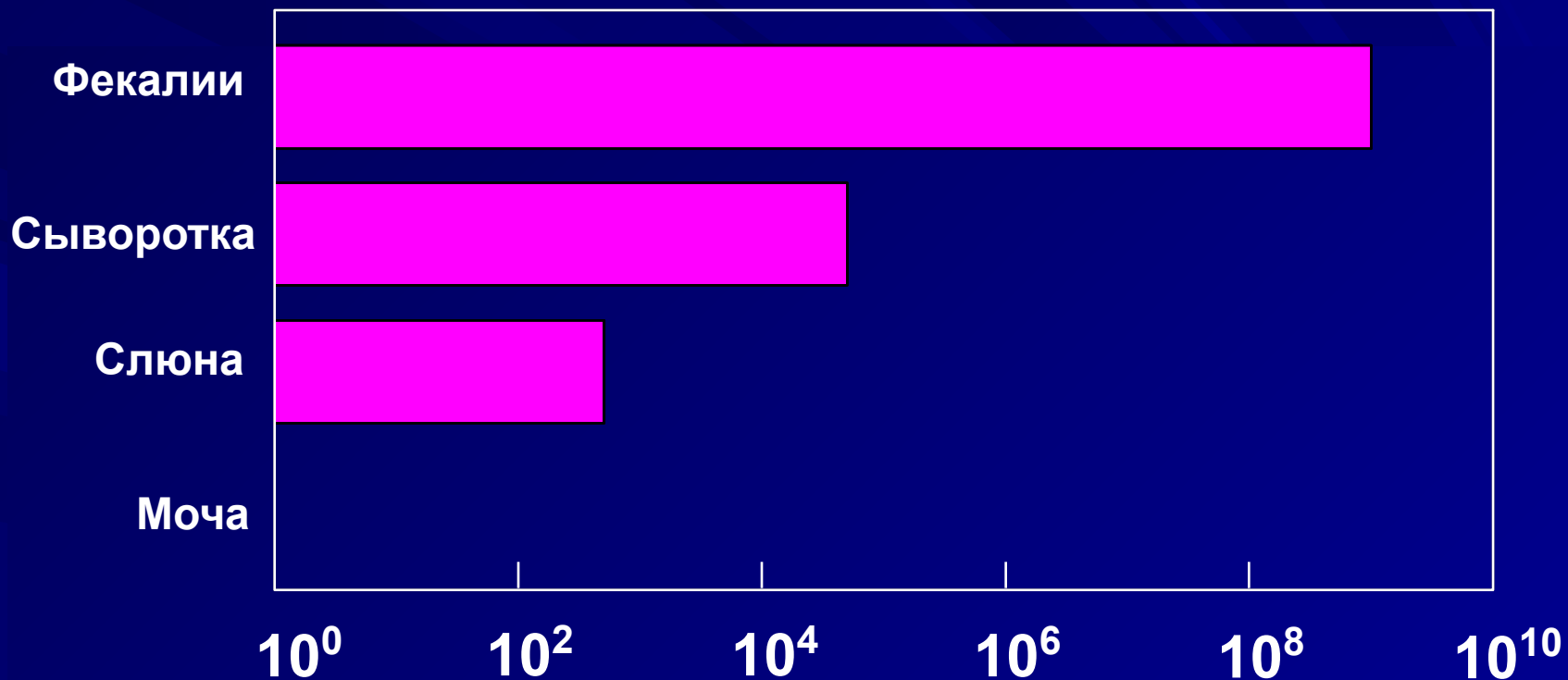
# Стадии гепатита А

- 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 aminотрансфераз 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.

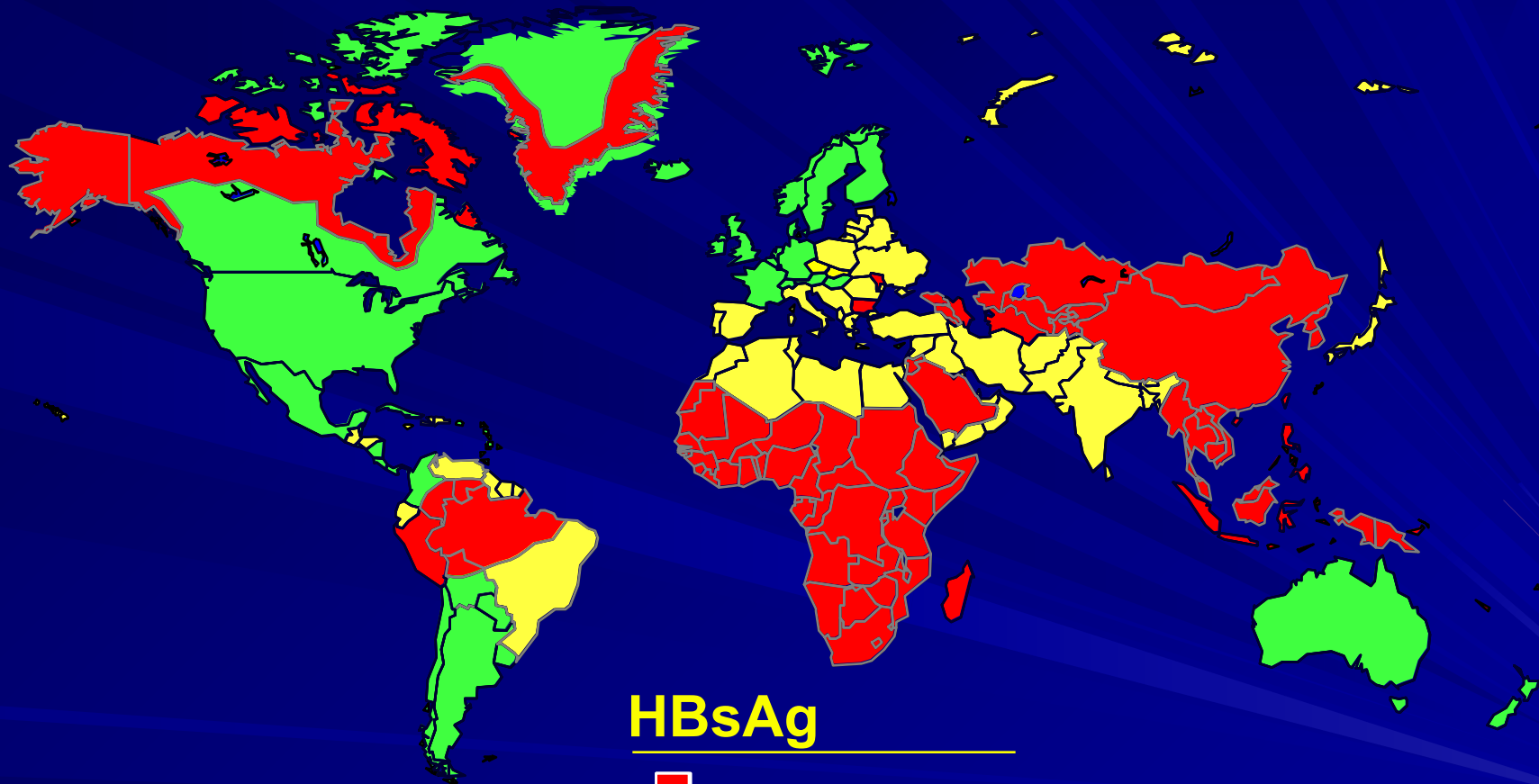


# Специфические препараты для лечения и профилактики

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

- $\geq 8\%$  - 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

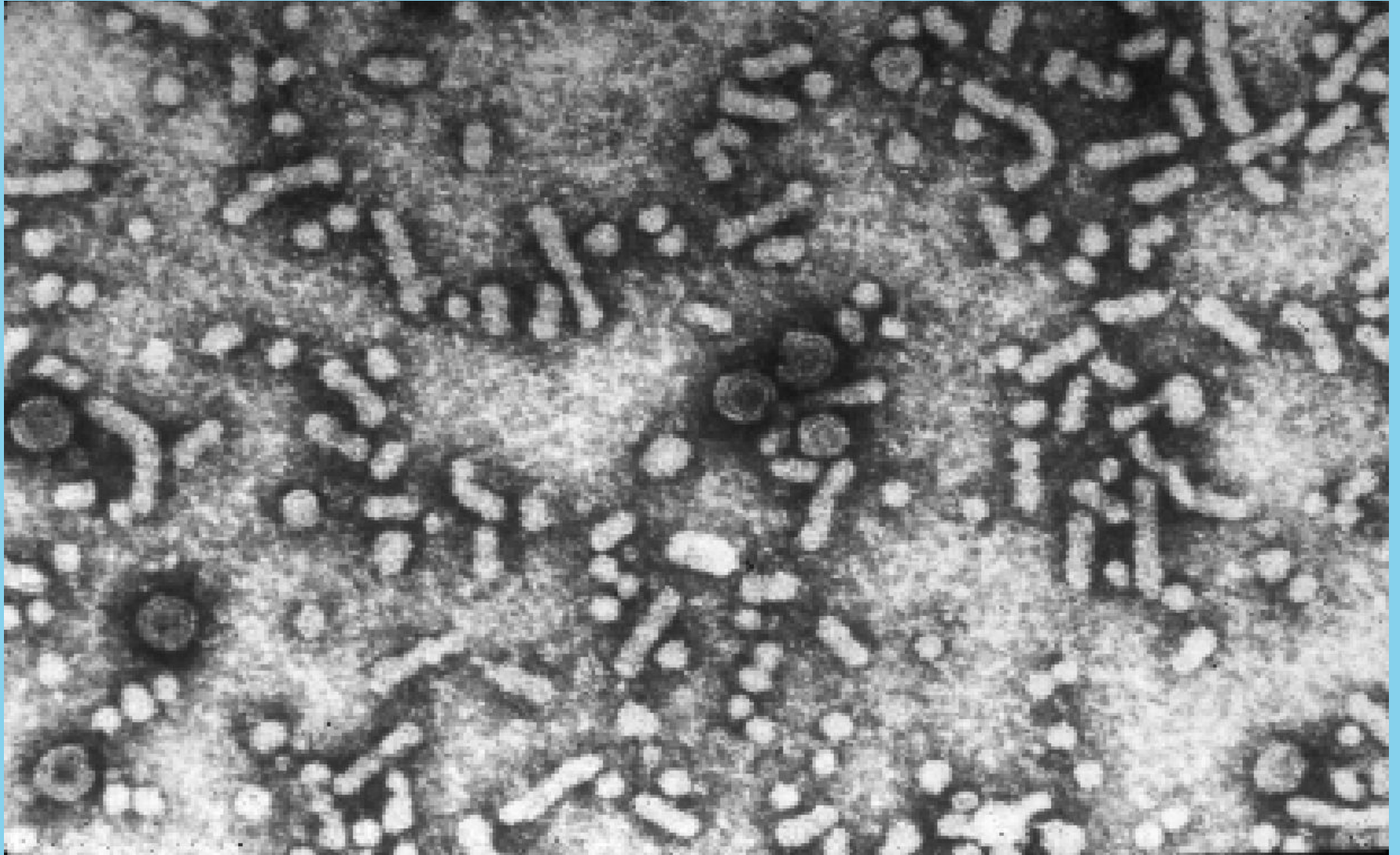
Геном	Размер вириона	Механизм заражения	Диагностические маркеры
двойная нить ДНК (дефектная)	42 нм	Парентеральный	HBsAg HBeAg, HBV ДНК  анти-HBc IgM анти- HBc IgG анти-HBe Ig

# 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.

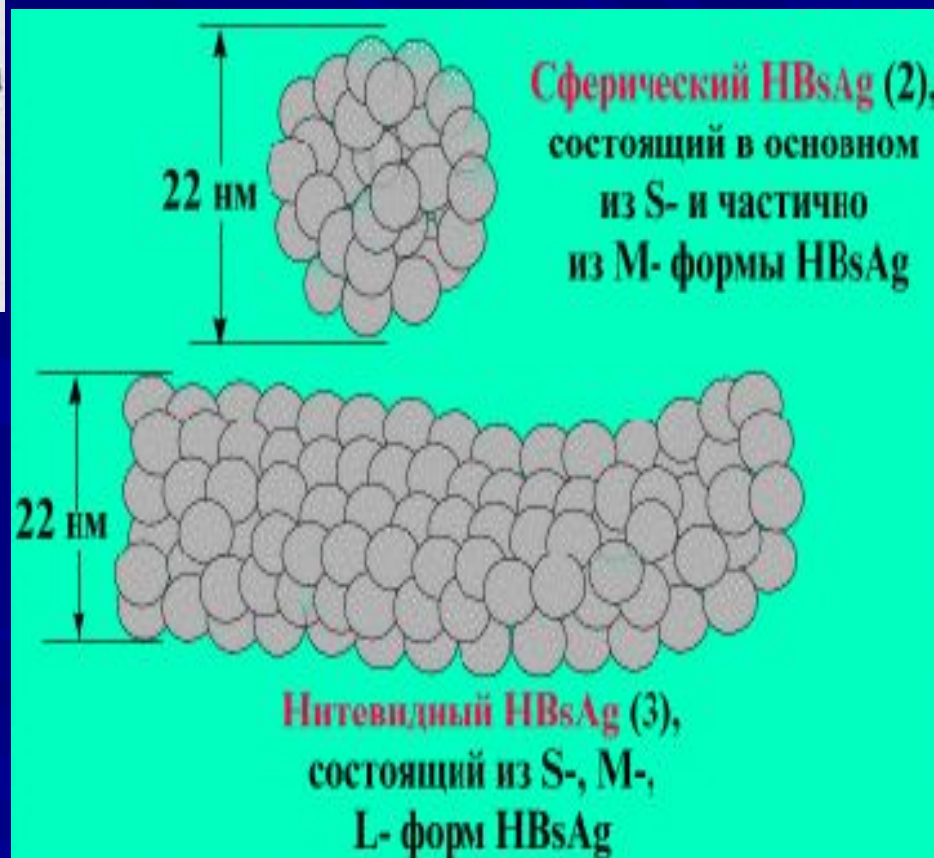
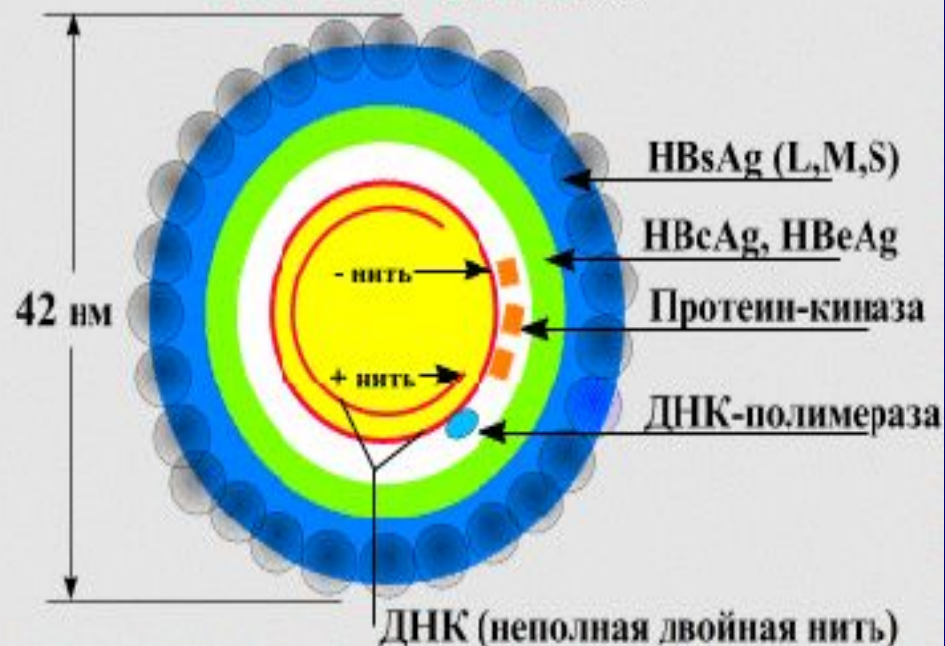
Имеет 2 полипептидных фрагмента:

S1 обладает выраженными иммуногенным свойством

S2 – полиглобулиновый рецептор, обуславливающий адсорбцию на гепатоцитах.

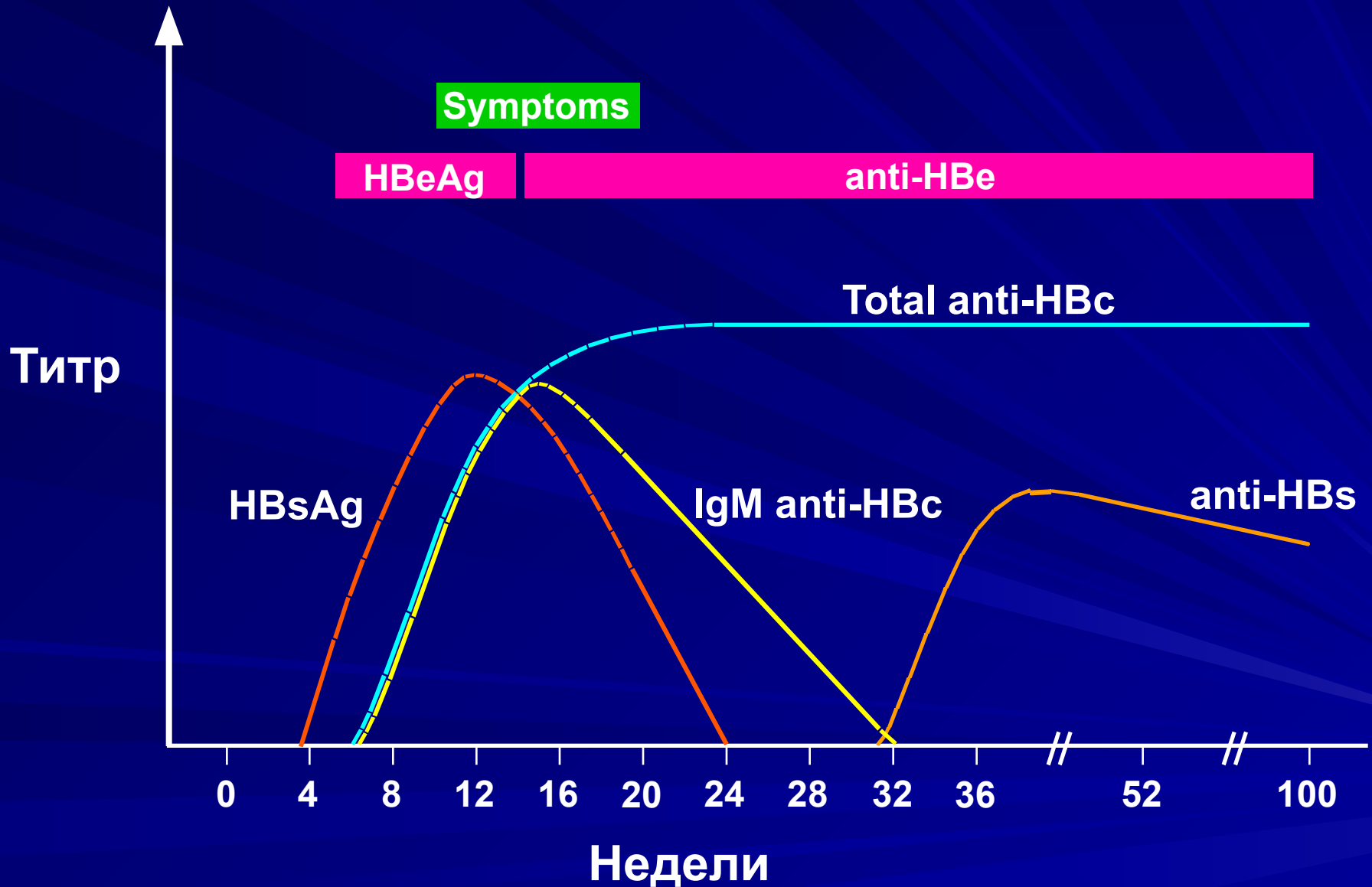
2. **HBc (cor) - антиген** – только в сердцевине частиц Дейна, отсутствует в крови, на него вырабатываются АТ. Хим. природа – нуклеопротеид.
3. **HBе - антиген** – в сыворотке крови в инкубационном периоде, показатель активного инфекционного процесса, связан с ДНК-полимеразой, вызывает выработку АТ.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

### Частица Дейна (1)

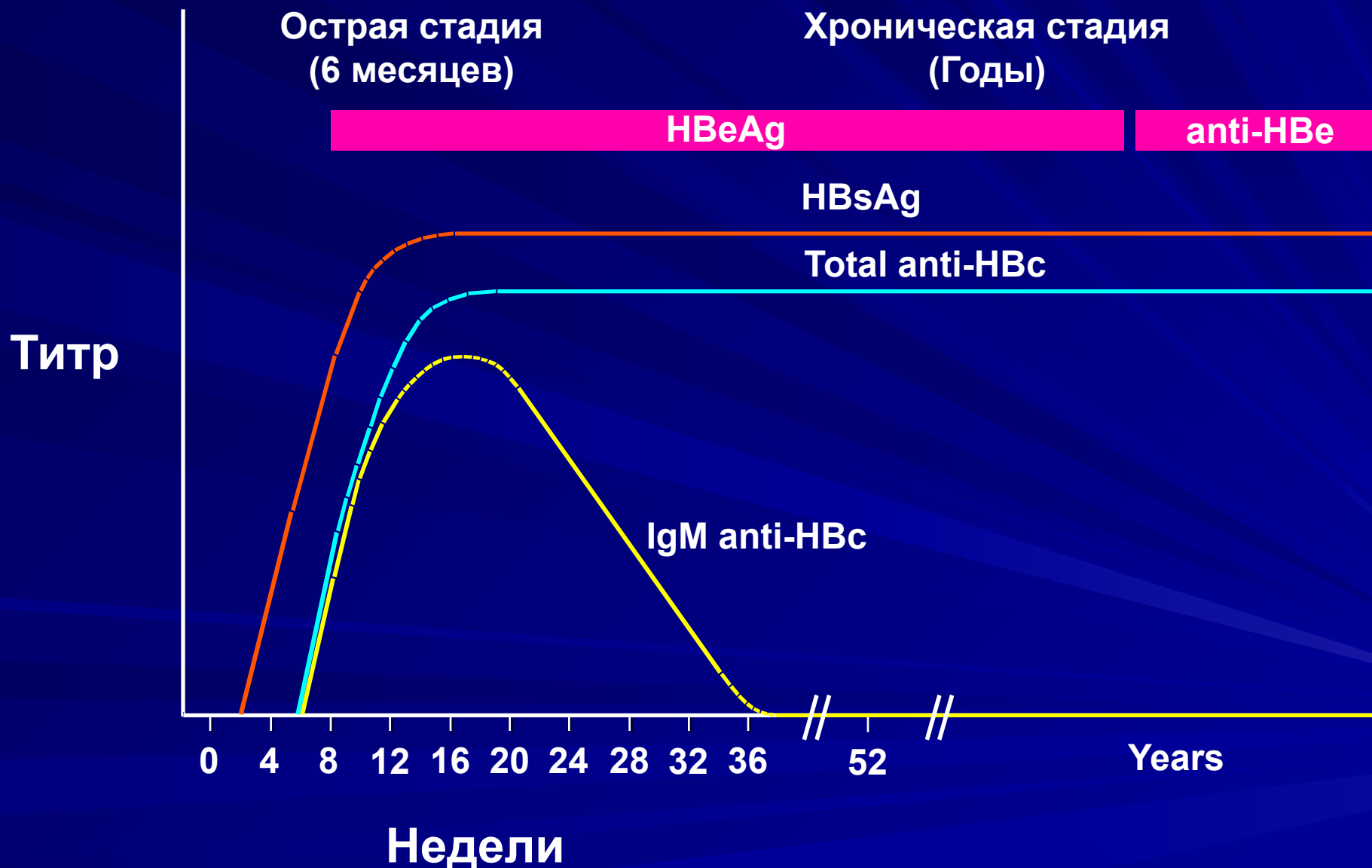




# Серологическая картина при остром гепатите В



# Серологическая картина при хроническом гепатите В





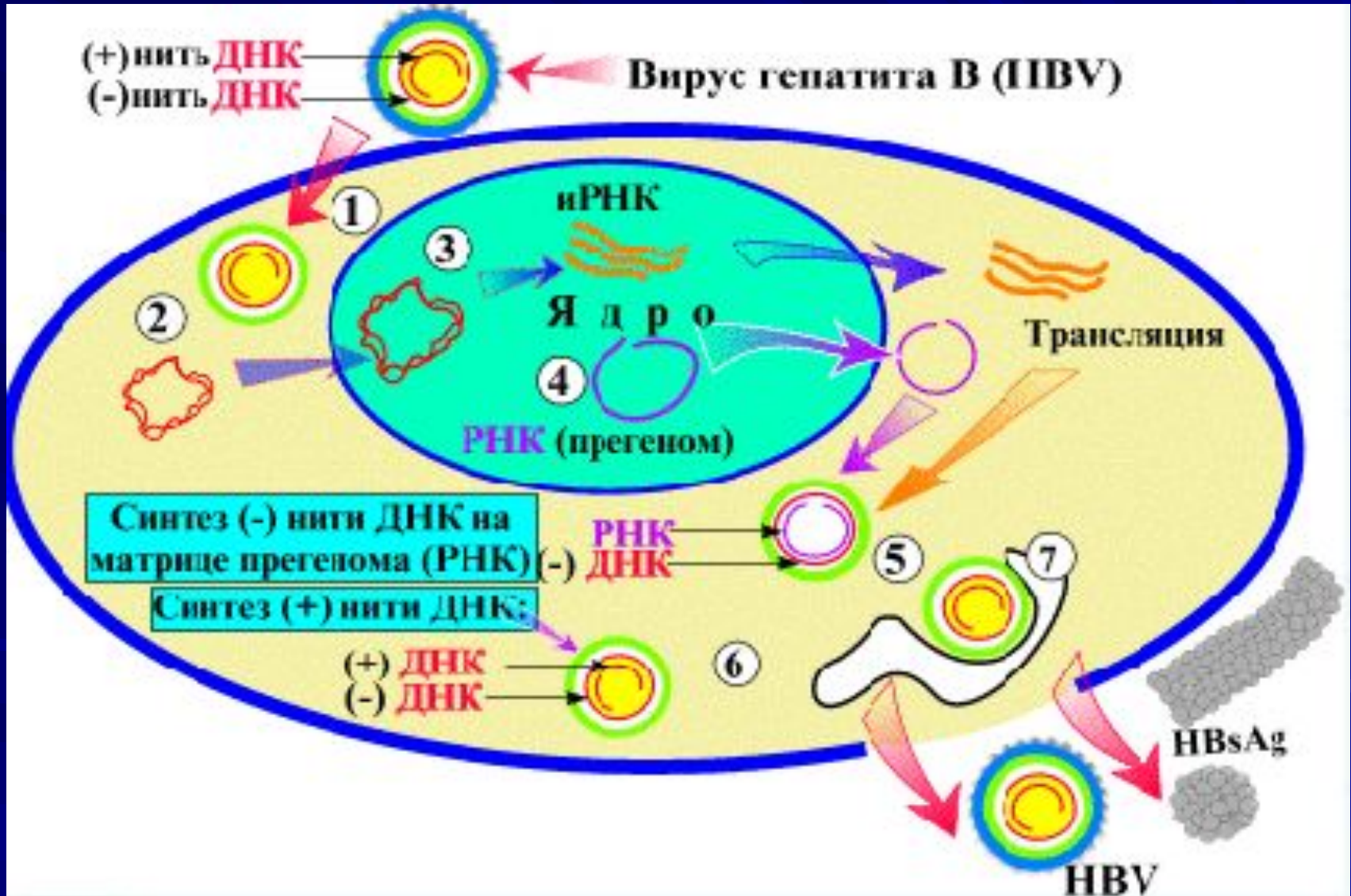
# Репродукция

- 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

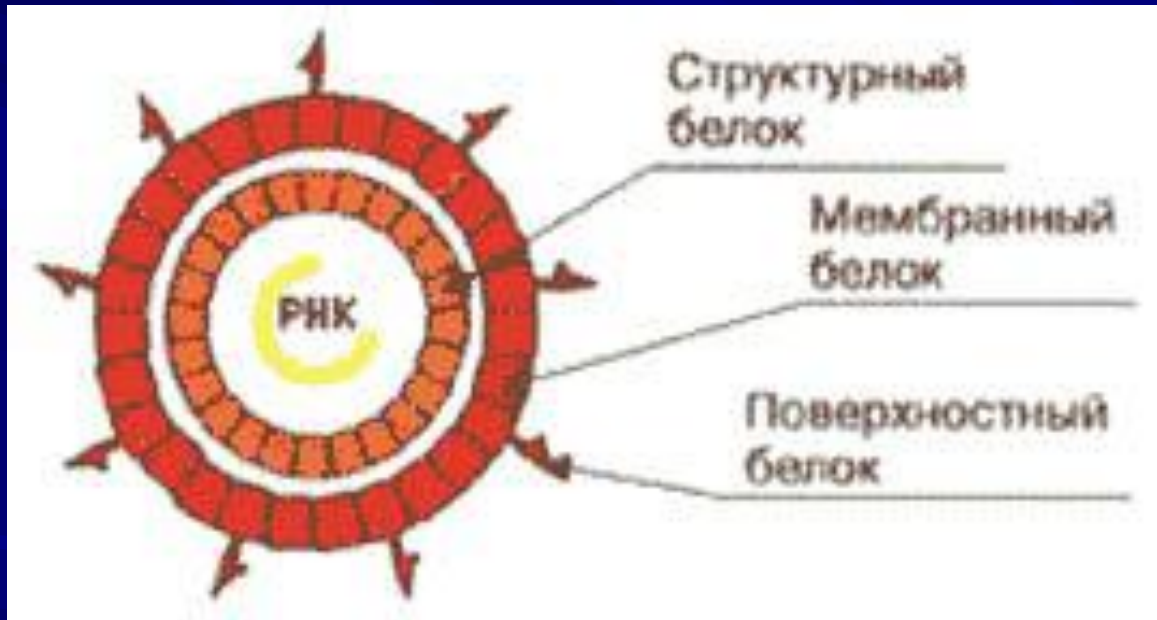
- Молекулярно-генетический метод: с помощью ПЦР или метода гибридизации определяют ДНК вируса (HBV DNA) в крови и в биоптатах печени.



# 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

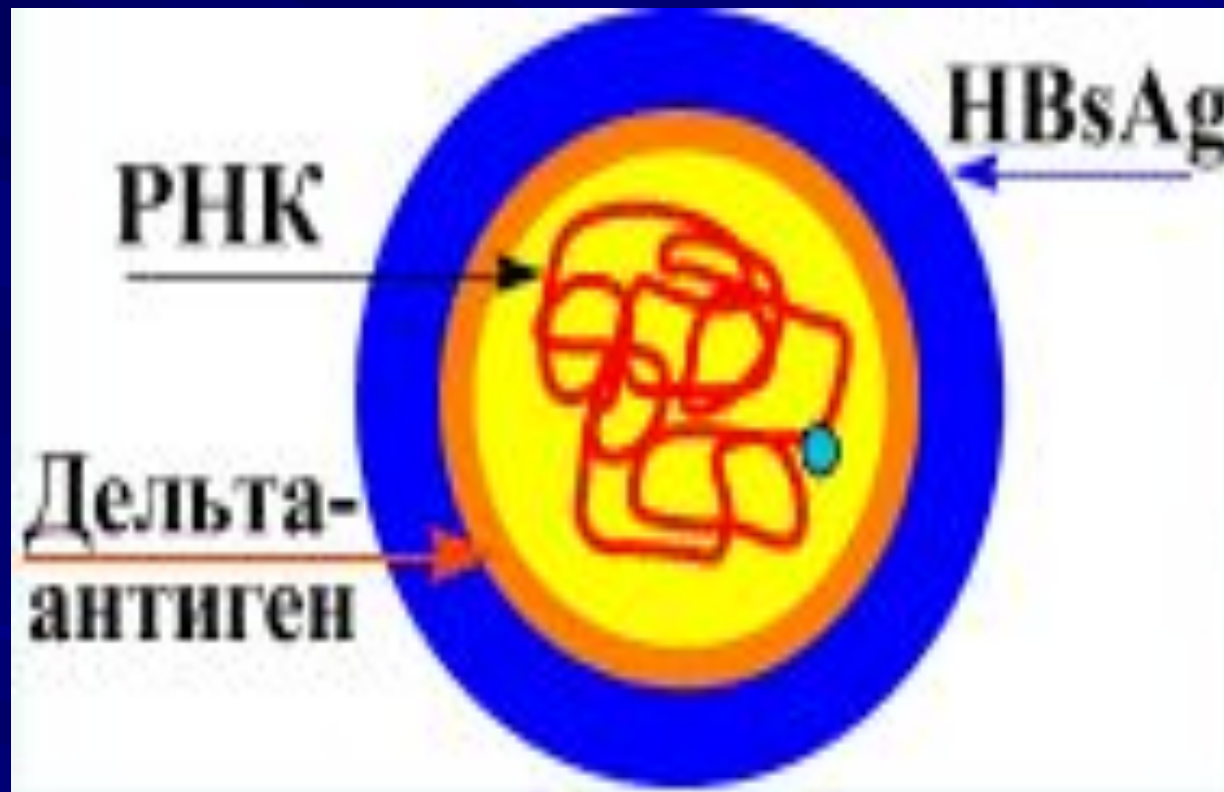
- Вызывает гепатит С - антропонозную инфекцию с парентеральным механизмом передачи возбудителя и преимущественным поражением печени.
- Вирион HCV окружен оболочкой, имеет сферическую форму (диаметр 55-65 нм). Геном – линейная однонитевая плюс (+) РНК, которая связана с белком С (капсидным белком). Различают 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"><li>• Неклассифицированный вирус-сателлит</li></ul>	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	Диагностические 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

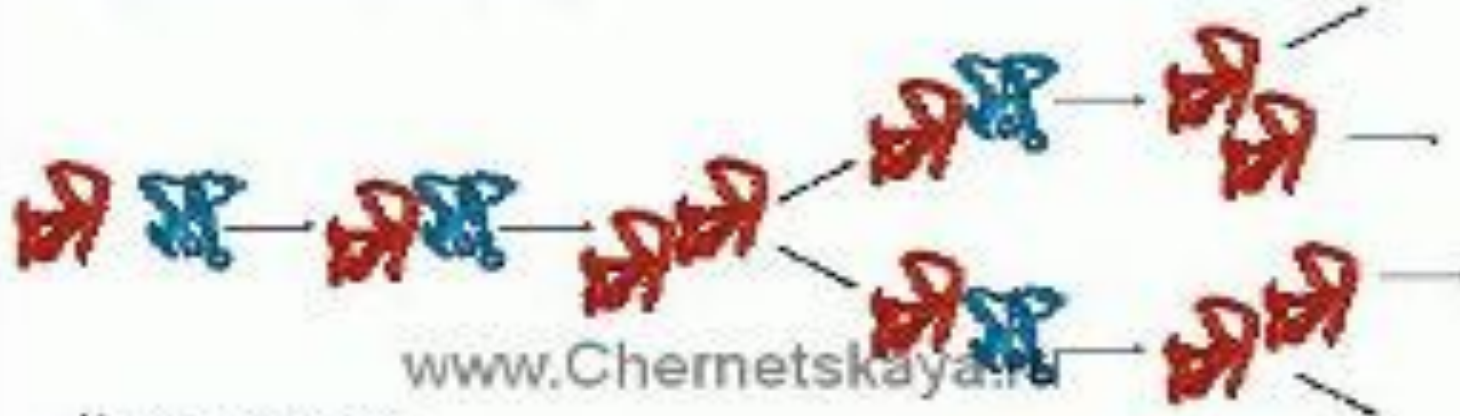
- Белковая инфекционная частица с аномальной структурой, устойчивая к протеазам.
- Ген, кодирующий прионовый белок, находится не в составе приона, а в клетке.
- Прионовый белок, попадая в организм, активирует этот ген и вызывает индукцию синтеза аналогичного белка
- Может размножаться без участия нуклеиновых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



Нормальный прион (PrP<sup>Sc</sup>)



Патогенный прион (PrP<sup>Sc</sup>)



Цепная реакция

[www.Chernetskaya.ru](http://www.Chernetskaya.ru)

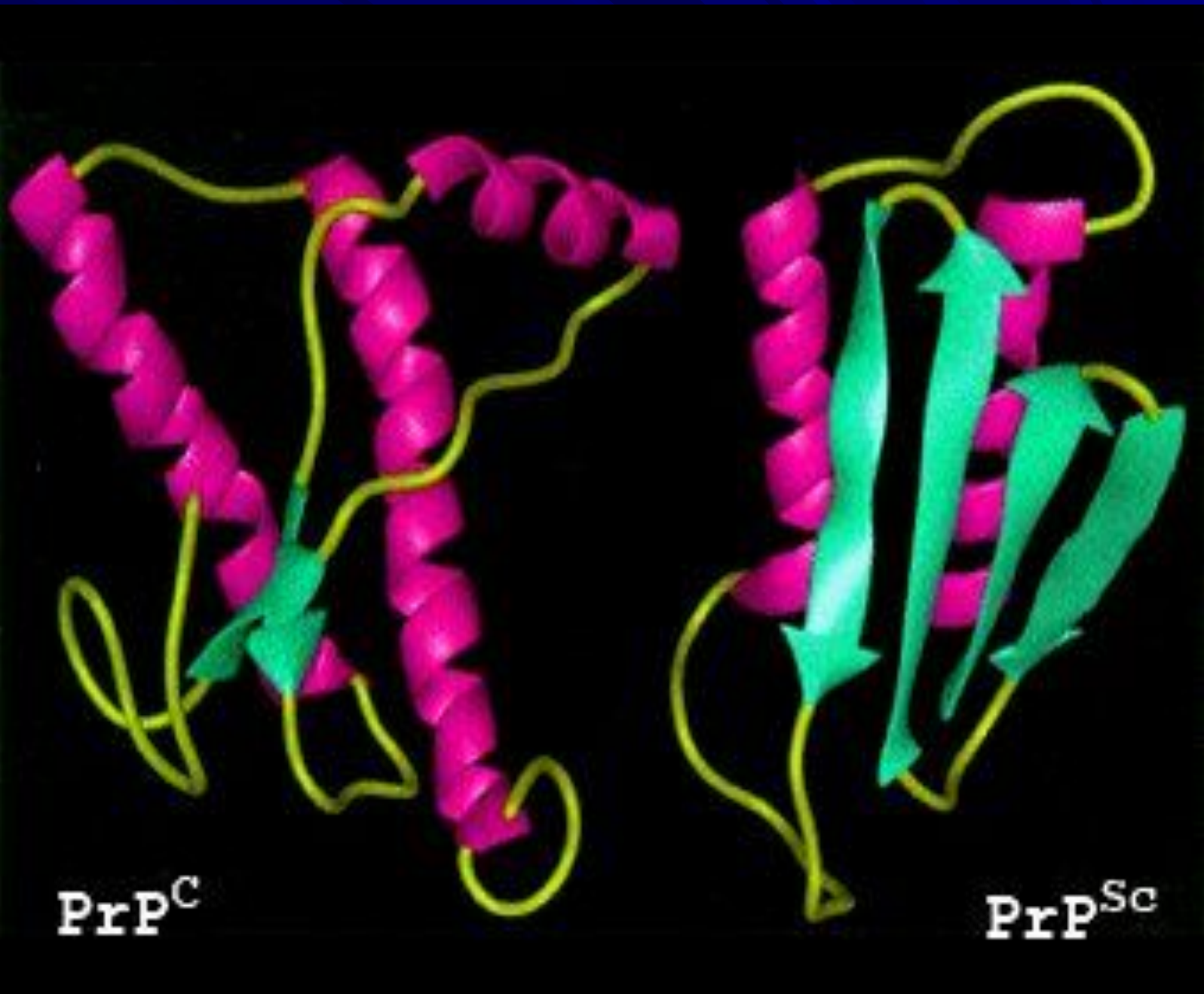


# Изоформы прионного белка

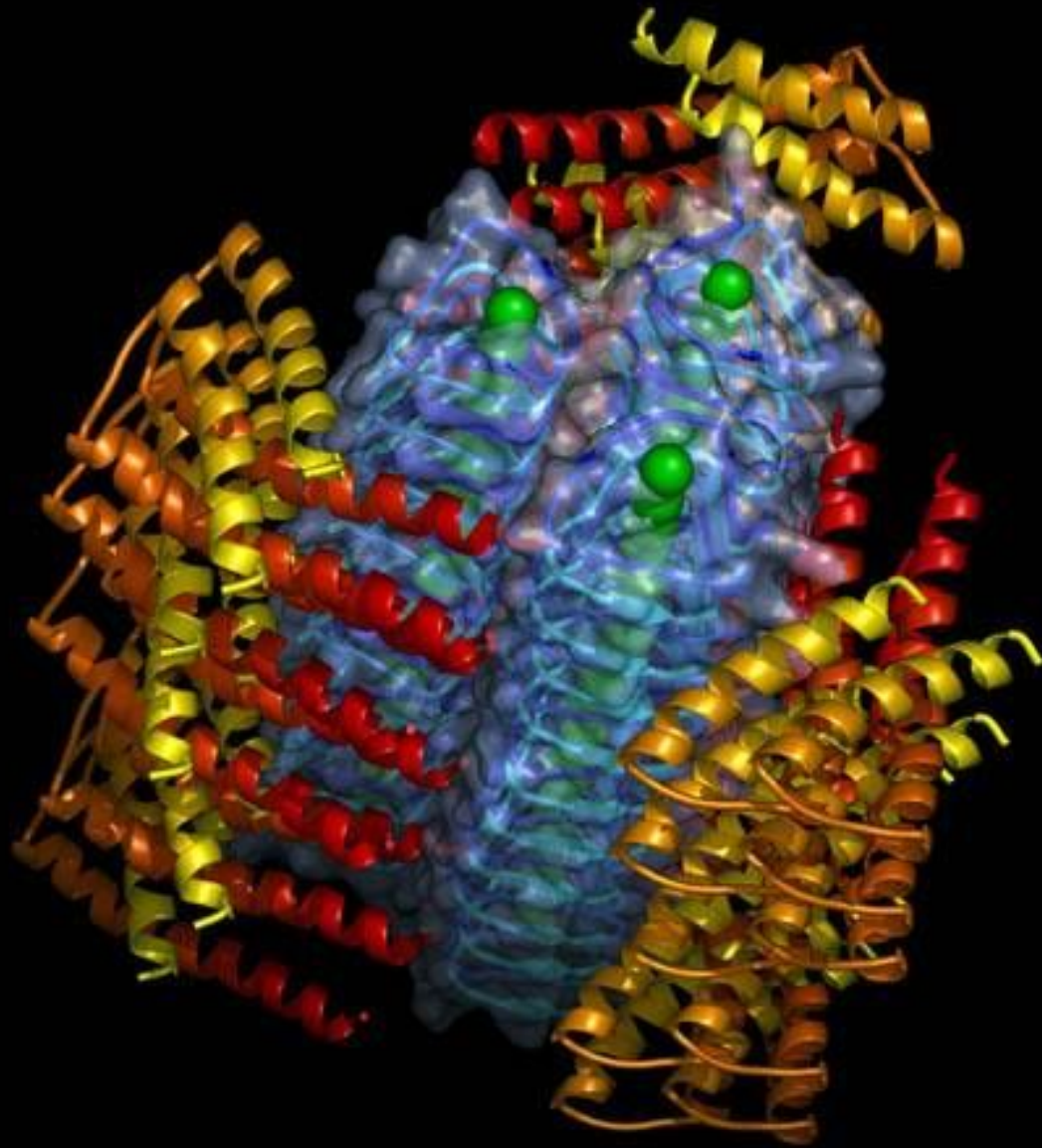
- PrPC - Prion Protein of Cell

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

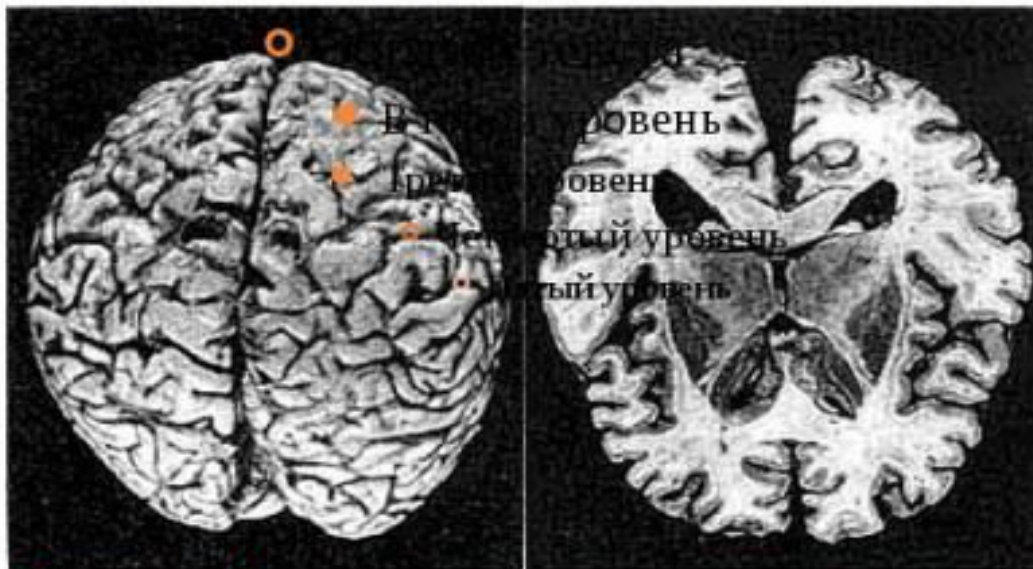
- PrP<sup>Sc</sup> локализуется внутриклеточно, полимеризуясь в палочковидные структуры
- Проникновение в нейрон приона – изменение кода структуры PrP<sup>C</sup> – накопление PrP<sup>Sc</sup> – дегенеративный процесс.

# 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

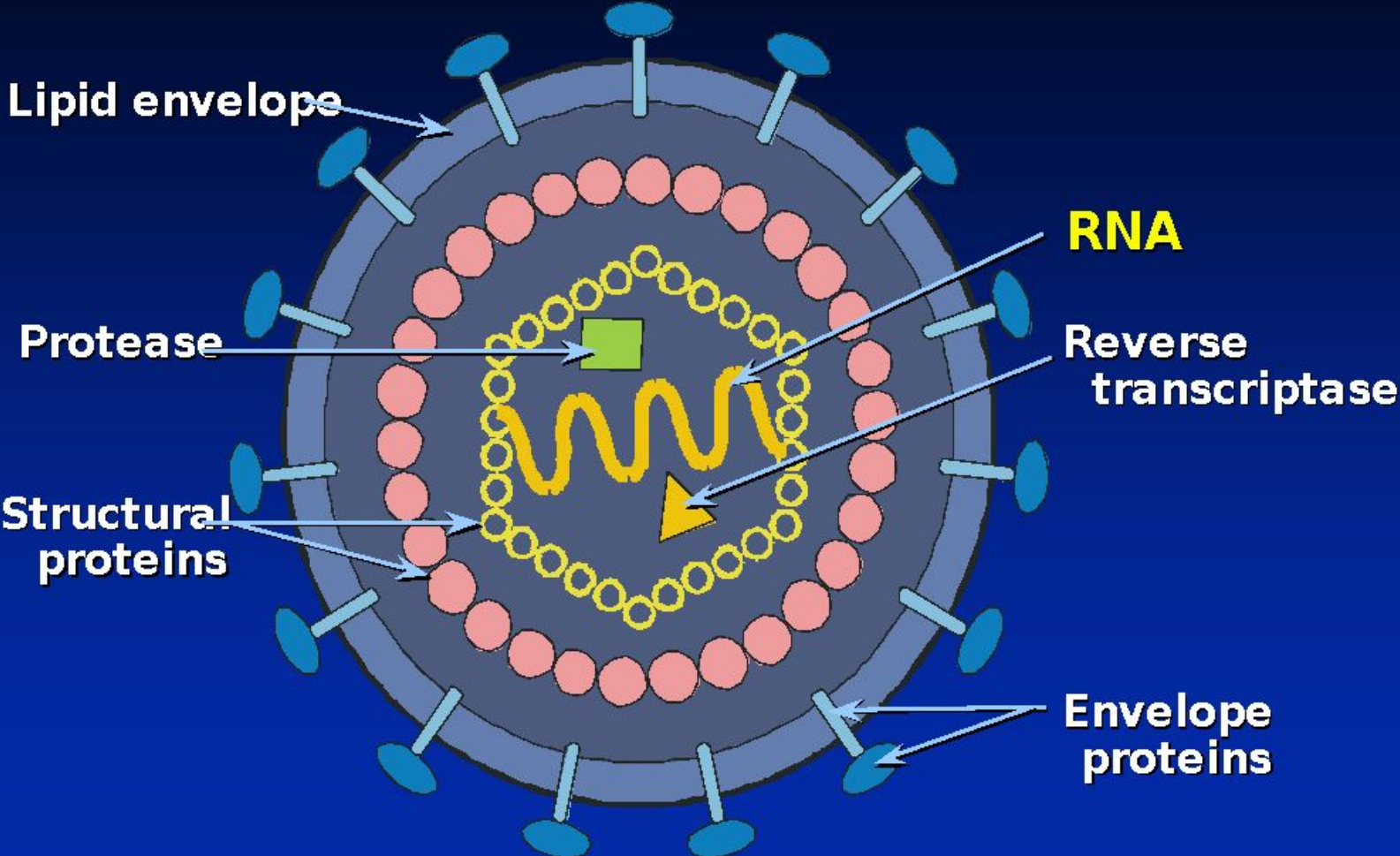
Диаметр около 100 нм, нуклеокапсид имеет сферическую форму, нуклеоид – конусовидную форму.

– *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.**

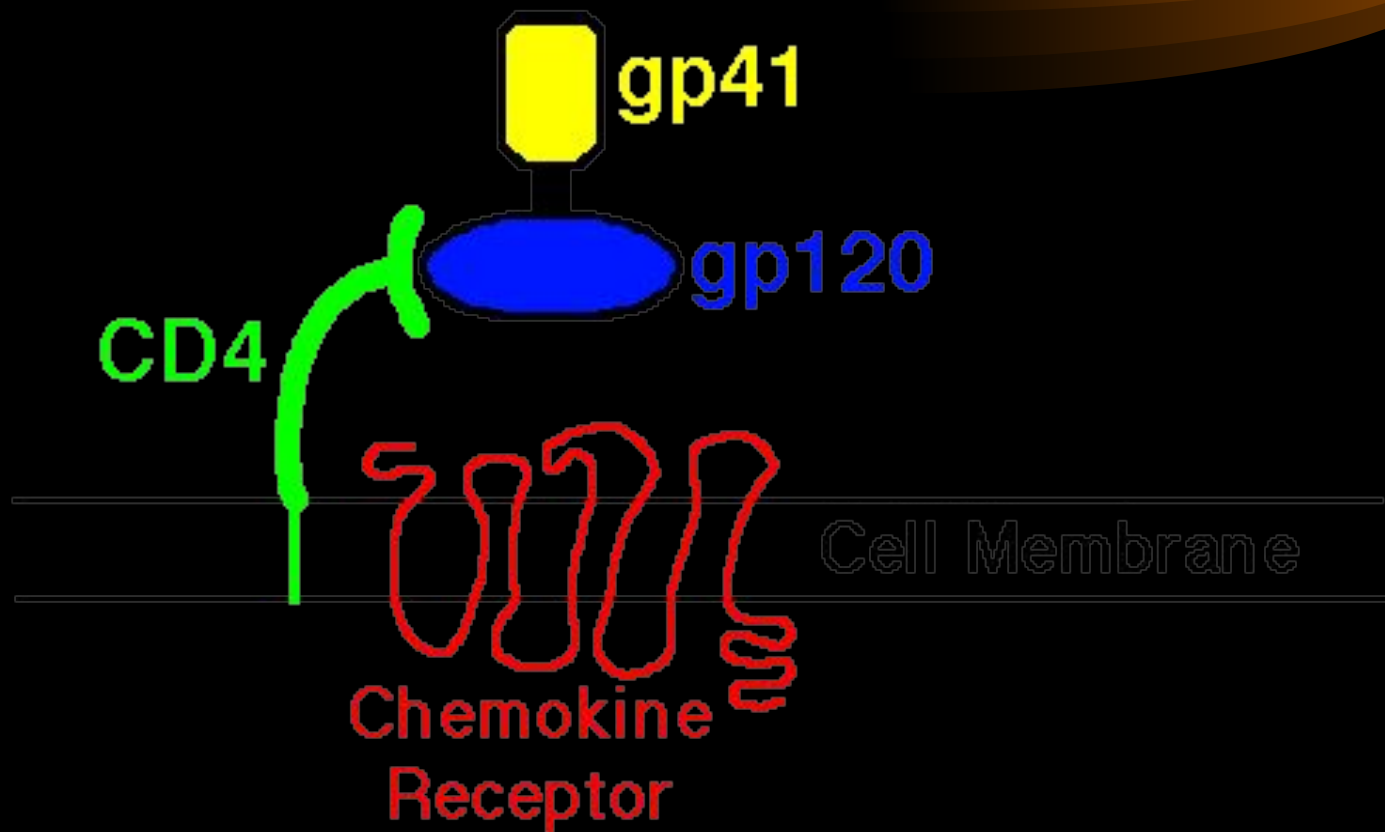
# Рецепторы для ВИЧ

- **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).

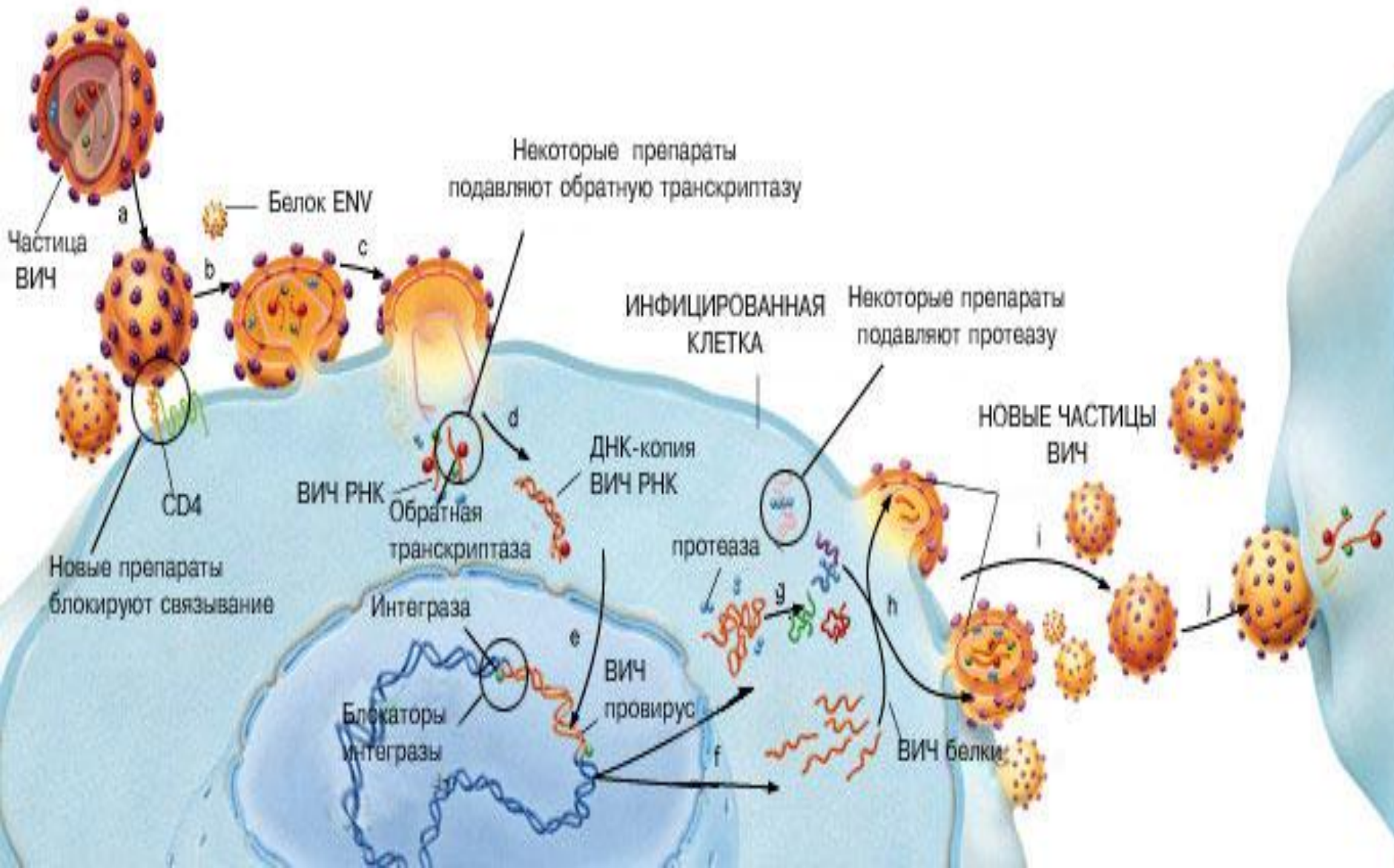
# *Жизненный цикл ВИЧ*

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

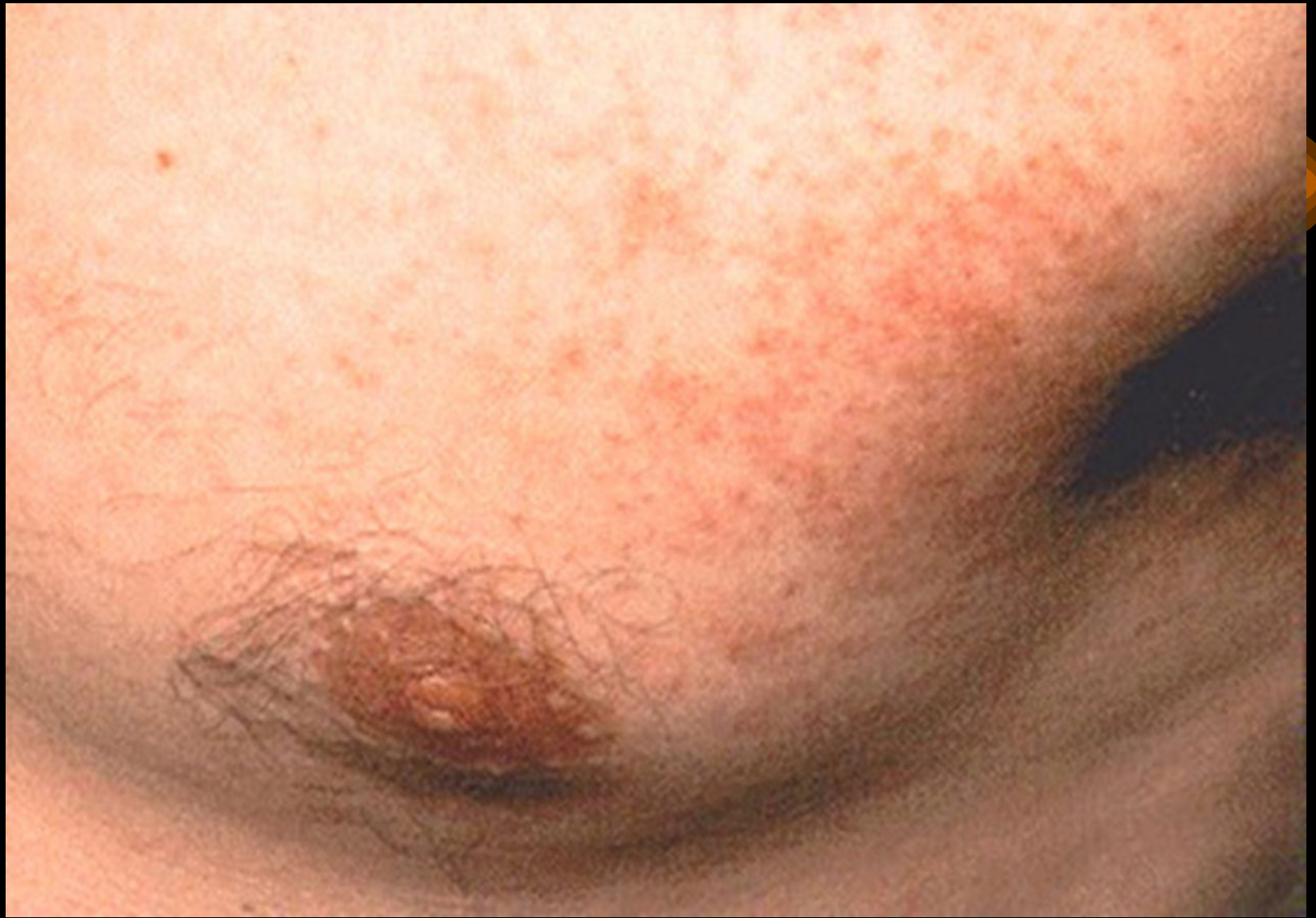
В. Острая инфекция с вторичными заболеваниями

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

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*

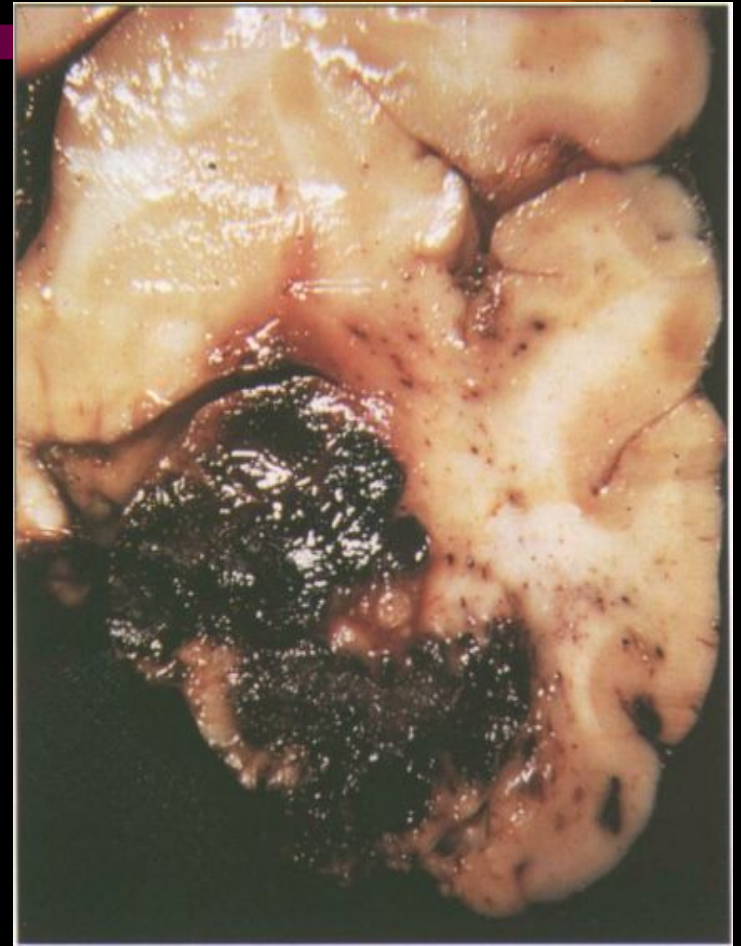
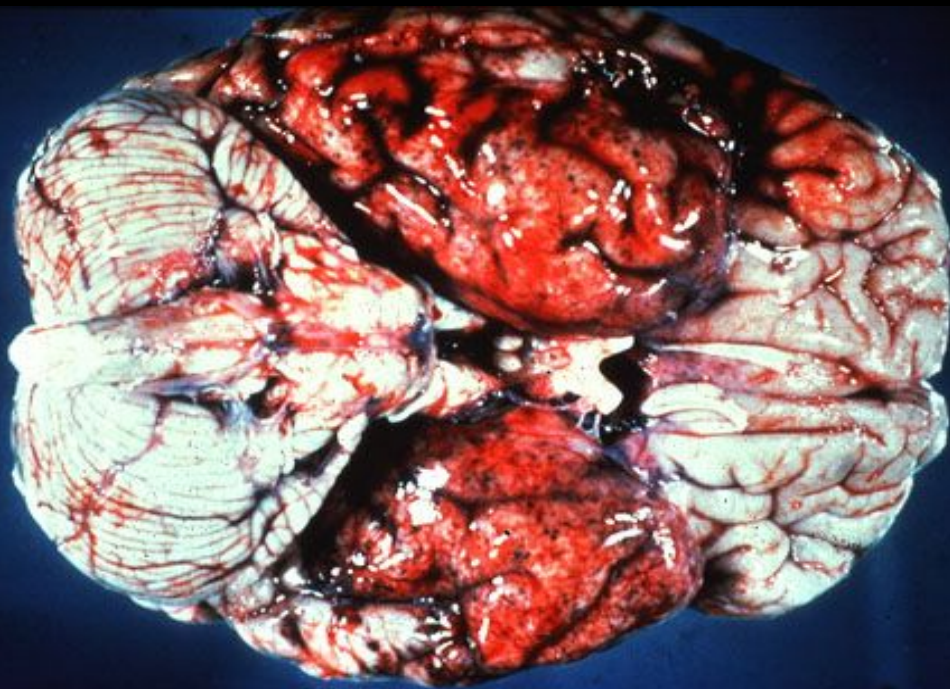


# *Герпетическое поражение глаз*





# *Герпетический энцефалит*





# *Опоясывающий герпес*



# *Врожденная CMV-инфекция*



# *Папилломавирусная инфекция*

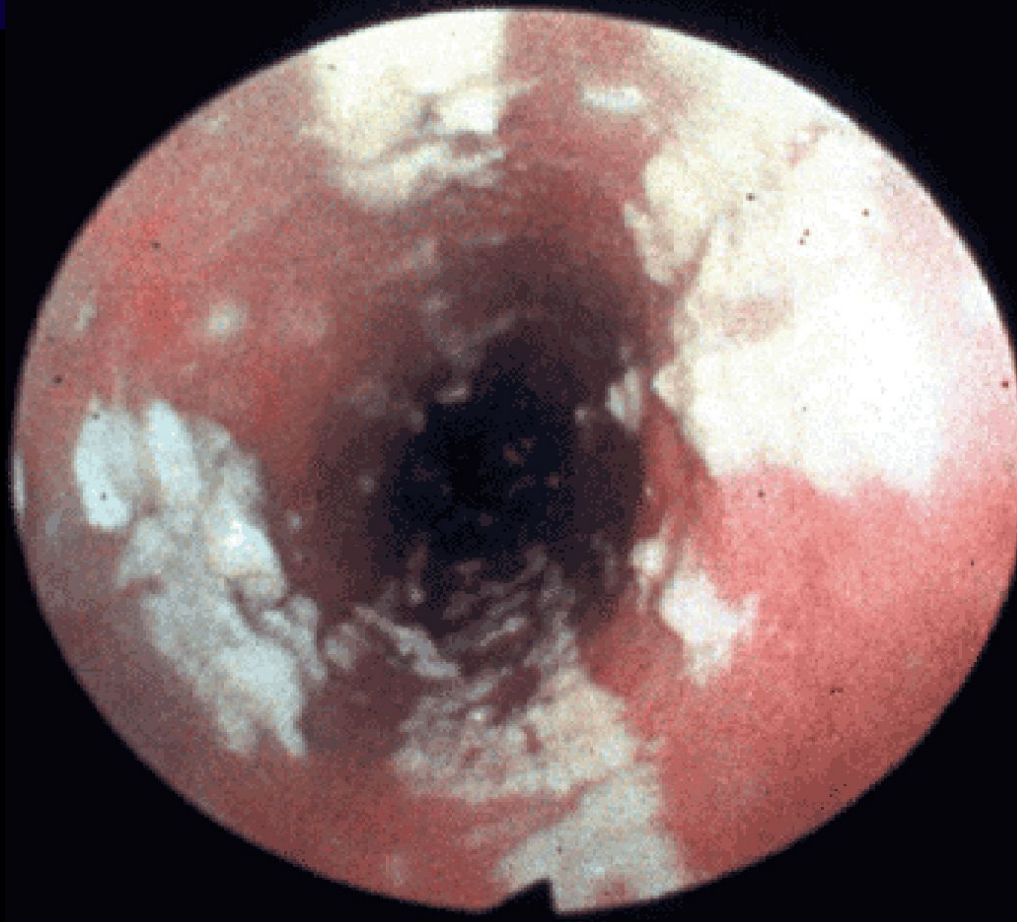


*Моллюск контагиозный –  
поксвирусное заболевание*

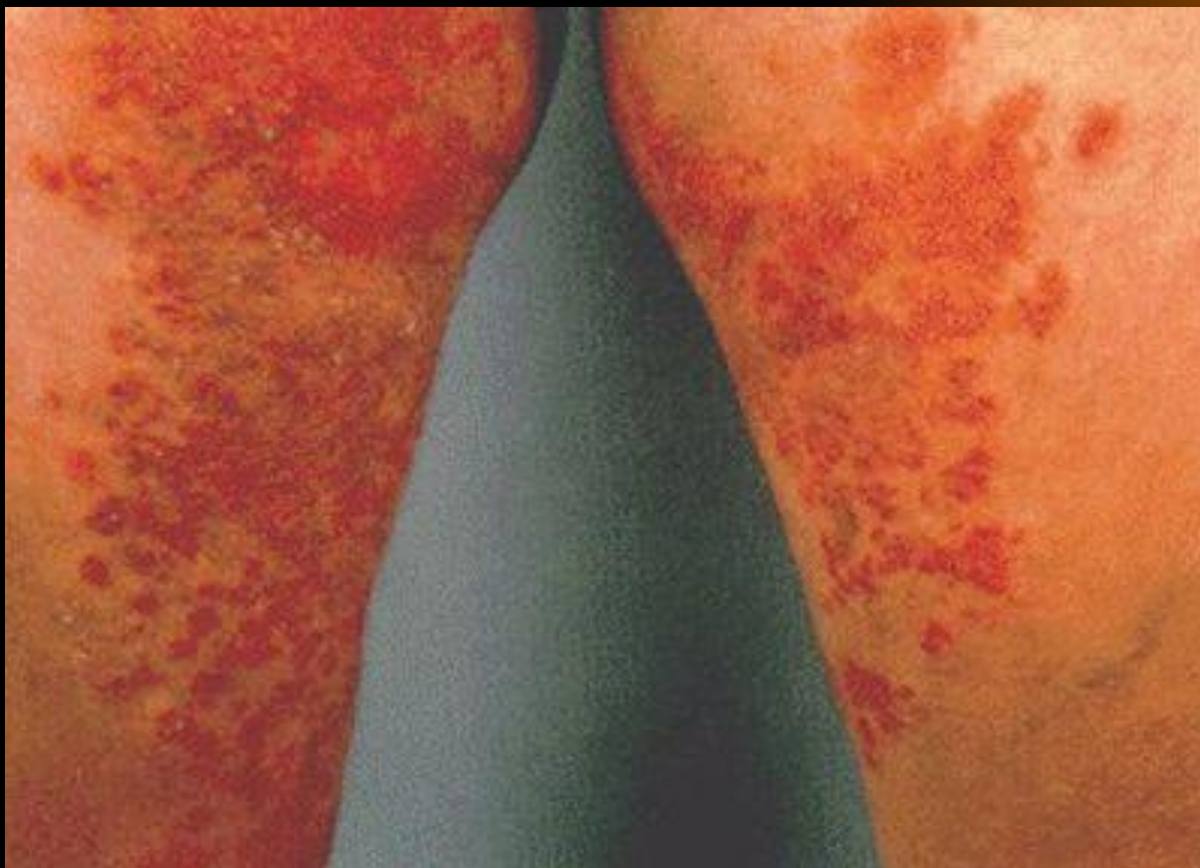




# *Кандидозный эзофагит*



# *Кандидоз кожи*





# *Кандидоз ногтей (паронихии)*



# *Гистоплазмоз кожи*



# *Аспергиллез кожи*

Medscape®

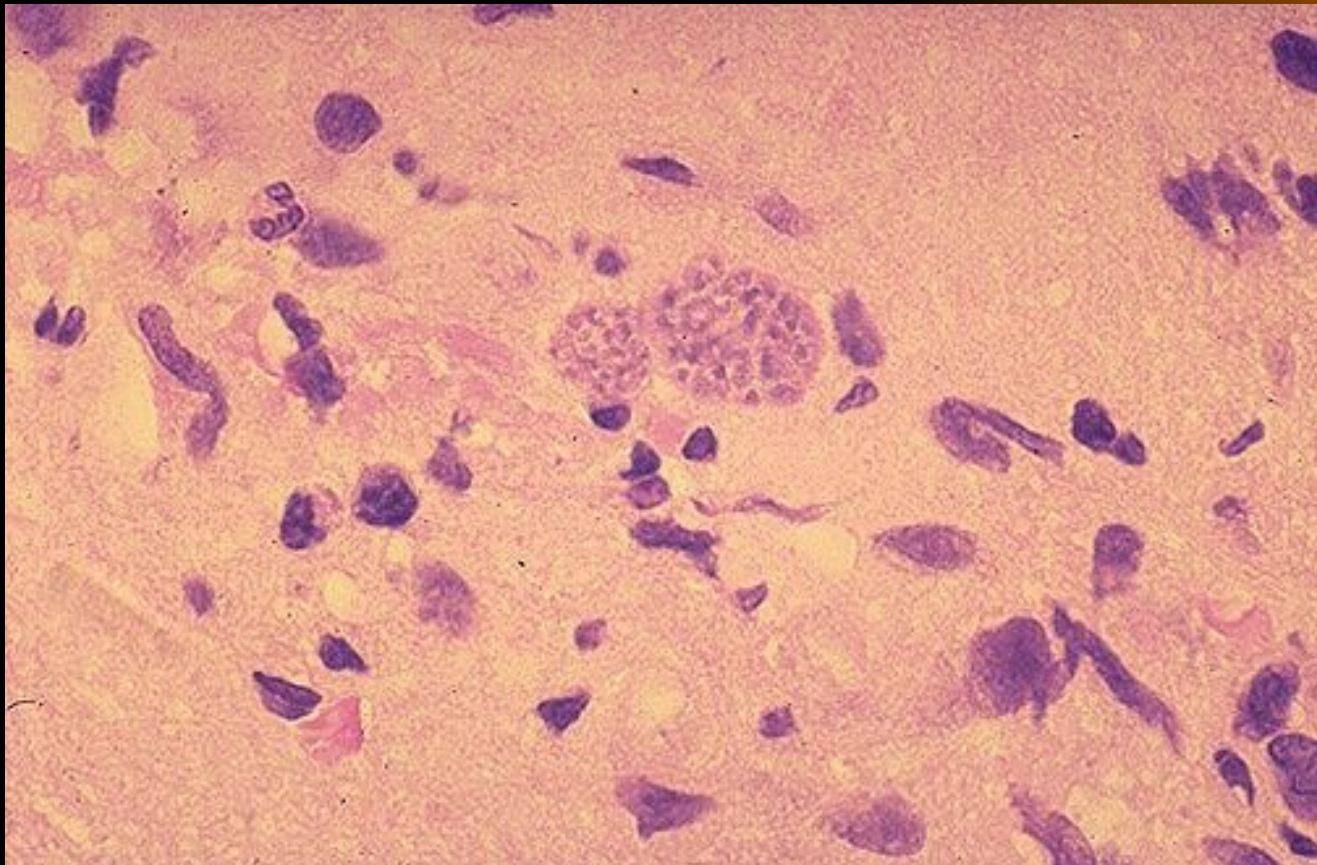
[www.medscape.com](http://www.medscape.com)



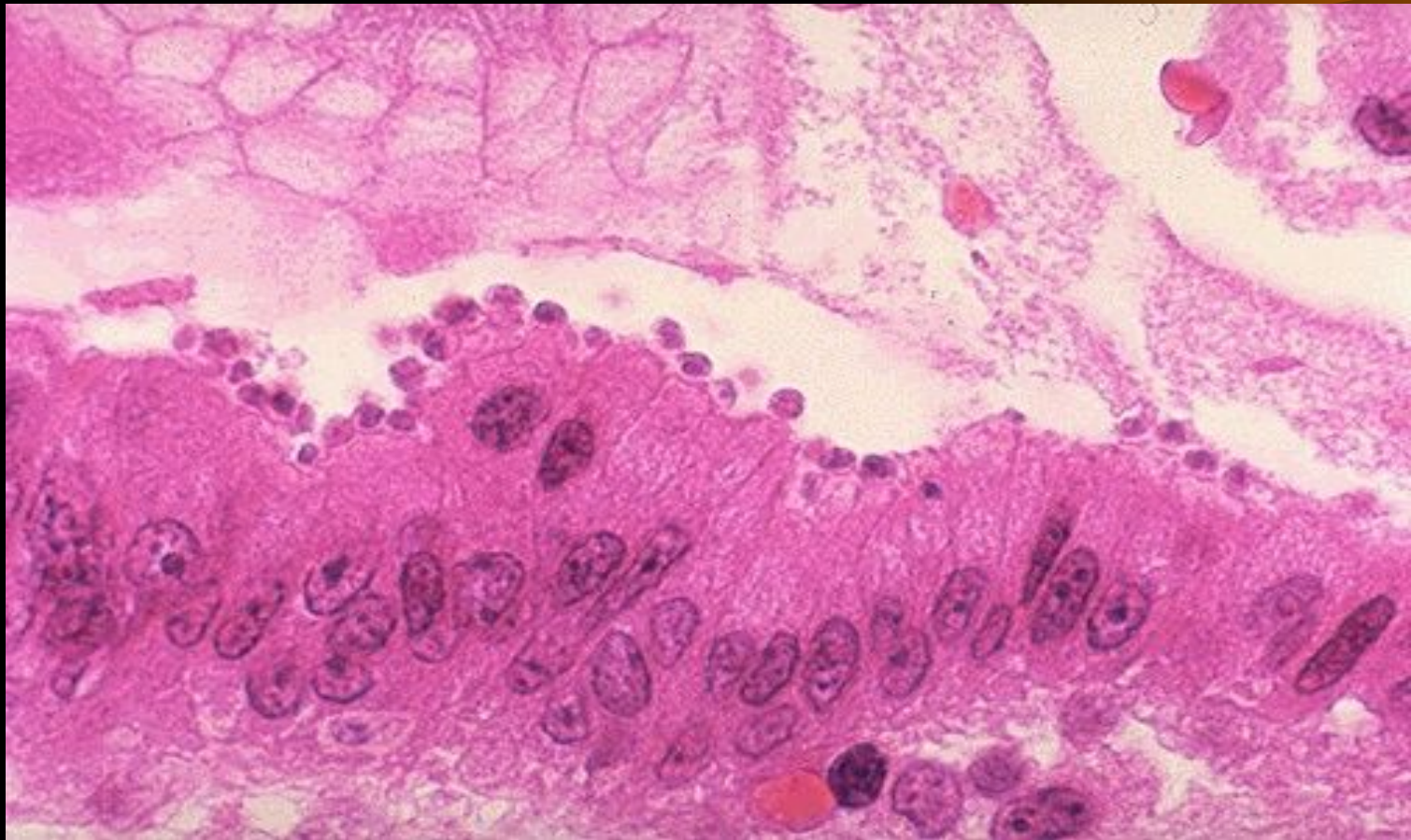
Source: Infect Med © 2004 Cliggott Publishing, Division of SCP Communications



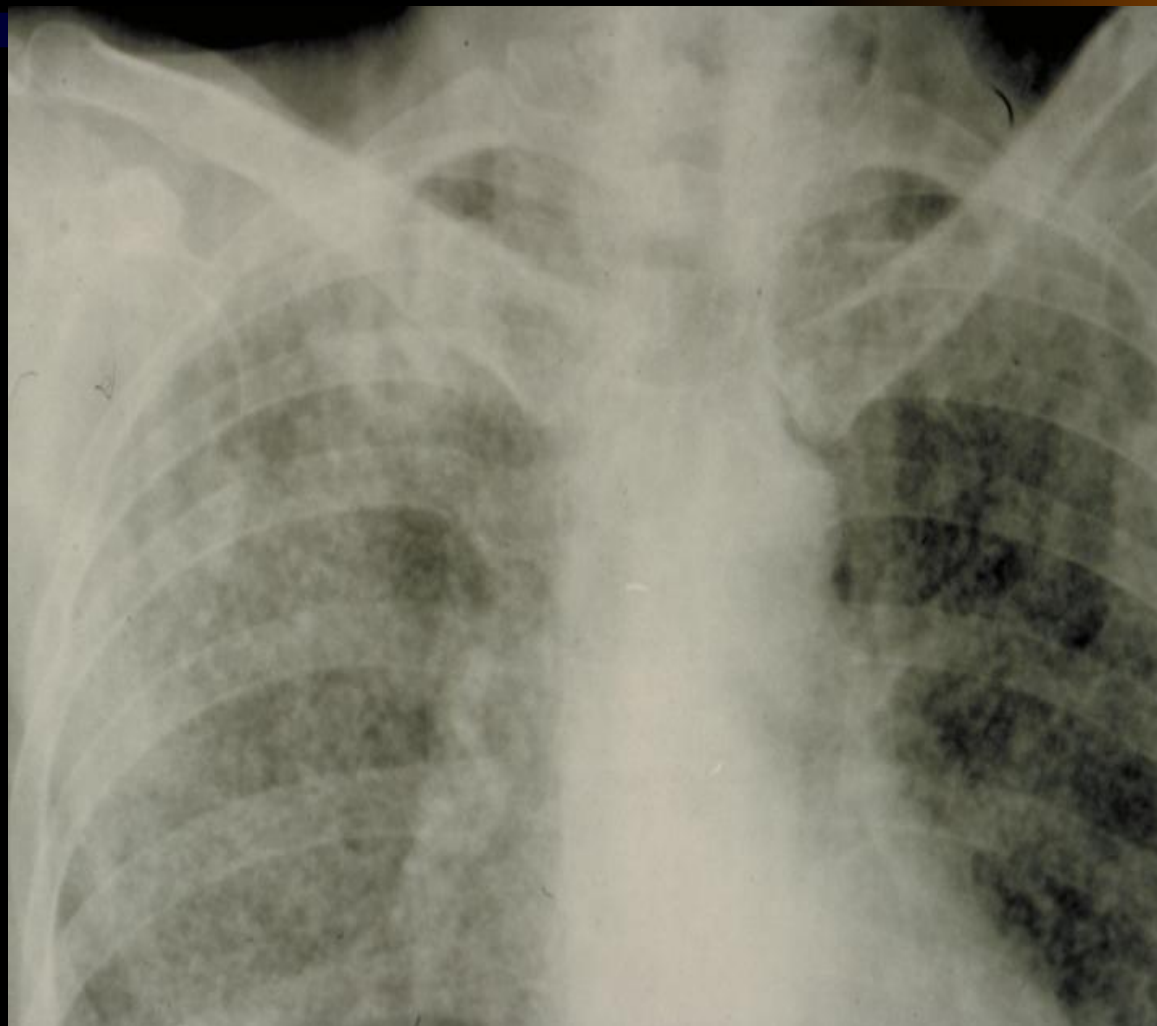
# *Токсоплазмоз печени*



*Криптоспоридии, очерчивающие  
поверхность эпителия тонкой кишки*



# *Милиарный туберкулез*

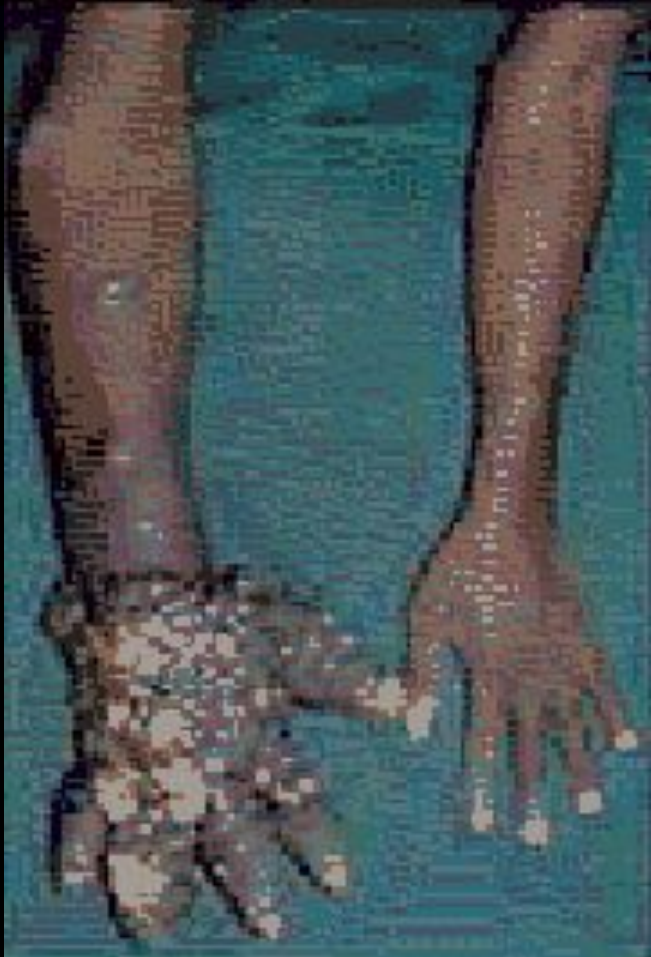




*Туберкулез, подмышечный  
лимфатический узел*



# 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