

ВИЧ и ВИЧ- ассоциированные инфекции

ВИЧ (HIV)

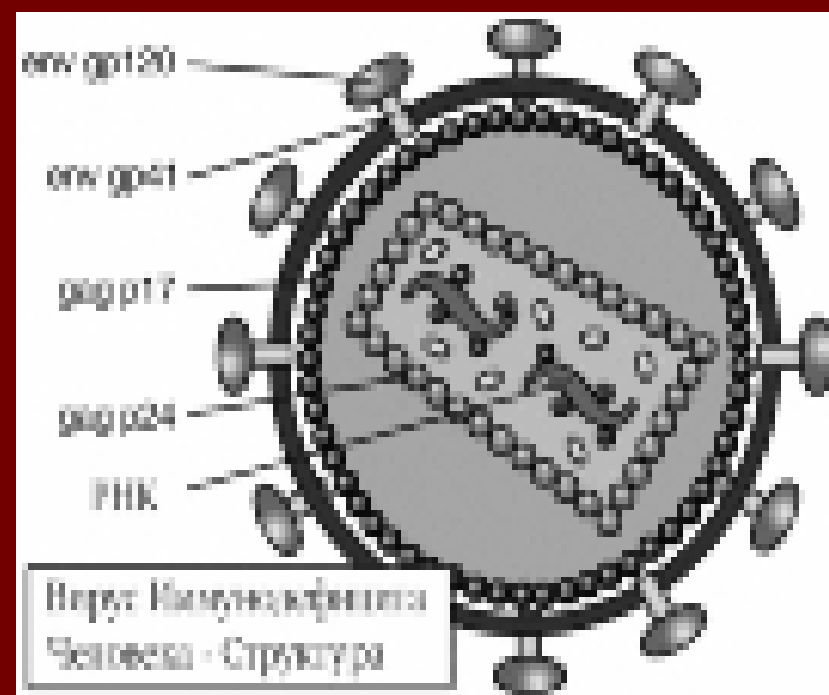
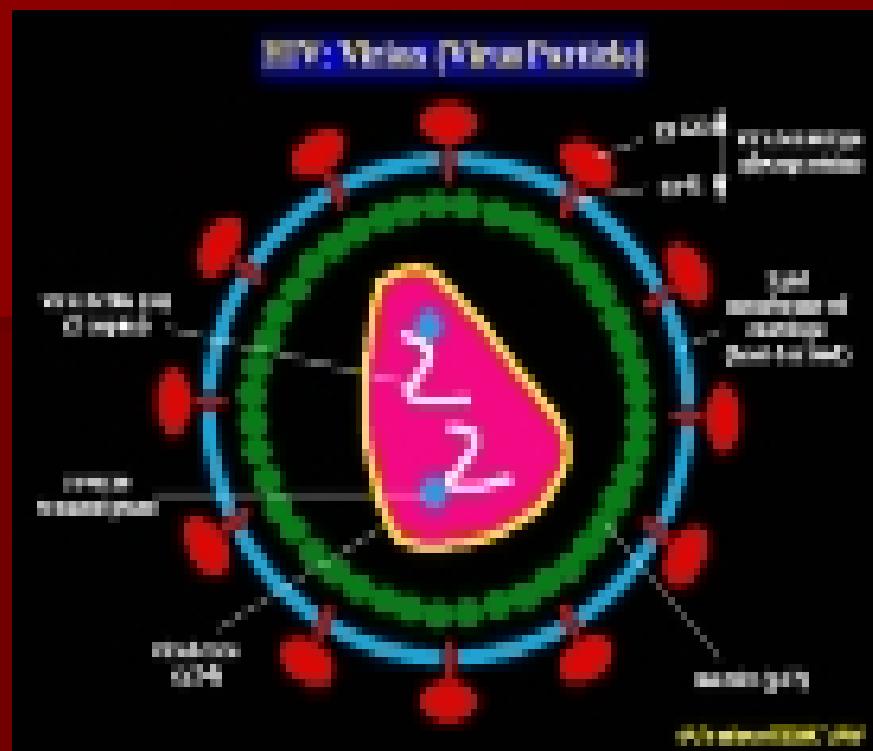
- Семейство Retroviridae
- Подсеме́йство Lentivirinae
- Род Lentivirus
- 2 сероварианта – ВИЧ-1 и ВИЧ-2

Исторические сведения

- 1979 год – первые описания заболевания СПИДом
- 1983 год – выделен вирус
США – Роберт Галло
Франция – Люк Монтанье
- 1987 год – ВОЗ приняла название ВИЧ/HIV (вирус иммунодефицита человека)

Ультраструктура ВИЧ

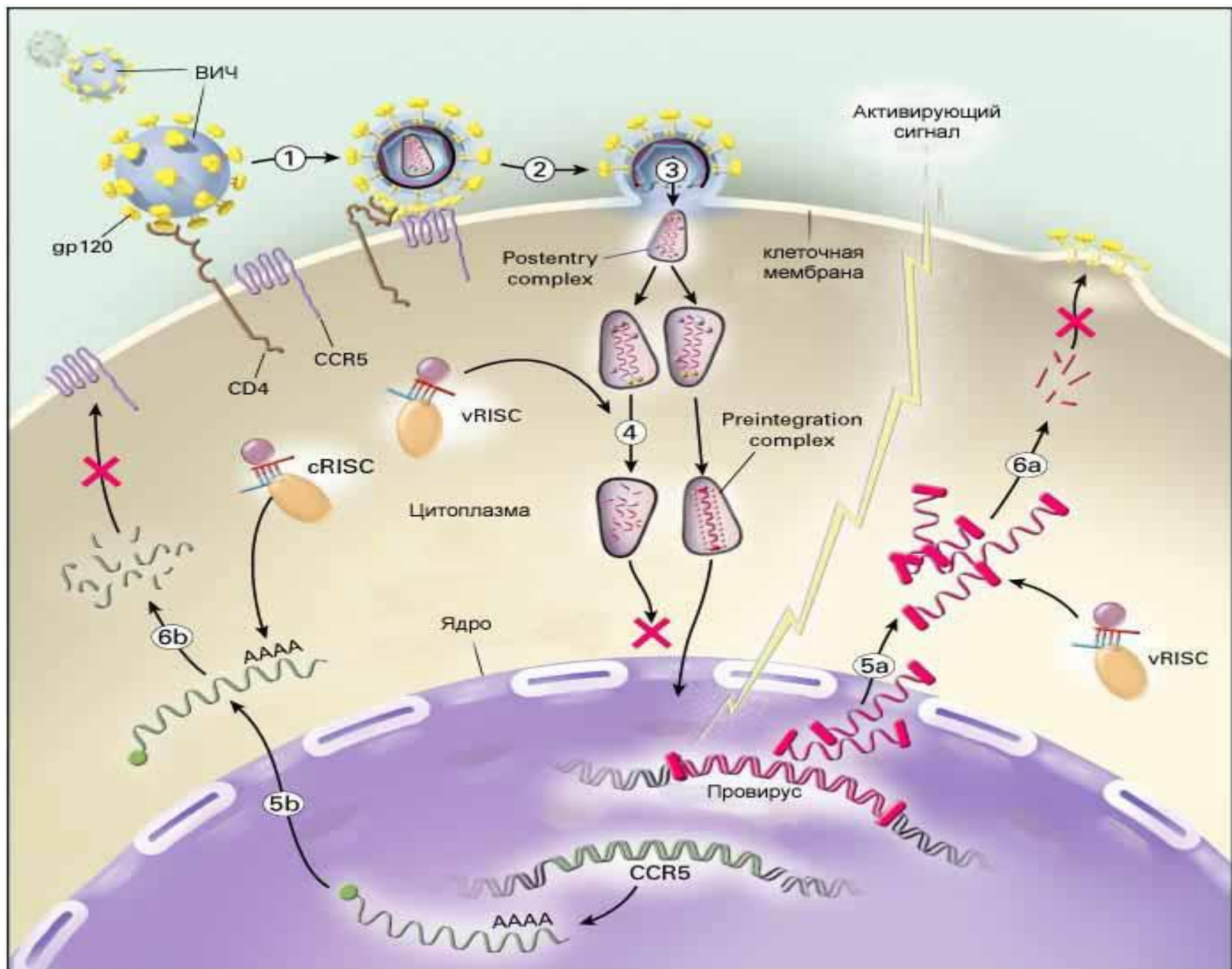
- Сердцевина – нуклеоид
двунитчатая РНК+
ферменты: обратная транскриптаза
(ревертаза), РНКаза, интеграза
матриксный белок
- Белковая оболочка – р24
- Суперкапсид – липидная оболочка,
пронизанная собственными белками вируса
gp41 и gp120



Взаимодействие с клеткой и цикл репродукции ВИЧ

- Адсорбция gp120 – CD4+ (Т-хелперы, моноциты-макрофаги, некоторые нервные, эпителиальные и эндотелиальные клетки, сперматозоиды)
- Проникновение путём слияния оболочек (gp41)
- Депротенинизация и освобождение геномной РНК

- Синтез кДНК на матрице РНК (РНК-зависимая ДНК-полимераза)
- Интеграция ДНК провируса с геномом клетки (интеграза)
- Синтез иРНК и геномной РНК
- Синтез компонентов вируса (РНКазы и протеазы)
- Сборка вирионов
- Выход путём почкования. Сердцевина вируса «одевается» в изменённую плазматическую мембрану



ЦПД вируса

- Повреждение клеточных мембран заканчивается некрозом
- Апоптоз – защитная реакция клетки
- Образование синцития в результате слияния мембран инфицированных клеток
- Утрата физиологических функций клеток
- Аутоиммунное поражение CD4+лимфоцитов цитотоксическими клетками.



Рис.1 Цикл жизни ВИЧ-инфекции. ВИЧ проникает под мембрану клетки, в результате которой происходит его размножение и выделение новых вирусов. Даны названия всем стадиям.



Эпидемиология

- Источник –
инфицированный
человек
- Пути передачи

Путь передачи ВИЧ	Удельный вес, %
Половой	70-80
Перинатальный	5-10
Инъекционный / гемоперкутанный	До 20%
Через кровь и её препараты	5-10%

Патогенез

- Фиксация вируса через gp120 ВИЧ-1 (или gp105 ВИЧ-2) с мембранным рецептором CD4 блокирует основную функцию этих иммунокомпетентных клеток - восприятие сигналов от антиген-представляющих клеток. Последующая репликация вируса ведет к гибели этих клеток и выпадению их функций, т.е. к развитию иммунодефицита.

- Поражение иммунной системы при ВИЧ - инфекции носит системный характер, проявляясь глубокой супрессией Т- и В-звеньев иммунитета. Наряду с дефицитом CD4+ лимфоцитов в динамике болезни нарастает функциональная недостаточность CD8+ лимфоцитов, NK клеток, нейтрофилов.

В динамике ВИЧ- инфекции можно выделить следующие основные стадии:

- заражение,
- латентный период,
- появление лабораторных признаков инфекции,
- первичная клиника острой вирусной (*ретровирусной*) инфекции (эта стадия может отсутствовать),
- клинический СПИД (иммунодефицит плюс индикаторные болезни).

Можно выделить 3 типа инкубации:

- - вирусологическую (от инфицирования до определения в крови вируса или его антигенов) - в среднем 2 - 4 недели;
- - серологическую (от заражения до сероконверсии - появления положительных серологических результатов) - в среднем 8 - 12 недель;
- - СПИД - инкубацию (равно или более 10 лет). Безусловный иммунологический критерий СПИДа - снижение CD4+ лимфоцитов до 200 клеток в микролитре.

Динамика развития болезни

1. Инкубация
 2. Начальная вирусемия (острая фаза) – несколько недель
 3. Латентная фаза – несколько лет
 4. СПИД (клинически выраженный период) – до 3 лет
- СПИД – ассоциированный комплекс
 - Собственно СПИД ($CD4^+ < 200/\text{мл}$)

- Манифестный синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) проявляется в трех основных клинических формах: *нейроСПИД, онкоСПИД, инфектоСПИД (оппортунистические инфекции).*

Собственно СПИД

1. Новообразования

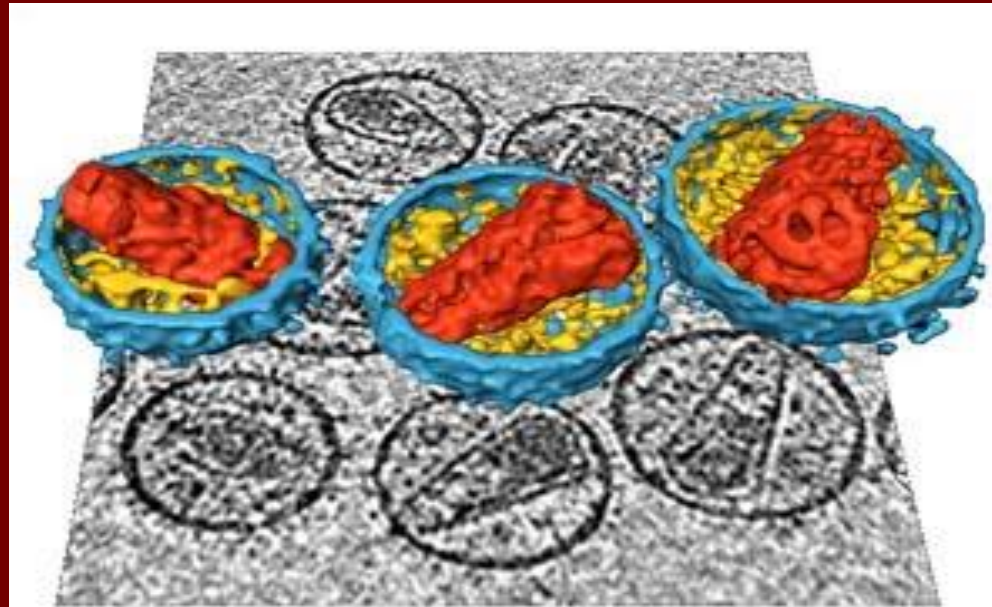
- Саркома Капоши
- Лимфомы
- Рак шейки матки

2. Оппортунистические инфекции

- Герпес, ЦМВИ
- Кандидоз и др. микозы
- Туберкулёз и микобактериозы
- Протозойные инфекции и гельминтозы

Микробиологическая диагностика

- ИФА (анти-ВИЧ p24)
- Иммуноблоттинг (анти-ВИЧ gp41)
- НРИФ (анти-ВИЧ gp120)
- ПЦР



Перспективные методы борьбы с ВИЧ

- Рекомбинантные вакцины
- ДНК – вакцинация
- Генотерапия

ВОЗБУДИТЕЛИ СПИД- АССОЦИИРОВАННЫХ ИНФЕКЦИЙ

- Существует группа условно - патогенных возбудителей, способных вызывать патологический процесс у лиц с нарушениями иммунного статуса (оппортунистические возбудители). Следовательно, оппортунистические инфекции являются иммунодефицит - ассоциированными. Определенная группа возбудителей оппортунистических инфекций ассоциирует с развитой стадией ВИЧ- инфекции (СПИДом). Эти инфекции называют СПИД-ассоциированными, их можно рассматривать как суперинфекцию.

- Из большого числа известных оппортунистических инфекций в стандартный перечень СПИД - индикаторных включено 13 нозологических форм, относящихся к вызываемым простейшими (*Toxoplasma gondii*, *Isospora belli*, *Cryptosporidium* spp.), грибами (*Pneumocystis carinii*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*), бактериями (*Salmonella* spp., *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* complex), герпес-вирусами.

- По данным многих авторов примерно у половины больных СПИДом в клинике доминирует пневмоцистная пневмония, у четверти - саркома Капоши (предположительно вызывается вирусом герпеса человека 8 типа - ВГЧ8). Часто встречаются инфекции, вызываемые различными герпес-вирусами, кандидоз.

Герпес – вирусы

Семейство Herpesviridae

- Подсемейство Alphaherpesvirinae
- Подсемейство Betaherpesvirinae
- Подсемейство Gammaherpesvirinae

Подсемейство Alphaherpesvirinae

- Род Simplexvirus
ВПГ-1 (HSV-1)

Лабиальный герпес
Герпес кожи и слизистых
оболочек /стоматит
Офтальмогерпес
Герпетические энцефалиты и
пневмонии

ВПГ-2 (HSV-2)

Генитальный герпес
Герпес новорожденных

- Род Varicellavirus
ВОГ (VZV)

Ветряная оспа
Опоясывающий герпес

Подсемейство Betaherpesvirinae

- Род Cytomegalovirus
ЦМВ (CMV)

ВУИ

Поражение мозга и внутренних
органов у
иммунокомпромисных лиц

- Род не
классифицирован
ВГЧ-6 (HHV-6)

Лимфотропный вирус

ВГЧ-7 (HHV-7)

Синдром хронической
усталости

ВГЧ-8 (HHV-8)

Саркома Капоши

Подсемейство Gammaherpesvirinae

- Род
Lymphocryptovirus
Вирус Эпштейна-
Барра (VEB)
Инфекционный
мононуклеоз
Назофарингеальная
карцинома
Лимфома Беркитта

- Вирусы этого семейства относятся к числу наиболее распространенных патогенов человека.
- Антитела к ВПГ выявлены у 70-100% взрослого населения, к вирусу Эпштейн- Барр - у 95%, ЦМВ - у 60%.

Ультраструктура вирионов

Диаметр вириона 150-200 нм

- Сердцевина – линейная двунитчатая ДНК, намотанная на аморфную массу
- Капсид – икосаэдр, состоящий из 162 призматических капсомеров
- Внутренняя оболочка – тегумент
- Суперкапсид - внутренняя ядерная мембрана поражённой клетки



Цикл репродукции и взаимодействие с клеткой

- Проникновение путём рецепторного эндоцитоза
- Освобождение нуклеокапсида, транспортировка в ядро
- Депротенинизация, транскрипция и репликация ДНК
- Каскадный синтез белка
- Сборка на внутренней ядерной мембране
- Почкование в цитоплазму, созревание в эндоплазматическом ретикулуме
- Выход путём лизиса клетки

ЦПД герпесвирусов

Многоядерные гигантские клетки с
внутриядерными включениями:

- ВПГ – тельца Каудри
- ВОГ – тельца Арагао
- ЦМВ – «совиный глаз»

Основные герпес-вирусы

- 1. *ВПГ типа 1* присутствует в организме человека чаще, чем любой другой вирус. Инфицирование происходит в раннем детском возрасте (чаще через слюну), латенция вируса чаще наблюдается в тройничном нервном узле, инфекция протекает по типу рецидивов, вирус обладает дермонеуротропным действием. Наиболее частая форма - herpes labialis.



Патогенез инфекции, вызванной ВПГ

- Инкубационный период (10-14 дней)
- Первичный герпес (у 20% инфицированных)
- Персистенция в сенсорных паравертебральных и черепно-мозговых ганглиях
- Рецидивирующий герпес
- Генерализованный герпес – у иммунокомпрометированных лиц с летальным исходом – 60%

Гипотезы патогенеза рецидивов

- Статическая

ДНК вируса (эписома) – активация репликативного цикла приводит к рецидивам

- Динамическая

Постоянное образование и выброс из ганглиев возбудителя, циркуляция его по нейронам

Лабораторная диагностика

- Вирусосокопический метод – тельца Каудри
- Вирусологический метод (КЭ, КК)
- Заражение кроликов на роговицу и новорожденных мышей в мозг
- РИФ, ИФА
- ПЦР

- 2. *ВПГ типа 2* передается половым путем или новорожденному при родах от больной матери, чаще вызывает генитальные поражения и герпес новорожденных, не исключается его передача со спермой. Мигрируя из первичного очага размножения в эпителии слизистых (чаще генитально - ректальный герпес), ВПГ проникает в поясничные ганглиозные узлы, где может сохраняться в латентном состоянии, иногда обуславливает крестцовый радикулит

- 3. *Вирус ветряной оспы (V-Z)* может вызывать высококонтагиозное инфекционное заболевание - ветряную оспу (при первичном контакте вируса с организмом), а также опоясывающий лишай (зостер), сопровождающийся воспалительной реакцией в задних корешках спинного мозга и в ганглиях и высыпанием везикул на коже по ходу зоны иннервации (ответ иммунного хозяина на реактивацию вируса в ганглиях).

Патогенез ветряной оспы и опоясывающего герпеса

- Инкубационный период – 14-21 д
- Ветряная оспа – острая фаза (первичное заболевание)
- Латентная фаза (несколько лет)
- Рецидив – опоясывающий герпес
- Генерализованные формы – у иммунокомпромисных лиц с летальностью до 60%

Лабораторная диагностика

- Вирусоскопический - тельца Арагао
- РИФ
- Серологический – РСК методом парных сывороток

- 4. *Цитомегаловирус (ЦМВ)* обладает способностью образовывать гигантские (*цитомегалия*) клетки, содержащие тельца включений. ЦМВ способен вызывать врожденную (внутриутробное заражение) и приобретенную цитомегалию, способен поражать различные органы и ткани, вызывать бессимптомное носительство и клинически выраженные формы инфекции. Вирус обладает выраженным иммунодепрессивным действием, способен инфицировать иммунокомпетентные клетки и латентно персистировать в них.

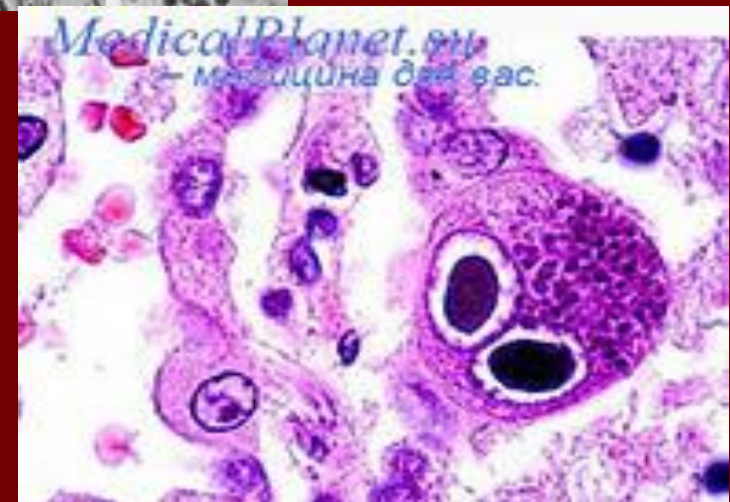
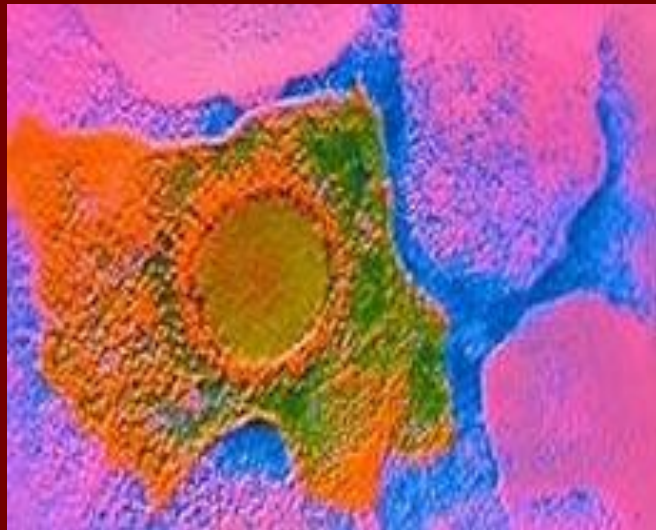
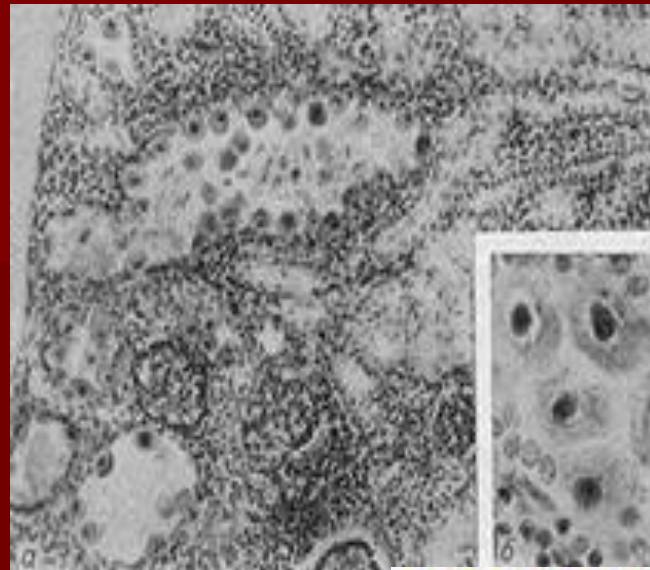
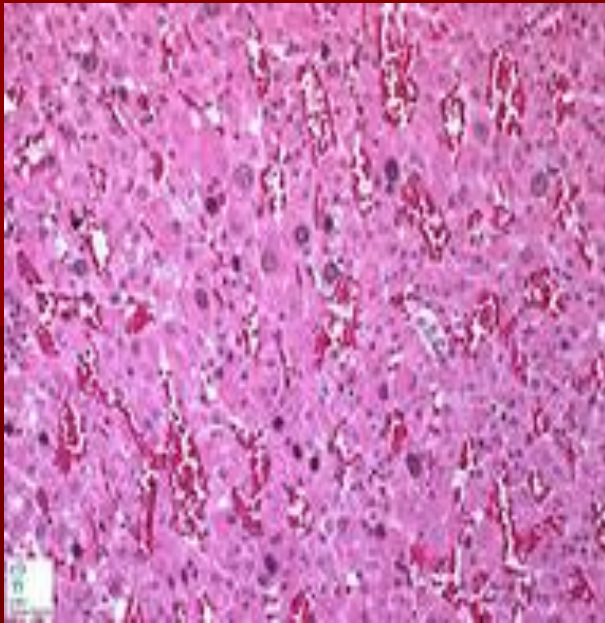
- Вирус может поражать печень, легкие, головной мозг, сердце, мочеполовые органы, слизистые оболочки желудочно - кишечного тракта. Вирус обнаружен в слюнных железах (и в слюне), почках (соответственно - в моче), материнском молоке, сперме, вагинальном содержимом, может передаваться половым путем. Длительное сохранение ЦМВ в клетках слюнных желез и выделение со слюной позволило назвать эту инфекцию "болезнью поцелуев". Наиболее тяжелые последствия имеет внутриутробная ЦМВ инфекция (врожденная цитомегалия).

Обследование на ЦМВИ

- Дети с ВУИ
- Женщины с повторными выкидышами и мертворождениями
- Органы, идущие на трансплантацию
- Больные СПИДом

Лабораторная диагностика ЦМВИ

- Вирусоскопический метод – «совиный глаз»
- Вирусологический – выделение вируса из слюны, мочи, цервикальной слизи и спермы на КК
- РИФ
- ИФА
- ПЦР



- 5. *Вирус Эпштейн-Барр (ВЭБ)* вызывает в подростковом возрасте *инфекционный мононуклеоз*, способен вызывать хроническую ВЭБ инфекцию, лимфому Беркитта, карциному носоглотки. Вирус передается воздушно - капельным путем, реже - половым. Вирус имеет мембранный антиген (МА), ядерный антиген (ЕВНА), поздний антиген вирусного капсида (VCA).

- Вирус индуцирует появление популяции реактивных Т- лимфоцитов и атипичных моноклеаров. Он специфически связывается с В- лимфоцитами, размножается в них, вызывая их поликлональную активацию и дифференцировку в плазматические клетки, секретирующие гетерофильные антитела с низкой активностью к ВЭБ, но реагирующие с различными антигенами, в т.ч. антигенами эритроцитов различных животных. Геном ВЭБ может сохраняться в В- лимфоцитах в латентном состоянии.