

**федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
“Уральский государственный медицинский университет”
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии**

Литусов Н.В.

Вирус иммунодефицита человека

Иллюстрированное учебное пособие

**Екатеринбург
2018**

УДК 579

Рецензент: профессор кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО УГМУ доктор медицинских наук профессор Слободенюк А.В.

Литусов Н.В. Вирус иммунодефицита человека. Иллюстрированное учебное пособие. – Екатеринбург: УГМУ, 2018. – 31 с.

Иллюстрированное учебное пособие “Вирус иммунодефицита человека” подготовлено в качестве информационного сопровождения самостоятельной работы студентов, изучающих частную вирусологию. Учебное пособие разработано в соответствии с требованиями ФГОС ВО и рабочих программ по микробиологии и вирусологии.

В иллюстрированном учебном пособии приводятся сведения о таксономическом положении, структуре, особенностях строения, репродукции вируса иммунодефицита человека, клинике, диагностике, лечении и профилактике ВИЧ-инфекции. Пособие содержит вопросы для контроля усвоения материала и тренировочные тестовые задания. Пособие снабжено иллюстрациями, помогающими усваивать изучаемый материал.

Иллюстрированное учебное пособие предназначено для работы студентов как при подготовке к практическим занятиям, так и непосредственно на практических занятиях.

© ФГБОУ ВО УГМУ, 2018

© Литусов Н.В.

Содержание

Введение	4
Таксономическое положение	5
Структура ВИЧ	6
Антигенная структура ВИЧ.....	9
Жизненный цикл ВИЧ	10
Резистентность ВИЧ.....	12
Эпидемиология	13
Патогенез	14
Клиника ВИЧ-инфекции.....	14
Диагностика	17
Принципы лечения ВИЧ-инфекции.....	21
Профилактика	22
Вопросы для контроля усвоения материала	23
Тренировочные тесты	23
Литература.....	30

Введение

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ, HIV - Human Immunodeficiency Virus) вызывает у человека ВИЧ-инфекцию, которая заканчивается развитием синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД, AIDS - Acquired Immunodeficiency Syndrome). ВИЧ-инфекция относится к группе антропонозных вирусных болезней.

В 1981 г. впервые было описано прогрессирующее поражение иммунной системы на фоне саркомы Капоши или пневмоцистной пневмонии у мужчин-гомосексуалистов. Со временем было отмечено широкое распространение этого заболевания. В 1982 году оно получило название Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) - синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД).

В 1983 г. из организма больных людей был выделен ранее неизвестный вирус. Возбудитель был выделен одновременно французским вирусологом Л. Монтанье из Института Пастера в Париже и американским ученым Р. Галло из Национального Института рака в США (рисунок 1).



А

Б

Рисунок 1 – А – Люк Антуан Монтанье (Luc Antoine Montagnier, род. в 1932 г.); Б – Роберт Чарльз Галло (Robert Charles Gallo, род. в 1937 г.). Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Первоначально выделенный вирус назвали лимфотропным вирусом или вирусом, ассоциированным с лимфоаденопатией. В 1986 году решением Международного Комитета экспертов по таксономии вирусов этот агент получил название *Human Immunodeficiency Virus (HIV)* – вирус иммунодефицита человека (ВИЧ).

В бывшем Советском Союзе первый случай ВИЧ-инфекции был зарегистрирован в 1985 г. у иностранного гражданина.

В 2008 г. Л. Монтанье и его коллега вирусолог Ф. Барре-Синусси (рисунок 2) за открытие вируса иммунодефицита человека были удостоены Нобелевской премии в области медицины и физиологии.



Рисунок 2 – Л. Монтанье и Франсуаза Барре-Синусси (Françoise Barre-Sinoussi, род. в 1947 г.). Заимствовано из Интернет-ресурсов.

В последующие годы это заболевание охватило все страны практически на всех континентах. Причинами быстрого и широкого распространения ВИЧ-инфекции являются высокая восприимчивость людей к вирусу иммунодефицита, разнообразие путей передачи инфекции, отсутствие эффективных средств специфической профилактики и лечения заболевания.

В 1988 г. ООН объявила 1 декабря Всемирным днем борьбы со СПИДом.

Таксономическое положение

Вирус иммунодефицита человека относится к порядку *Ortervirales* семейству *Retroviridae* подсемейству *Orthoretrovirinae* роду *Lentivirus*. Название *Retroviridae* связано с наличием в структуре вириона фермента обратной транскриптазы (англ. *retro* - обратно), которая обеспечивает образование двуцепочечной ДНК на основе информации, закодированной в одноцепочечной РНК. Название же рода *Lentivirus* (лат. *lente* – медленный) обусловлено длительным инкубационным периодом и медленным развитием инфекционного процесса.

Род *Lentivirus* объединяет 10 видов, в том числе вирусы иммунодефицита человека 1 и 2 (*Human immunodeficiency virus 1*, HIV-1 и *Human immunodeficiency virus 2*, HIV-2). К роду *Lentivirus* относятся также возбудители вирусных заболеваний животных: *Bovine immunodeficiency virus* (вирус иммунодефицита крупного рогатого скота), *Caprine arthritis encephalitis virus* (вирус артрита-энцефалита коз и овец), *Equine infectious anemia virus* (вирус инфекционной анемии лошадей), *Feline immunodeficiency virus* (вирус иммунодефицита кошек), *Jembrana disease virus* (вирус болезни Джембрана крупного рогатого скота), *Puma lentivirus* (лентивирус пум), *Simian immunodeficiency virus* (вирус иммунодефицита обезьян), *Visna-maedi virus* (вирус болезни Висна-меди овец).

ВИЧ-1 подразделяются на несколько групп: М, N, О и Р. Причиной более 90% случаев заболевания у человека являются представители группы М. Внутри группы М (англ. *main* – основная) выделяют 11 подтипов (А, В, С, D, Е, F, G, H, I, J, К). Вирус подтипа А, например, широко распространен в России и Западной Африке.

Предполагают, что ВИЧ-1 возник в результате передачи человеку вируса иммунодефицита шимпанзе, а ВИЧ-2 – вируса красноголовых мангобеев (рисунок 3).



А

Б

Рисунок 3 – А – шимпанзе; Б – красноголовый мангобей. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Структура ВИЧ

Вирус иммунодефицита человека является РНК-содержащим вирусом. Характерной особенностью ВИЧ является наличие фермента обратной транскриптазы или ревертазы (РНК-зависимой ДНК-полимеразы), обеспечивающей синтез двуцепочечной ДНК на матрице одноцепочечной РНК с последующей интеграцией ДНК в геном хозяйской клетки. Вирусная частица имеет сферическую форму диаметром 100-120 нм (рисунок 4).

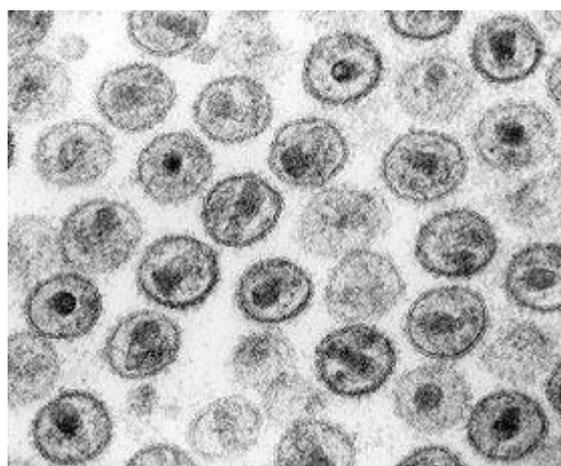


Рисунок 4 – Изображение ВИЧ, полученное с помощью трансмиссионного электронного микроскопа. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Снаружи ВИЧ имеет **суперкапсидную** двухслойную липидную **оболочку**, пронизанную гликопротеиновыми комплексами (шипами). Всего в суперкапсиде

вириона 72 шипа, напоминающих по форме грибов. Каждый грибоподобный гликопротеиновый комплекс состоит из трех молекул гликопротеина gp 120 (молекулярная масса 120 кДа) и трех молекул трансмембранного гликопротеина gp 41 (молекулярная масса 41 кДа). Гликопротеин gp 120 (белок “шляпки”) расположен на поверхности вириона и связан с гликопротеином gp 41 (белком “ножки”), который пронизывает липидную оболочку. Гликопротеин gp 120 служит для прикрепления вириона к рецептору CD4 и корецепторам или помощникам на поверхности инфицируемой клетки (например, CCR5 и CXCR-4). Вирусы, имеющие сродство к рецепторам макрофагов, называются М-тропными. Вирусы, имеющие сродство к рецепторам Т-клеток, называются Т-тропными. Гликопротеин gp 41 способствует слиянию суперкапсида с клеточной мембраной. В липидной мембране ВИЧ также находятся мембранные белки клеток-хозяев (в частности, ICAM-1, HLA-DR1, CD55 и др.), захваченные при формировании суперкапсидной оболочки вируса при выходе вирионов из инфицированной клетки.

Под суперкапсидной оболочкой располагается **слой матриксного белка p17** толщиной 5-7 нм. Матриксный белок окружает нуклеокапсид.

Капсид имеет форму усеченного конуса и состоит из белка p24 молекулярной массы 24 кДа. Внутри капсида находится **белково-нуклеиновый комплекс**, состоящий из вирусного генома, ферментов (обратной транскриптазы, протеазы и интегразы) и белка p7. Геном ВИЧ представлен двумя молекулами однонитевой плюс-РНК. Ферменты участвуют в процессах репродукции ВИЧ внутри инфицированной клетки. В частности, **обратная транскриптаза** (РНК-зависимая ДНК-полимераза) участвует в синтезе ДНК на матрице РНК; **интеграза** катализирует встраивание образованной вирусной ДНК в хромосому клетки-хозяина; **протеаза** расщепляет синтезируемые полипротеины на структурные белки. Справа и слева РНК-геном имеет **длинные концевые повторы** (LTR - long terminal repeat), которые управляют продукцией дочерних вирионов и активируются как белками вируса, так и белками инфицированной клетки. Нуклеокапсидный белок p7 служит для связи капсида с геномом. В капсиде находится также молекула затравочной РНК (тРНК lys).

Матриксный белок p17 окружает внутреннюю структуру вириона – **нуклеокапсид** или сердцевину (англ. – core), которая объединяет капсидный белок p24, две молекулы геномной РНК и ферменты (обратная транскриптаза, интеграза и протеаза). Внутри нуклеокапсида находится геном вируса в виде двух цепочек РНК, связанных белками **p7** и **p9**, а также ферменты и затравочная тРНК.

С капсидом ВИЧ-1 (белком p24) связано 200 копий **циклофилина А** (СурА), заимствованного вирусом у зараженной клетки. Циклофилин А является белком (пептидолпролилизомеразой), участвующим в прикреплении белка p17 и проведении сигналов в Т-лимфоцитах.

Внутри капсида вириона находится также **белок Vhr**, участвующий в процессах размножения и сборки вирионов и препятствующий действию противовирусных систем.

Строение ВИЧ представлено на рисунке 5.

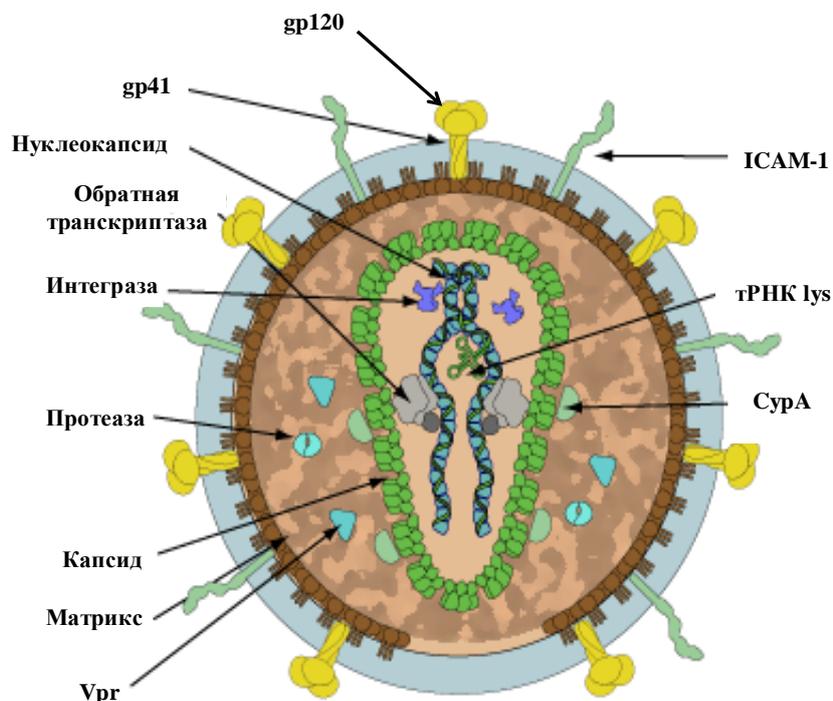


Рисунок 5 – Строение вируса иммунодефицита человека. Заимствовано и адаптировано с сайта ViralZone.

Геном ВИЧ является диплоидным, то есть представлен двумя молекулами одноцепочечной плюс-РНК. Своими 5'-концами молекулы РНК связаны с нуклеокапсидным белком р7. Этот белок имеет два аминокислотных остатка, богатых цистеином и гистидином и содержащих атом цинка (“цинковые пальцы”). В геноме ВИЧ выделяют 3 структурных гена (*gag*, *pol*, *env*) и 6 регуляторных генов (*tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr*, *vpu*). Геном вируса кодирует 9 структурных и 6 регуляторных белков.

Ген *gag* (англ. group antigen - групповой антиген) кодирует полипротеин-предшественник р55, который расщепляется вирусной протеазой до структурных белков р17, р24, р2, р7, р1 и р6. Матриксный белок р17 формирует сердцевину вирусной частицы. Капсидный белок р24 образует конусообразный капсид вириона. Белки р1 и р2 являются соединительными пептидами. Белок р7 формирует нуклеокапсид вириона (оболочку, покрывающую РНК). Коровый белок р6 участвует в конечных этапах образования вируса, связывая суженную часть капсида с суперкапсидной оболочкой вириона.

Ген *pol* (англ. polymerase - полимеразы) кодирует ферменты: обратную транскриптазу и РНК-азу Н (р66/51), интегразу (р32) и протеазу (р10). Обратная транскриптаза (ревертаза или РНК-зависимая ДНК-полимераза) обладает активностью обратной транскриптазы, РНК-азы и ДНК-полимеразы.

Ген *env* (англ. envelope - оболочка) кодирует белок gp160, который расщепляется клеточной эндопротеазой фурином в эндоплазматическом ретикулуме на поверхностный гликопротеин gp120 и трансмембранный гликопротеин gp41.

Ген *tat* (транс-активатор) детерминирует синтез активатора транскрипции (р14), который усиливает опосредованную РНК-полимеразой II элонгацию интегрированной вирусной ДНК, стимулирует транскрипцию провирусной ДНК и

транспорт РНК из ядра в цитоплазму клетки.

Ген rev определяет синтез регулятора экспрессии вирусных генов (p19), который ускоряет выход вирусных РНК из ядра в цитоплазму клетки и переключение синтеза регуляторных белков на синтез структурных протеинов.

Ген nef отвечает за синтез белкового эффектора (p27/25), усиливающего инфекционные свойства вирионов. В частности, этот белок подавляет экспрессию молекул CD4 и HLA на поверхности инфицированных клеток

Ген vif детерминирует синтез вирусного инфекционного фактора (p23), способствующего репликации вируса. Штаммы, лишенные гена vif, проникают в клетки-мишени, но не реплицируются в них, так как синтез вирусной ДНК остается незавершенным.

Ген vpr определяет синтез вирусного белка R (p15), повышающего репликацию вируса. Этот белок участвует в переносе вирусной ДНК в ядро инфицированной клетки.

Ген vpu у ВИЧ-1 (или vpx у ВИЧ-2) кодирует синтез вирусного белка U (p16), способствующего деградации CD4 и повышающего высвобождение вирионов из клетки.

Схема строения генома ВИЧ и кодируемые им белки представлена на рисунке 6.

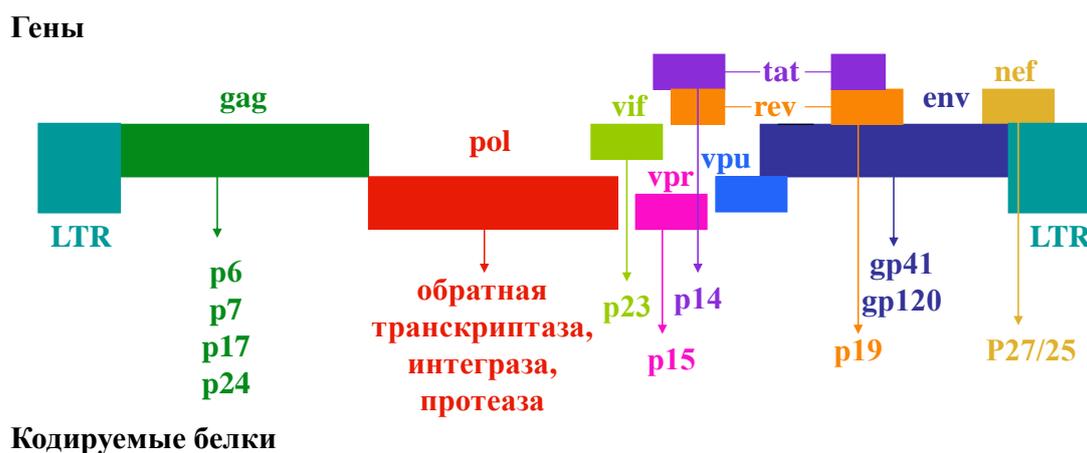


Рисунок 6 – Строение генома вируса иммунодефицита человека и кодируемые белки.

Антигенная структура ВИЧ

У ВИЧ главными антигенами являются группоспецифические и видоспецифические антигены (сердцевинный или ядерный антиген p24), а также типоспецифические антигены (оболочечные антигены gp41 и gp120). Для ВИЧ характерна высокая антигенная изменчивость. В результате сбоя обратной транскриптазы из организма больного можно выделить серологически различные клоны вируса.

Жизненный цикл ВИЧ

Жизненный цикл вируса иммунодефицита человека состоит из следующих стадий:

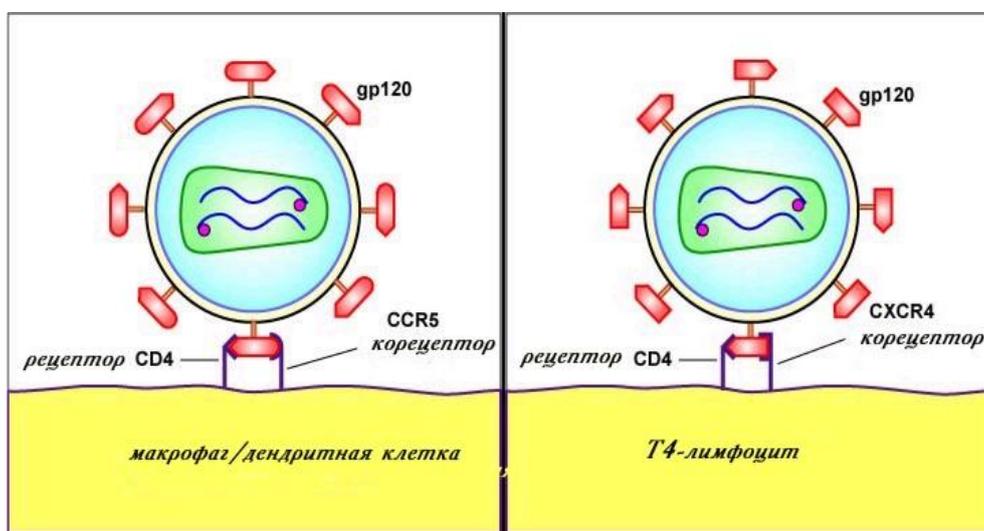
- адсорбция и проникновение вируса в клетку путем эндоцитоза;
- высвобождение вирусной РНК;
- синтез ДНК-провируса и его интеграция в геном клетки хозяина;
- синтез РНК дочерних вирионов;
- синтез белков дочерних вирионов;
- сборка и высвобождение вновь образованных дочерних вирионов из клетки

путем почкования.

Полный жизненный цикл вируса протекает в течение 1-2 суток.

Проникший в организм вирус вначале связывается гликопротеином gp120 с помощью специального кармана с рецептором CD4 Т-лимфоцитов и клеток макрофагального происхождения (макрофаги, дендритные и микроглиальные клетки).

Затем происходит дополнительное связывание вируса с еще одним вспомогательным трансмембранным белком (коррецептором), в качестве которого выступает рецептор CCR5 на макрофагах (М-тропные вирусы) или CXCR4 на Т-клетках (Т-тропные вирусы). На рисунке 7 представлены рецепторы и коррецепторы М-тропного и Т-тропного ВИЧ.



А

Б

Рисунок 7 – А – М-тропный ВИЧ; Б – Т-тропный ВИЧ. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

После этого сердцевина вируса входит в клетку путем слияния суперкапсидной оболочки вируса с плазматической мембраной клетки (рисунок 8).

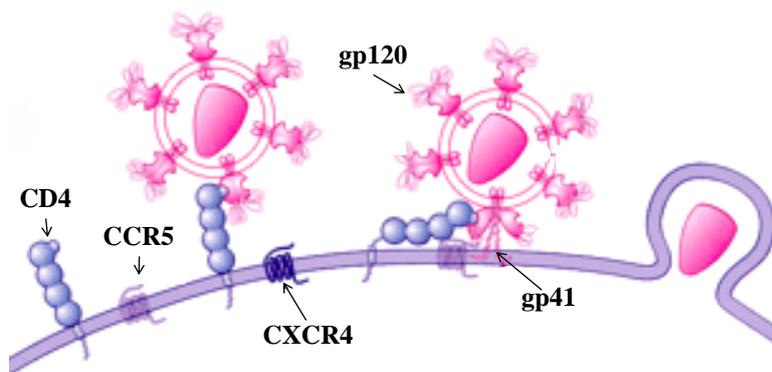


Рисунок 8 – Процесс проникновения сердцевины ВИЧ в клетку. Заимствовано и адаптировано из Интернет-ресурсов.

Проникшая в цитоплазму клетки сердцевина вириона на пути к ядру подвергается депротеинизации, в результате чего высвобождается геномная РНК и связанные с ней компоненты сердцевины. После этого с помощью вирусной обратной транскриптазы на матрице одноцепочечной вирусной РНК происходит синтез комплементарной двухцепочечной ДНК. Этот процесс происходит в цитоплазме лимфоцита и требует наличия следующих компонентов: вирусной РНК, транспортной РНК – праймера, обратной транскриптазы и нуклеозидов цитоплазмы клетки. Нуклеозиды в избытке содержатся в лимфоцитах. В результате обратной транскрипции образуется провирус (вирусная ДНК), который транспортируется в ядро клетки и встраивается в ядерную ДНК с помощью вирусного фермента интегразы. В дальнейшем провирус является матрицей для синтеза геномной РНК дочерних вирионов и иРНК, обеспечивающей синтез белков дочерних вирионов. Синтезированные в ядре иРНК транспортируются в цитоплазму клетки, где на рибосомах синтезируются вирусные структурные и регуляторные белки. После этого молекулы геномной РНК и вирусные белки транспортируются к местам сборки дочерних вирионов. Вначале формируется сердцевина вирионов, которая транспортируется к предварительно модифицированной клеточной плазматической мембране, в которую встроены гликопротеиновые шипы. Вирионы выходят из клетки путем почкования, при этом сердцевина вируса “одевается” в измененную плазматическую мембрану клетки (рисунок 9).

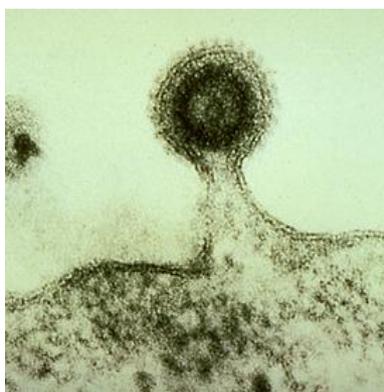


Рисунок 9 – Выход вириона путем почкования. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

После выхода дочерних вирионов клетка погибает. Полный жизненный цикл вируса иммунодефицита человека представлен на рисунке 10.

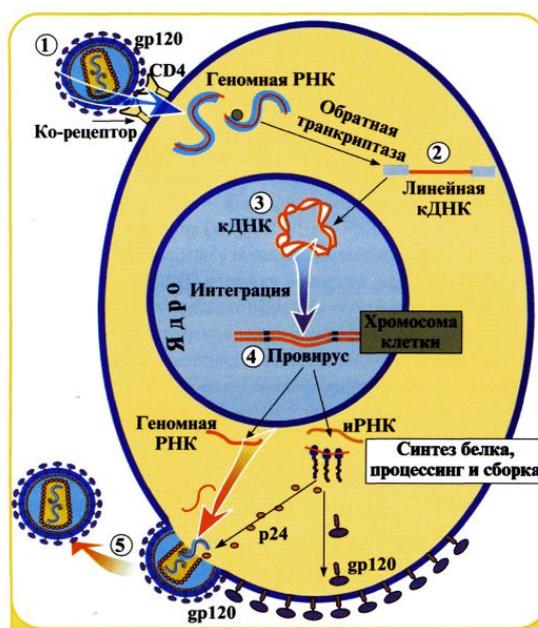


Рисунок 10 – Схема жизненного цикла ВИЧ: 1 – связывание гликопротеина gp120 с рецептором CD4 и корецептором; 2 – синтез комплементарной ДНК с помощью обратной транскриптазы; 3 – проникновение ДНК в ядро; 4 – встраивание ДНК в ядерную ДНК (образование провируса); 5 – выход вирионов из клетки путем почкования (Воробьев А.А., Быков А.С., 2003).

ДНК-провирус может длительно находиться в ядре клетки в неактивном состоянии (персистентное инфицирование). В этот период вирус можно выявить только с помощью ПЦР. Активация провируса приводит к развитию продуктивной фазы, при которой происходит активное размножение ВИЧ.

Резистентность ВИЧ

ВИЧ чувствителен к физическим и химическим факторам, гибнет в течение 30 минут при нагревании до 56°C, в течение 10 минут – при нагревании до 70-80°C, через 5-10 минут гибнет под действием таких дезинфектантов как спирт и эфир. В течение 1-10 минут ВИЧ инактивируется при действии 0,2% формальдегида, 0,3% перекиси водорода, 0,5% лизола. Вирус чувствителен к солнечной радиации, УФ-излучению, ионизирующей радиации.

Однако вирус длительно (до 2 недель) сохраняется в высушенном состоянии, в высохшей крови, а в крови доноров может сохраняться годами. В биологических материалах при комнатной температуре вирус сохраняет жизнеспособность в течение нескольких суток. ВИЧ вне организма быстро погибает, поэтому бытовым путём заражения не происходит.

Эпидемиология

ВИЧ-инфекция относится к антропонозным инфекциям, у животных это заболевание не воспроизводится. **Источник инфекции** - больной человек. **Механизм передачи** – парентеральный. Основные **пути передачи вируса** – половой (гомосексуальный и гетеросексуальный контакт), гемотрансфузионный, инъекционный (использование загрязненных шприцев, игл), инструментальный (применение загрязненных катетеров). Возможна передача ВИЧ трансплацентарным путем от матери плоду, трансплантационным путем при пересадке инфицированных органов, заражение ребенка инфицированным молоком матери.

Половой путь передачи является основным, он возможен при анальном, вагинальном и оральном сексе, независимо от сексуальной ориентации. При инъекционном пути вирус передается при использовании одних и тех же игл и шприцев, особенно потребителями наркотиков. ВИЧ может содержаться практически во всех биологических жидкостях больного человека. Однако достаточное для заражения количество вируса содержится в крови, сперме, влагалищном секрете, предсеменной жидкости, лимфе и грудном молоке. Грудное молоко представляет опасность особенно для младенцев, у которых ещё не выработался желудочный сок, губительно действующий на ВИЧ. В связи с этим ВИЧ-положительным матерям не рекомендуется кормить детей грудью.

Основными группами риска являются гомосексуалисты, наркоманы, проститутки, реципиенты крови, медицинские работники. Группу повышенного риска составляют лица, практикующие незащищенный анальный секс; наркоманы, употребляющие инъекционные наркотики, а также их половые партнёры.

ВИЧ не передается через укусы насекомых, через воду и пищу, через воздух при кашле и чихании, с потом и слезной жидкостью, при рукопожатии, при поцелуях, через посуду, одежду, при пользовании ванной, туалетом, плавательным бассейном.

В настоящее время в мире зарегистрировано более 40 млн. ВИЧ-инфицированных. Большинство ВИЧ-инфицированных зарегистрировано в странах Африки. В 2006-2007 гг. больше всего носителей ВИЧ было зарегистрировано в Индии (6,5 млн.), ЮАР (5,5 млн.), Эфиопии ((4,1 млн.), Нигерии (3,6 млн.), Мозамбике (1,8 млн.), Кении (1,7 млн.), Зимбабве (1,7 млн.), США (1,3 млн.), России (1 млн.), Китае (1 млн.). Эпидемия ВИЧ-инфекции началась в конце 1970-х – начале 1980-х гг. За это время ВИЧ заразилось почти 60 млн. человек, 25 млн. человек умерло от заболеваний, связанных с ВИЧ-инфекцией.

В России первый случай ВИЧ-инфекции был зарегистрирован в 1985 г., а в 2000 г. количество инфицированных уже превысило 10000 человек. В декабре 2016 г. в России с диагнозом ВИЧ-инфекции проживало 870952 человека. На 1 июля 2017 г. число ВИЧ-инфицированных в России составило 1167581 человек, на 1.11.2017 г. – почти 1924600 человек.

Патогенез

Вирус иммунодефицита человека с помощью гликопротеина gp120 присоединяется к CD4-рецептору и одному из корецепторов (CXCR4 или CCR5) на поверхности клеток (Т-лимфоциты, тканевые макрофаги, моноциты, дендритные клетки, клетки нейроглии, клетки Лангерганса, эпителиальные клетки кишечника и шейки матки). Затем вирус проникает внутрь клеток и размножается в них. В результате этого клетки разрушаются или теряют свои функциональные свойства, происходит накопление вируса в органах и тканях.

При ВИЧ-инфекции снижается число CD4-лимфоцитов, нарушается функция В-лимфоцитов, подавляется функция естественных киллеров, нарушается синтез комплемента, лимфокинов и других факторов, регулирующих иммунные реакции организма. В результате этого снижаются функции иммунной системы, развивается иммунодефицит и присоединяются вторичные заболевания инфекционной и неинфекционной природы, в том числе злокачественные опухоли.

Прогрессирующее уменьшение количества CD4-клеток обусловлено различными механизмами (апоптоз, образование синцития, аутоиммунные реакции, инфицирование клеток-предшественников).

Апоптоз. Инфицированные Т-клетки экспрессируют на своей мембране вирусный гликопротеин gp120. Экспрессированный гликопротеин взаимодействует с молекулами CD4 на других инфицированных или неинфицированных Т-клетках. В результате этого стимулируется “запрограммированная” гибель клеток.

Образование синцития. Экспрессия гликопротеина gp120 на мембранах инфицированных Т-клеток вызывает слияние мембран нескольких клеток, несущих на своей поверхности молекулы CD4. В результате этого образуется синцитий. Образование синцития характерно для поздней стадии развития ВИЧ-инфекции.

Аутоиммунные реакции. Экспрессия гликопротеина gp120 на мембране инфицированных Т-клеток обуславливает активацию цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ) и реакцию антителозависимой цитотоксичности. В результате этого инфицированные CD4-клетки погибают.

Инфицирование клеток-предшественников. ВИЧ инфицирует не только зрелые Т-клетки, но и клетки-предшественники Т-лимфоцитов в вилочковой железе и костном мозге. В результате этого нарушаются процессы пролиферации и дифференцировки CD4-клеток.

После того как число CD4+ Т-лимфоцитов становится ниже 200 в 1 мкл крови, система клеточного иммунитета перестает защищать организм.

Клиника ВИЧ-инфекции

ВИЧ-инфекция характеризуется специфической клинической картиной. Эта особенность обусловлена тропностью возбудителя к определенным клеткам организма и поражением различных систем организма. ВОЗ в 1990 г. предложила клиническую классификацию этого заболевания, которая в последующем

дополнялась и обновлялась.

В Российской Федерации в соответствии с Приказом Минздравсоцразвития России от 17 марта 2006 г. №166 выделяют следующие клинические стадии ВИЧ-инфекции:

1. Стадия инкубации.

2. Стадия первичных проявлений. Варианты течения:

- бессимптомное течение;
- острая инфекция без вторичных заболеваний;
- острая инфекция с вторичными заболеваниями.

3. Субклиническая стадия.

4. Стадия вторичных заболеваний:

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

4Б. Потеря массы тела более 10%, необъяснимая диарея или лихорадка более месяца, повторные стойкие вирусные, бактериальные, грибковые, протозойные поражения внутренних органов, локализованная саркома Капоши, повторный или диссеминированный опоясывающий лишай.

4В. Кахексия. Генерализованные вирусные, бактериальные, микобактериальные, грибковые, протозойные, паразитарные заболевания, в том числе: кандидоз пищевода, бронхов, трахеи, легких, пневмоцистная пневмония; злокачественные опухоли; поражения центральной нервной системы.

5. Терминальная стадия.

В практической работе выделяют следующие периоды ВИЧ-инфекции:

Инкубационный период (период сероконверсии, период от инфицирования до появления детектируемых антител к ВИЧ) продолжается от 2-4 недель до 3 месяцев.

Продромальный период (стадия первичных проявлений). Эта стадия характеризуется субфебрильной температурой, крапивницей, стоматитом, диареей, увеличением и болезненностью лимфатических узлов (рисунок 11).



Рисунок 11 – Лимфаденопатия. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Стадия первичных проявлений продолжается в течение 1-2 месяцев. К концу продромального периода в сыворотке крови пациентов появляются антигены ВИЧ и противовирусные антитела.

Латентный период (стадия вторичных проявлений) продолжается от нескольких месяцев до 5-10 лет. Одним из симптомов этого периода является генерализованная лимфаденопатия (лимфатические узлы увеличенные, плотные, безболезненные). Возможны поражения дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта, ЦНС. В крови определяются антитела к ВИЧ. Количество CD4-клеток в крови снижено.

Стадия пре-СПИД (поздняя ВИЧ-инфекция). Эта стадия продолжается 1-2 года и характеризуется угнетением клеточного звена иммунитета. Часто отмечаются инфекции, развивающиеся в результате прогрессирующего снижения количества CD4-клеток: пневмоцистная пневмония, токсоплазмоз, криптококкоз, гистоплазмоз, атипичные микобактериозы, генерализованные герпес-вирусные инфекции, кандидоз (рисунок 12).



Рисунок 12 – Кандидоз полости рта. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Терминальная стадия – СПИД. Продолжительность этой стадии составляет 1-2 года. В этот период у больного отмечаются неоплазии (в частности, саркома Капоши, лимфомы – рисунок 13), психические расстройства, прогрессирующее истощение.



Рисунок 13 – А – саркома Капоши; Б - Т-клеточная лимфома. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

При отсутствии противовирусной терапии средняя продолжительность жизни с ВИЧ-инфекцией составляет 9-10 лет, при этом средняя продолжительность жизни

на стадии СПИД составляет около 9 месяцев. По мере прогрессирования заболевания концентрация вируса увеличивается, а количество CD4-клеток уменьшается (рисунок 14).

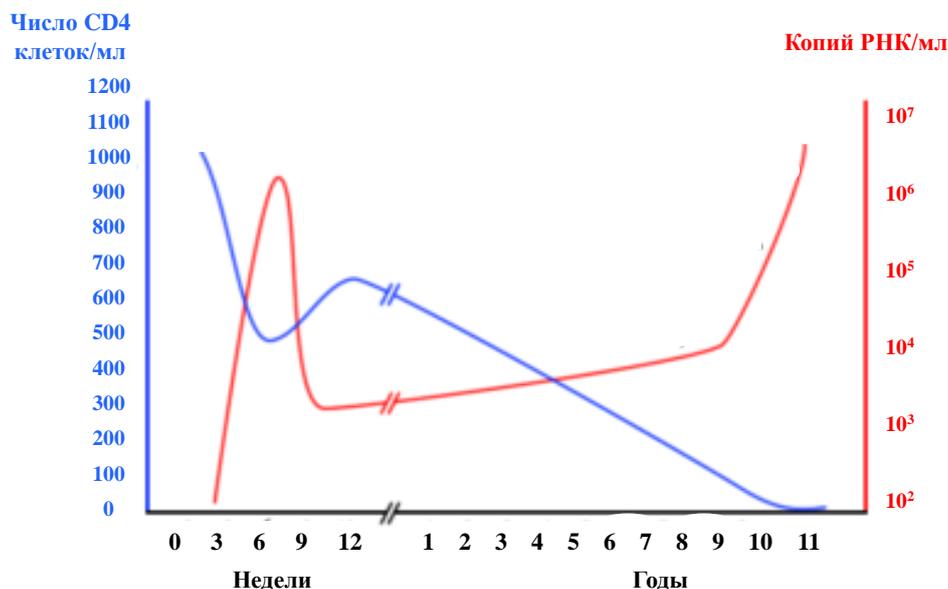


Рисунок 14 - Количество CD4-клеток и копий РНК вируса в крови больного по мере развития заболевания. Заимствовано и адаптировано из Интернет-ресурсов.

Выделяют СПИД-векторные (индикаторные, сопутствующие, ассоциированные, оппортунистические) заболевания. По этиологическому фактору они подразделяются на следующие группы:

1. Бактериальные инфекции (внелегочный туберкулез, тяжелые пневмонии, инфекции, вызванные атипичными микобактериями и др.).

2. Грибковые инфекции (кандидоз, криптококкоз, гистоплазмоз, пневмоцистная пневмония, кокцидиоидомикоз).

3. Вирусные инфекции (герпесвирусные, цитомегаловирусная, папилломавирусная и др.).

4. Протозойные инфекции (токсоплазмоз, криптоспоридиоз, микроспоридиоз и др.).

5. Другие заболевания (саркома Капоши, лимфомы, ВИЧ-энцефалопатия, ВИЧ-истощающий синдром и др.).

Диагностика

Основой лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции является выявление возбудителя (в том числе РНК), его антигенов, антител к ВИЧ и установление изменений в иммунном статусе организма с целью определения не только факта инфицирования, но и стадии заболевания. В качестве исследуемого материала в основном используют кровь, но возможно применять семенную жидкость, мочу и слюну. Результаты диагностики могут быть положительными (присутствие вируса),

отрицательными (отсутствие вируса) и сомнительными (наличие только части вирусных маркеров). Для диагностики ВИЧ-инфекции используют вирусологический, серологический, иммунологический и клинические методы диагностики.

Вирусологический метод предусматривает выделение ВИЧ в культуре клеток путем совместного культивирования (со-культивирования) лимфоцитов пациента с чувствительными клетками Н9 или СЕМ. Однако вирусологический метод отличается трудоемкостью и низкой чувствительностью, поэтому **не находит широкого применения**.

Серологический метод направлен на обнаружение антигенов ВИЧ в зараженных клетках крови или антител в сыворотке крови. Стандартным методом лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции является одновременное определение антител к ВИЧ и антигена р24 с помощью иммуноферментного (ИФА) и иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА).

Антитела к структурным белкам ВИЧ определяются с помощью скрининговых и подтверждающих методов.

Скрининговые методы выявления антител к белкам ВИЧ используются для проведения массовых исследований. Наиболее широко применяется **ИФА**, позволяющий выявлять суммарный спектр антител против антигенов ВИЧ. Чувствительность этого метода составляет 95%, специфичность – также 95%. ИФА проводят с помощью нескольких тест-систем, различающихся по составу антигенов, антител и формату тестов.

Подтверждающие методы используются при положительной реакции ИФА. В этом случае применяют метод **ИБ** (иммуноблотинг), при котором выявляют антитела к отдельным антигенам ВИЧ с помощью специальных тест-систем (рисунки 15 и 16).

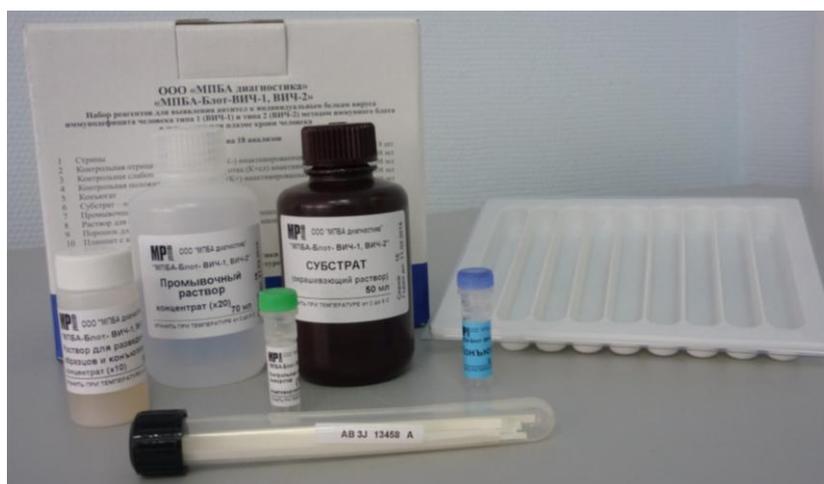


Рисунок 15 – Тест-система для выявления антител к антигенам ВИЧ методом иммуноблотинга. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

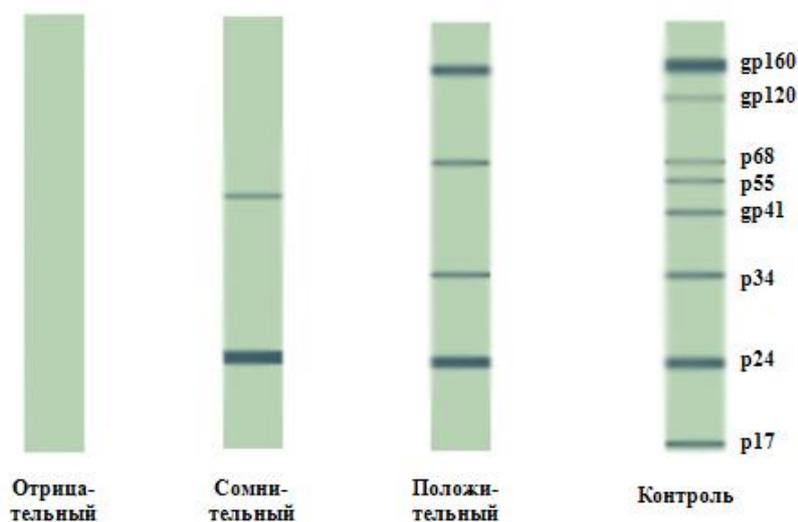


Рисунок 16 – Результаты тестирования ВИЧ-инфекции с помощью иммуноблотинга.

Диагноз ВИЧ-инфекции ставится лишь при наличии одновременно двух положительных результатов: ИФА и иммуноблотинга. Пациент с положительным результатом исследования направляется к врачу-инфекционисту для сбора анамнеза, клинического осмотра, проведения диагностических, лечебных, профилактических и противоэпидемических процедур. Алгоритм диагностики ВИЧ-инфекции представлен на рисунке 17.



Рисунок 17 - Алгоритм диагностики ВИЧ-инфекции. Заимствовано и адаптировано из Интернет-ресурсов.

К чувствительным методам выявления ВИЧ относится также **ПЦР**. С помощью этого метода не только выявляют наличие вируса, но и определяют количество копий вируса в единице объема плазмы крови, то есть **вирусную нагрузку**.

Выявление антигенов и нуклеиновых кислот ВИЧ относится к прямым методам диагностики, а обнаружение специфических антител к ВИЧ - к косвенным

методам диагностики ВИЧ-инфекции.

Иммунологические методы диагностики ВИЧ-инфекции включают в себя определение количества клеток $CD4^+$ и $CD8^+$, их соотношения, концентрации гамма-глобулина в сыворотке крови.

Клинические методы диагностики основаны на выявлении симптомов сопутствующих болезней (**ВИЧ-индикаторных заболеваний**).

При постановке диагноза ВИЧ-инфекции пациента необходимо поставить на учет для диспансерного наблюдения. Один раз в полгода рекомендуется определять иммунный статус и вирусную нагрузку. При значительном ухудшении этих показателей назначают антиретровирусные препараты.

В диагностике ВИЧ-инфекции широко используют иммунохроматографические экспресс-тесты (Determine HIV 1/2, ИХА-ВИЧ 1/2, Ретро-чеки, Ora Quick Advance). В частности, тест Детермин ВИЧ относится к тестам 4-го поколения и способен выявлять не только антитела, но и антигены ВИЧ в период “серонегативного окна” (комбинированные тесты Антиген/Антитело или АГАТ). Эта тест-система предназначена для одновременного выявления свободного антигена p24 и антител к ВИЧ в крови (сыворотке) инфицированных лиц с визуальной оценкой результатов (рисунок 18).



Рисунок 18 – Нанесение образца и визуализация результатов при использовании тест-системы Детермин ВИЧ. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

В тест-системах Ora Quick Advance положительные результаты проявляются в виде полосок в соответствующей зоне (рисунок 19).



Рисунок 19 – Тест-система Ora Quick Advance. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Аналогичную картину наблюдают и при использовании тест-системы Ретрочек ВИЧ (рисунок 20).



Рисунок 20 – Тест-система Ретрочек ВИЧ для иммунохроматографического выявления специфических антител. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Как и после тестов ИФА, результаты экспресс-тестов должны быть подтверждены иммуноблотингом.

Для выявления ВИЧ-инфицированных на ранней стадии заболевания необходимо использовать весь арсенал анализов: на антитела, на антигены и на РНК.

Принципы лечения ВИЧ-инфекции

Для лечения ВИЧ-инфекции используют специфические противовирусные химиопрепараты. Однако все антиретровирусные препараты оказывают временный терапевтический эффект. В результате мутаций у вируса иммунодефицита часто возникает устойчивость к противовирусным препаратам.

Современный способ лечения ВИЧ-инфекции называется **ВАРТ (ВААРТ)** - высокоактивная антиретровирусная терапия. Высокоактивная антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции заключается в одновременном приеме трех или четырех препаратов, направленных на подавление различных стадий репродукции вируса.

По принципу действия все антиретровирусные препараты, используемые при ВИЧ-инфекции, делятся на группы:

- ингибиторы обратной транскриптазы (нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы);
- ингибиторы протеазы;
- ингибиторы проникновения.

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) по своей структуре являются аналогами природных нуклеозидов. Они встраиваются в ДНК вируса, изменяют ее и блокируют дальнейшую репликацию вирусной ДНК. К ним относятся такие препараты как абакавир, диданозин, зальцитабин, зидовудин,

ламивудин, ставудин и др.

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) связываются с обратной транскриптазой и блокируют синтез ДНК на матрице вирусной РНК, тем самым ингибируют ранние этапы жизненного цикла вируса. К этой группе препаратов относятся делавирдин, невирапин, эфавиренц.

Ингибиторы протеазы блокируют протеазу ВИЧ, расщепляющую полипротеиновые предшественники на отдельные вирусные белки. В результате этого нарушается сборка вирусных частиц, формируются незрелые вирусные частицы, неспособные инфицировать другие клетки. К ингибиторам протеазы относятся, в частности, ампренавир, индинавир, нелфинавир, ритовир и другие препараты.

Ингибиторы проникновения препятствуют прикреплению вируса к рецептору CD4 (ингибиторы прикрепления), взаимодействию вирусной частицы с корецепторами (блокаторы корецепторов) и слиянию оболочки вириона с мембраной клетки (ингибиторы слияния). Ингибиторами проникновения являются энфувиртид, маравирок, фузеон.

Мишени для действия антиретровирусных препаратов представлены на рисунке 21.

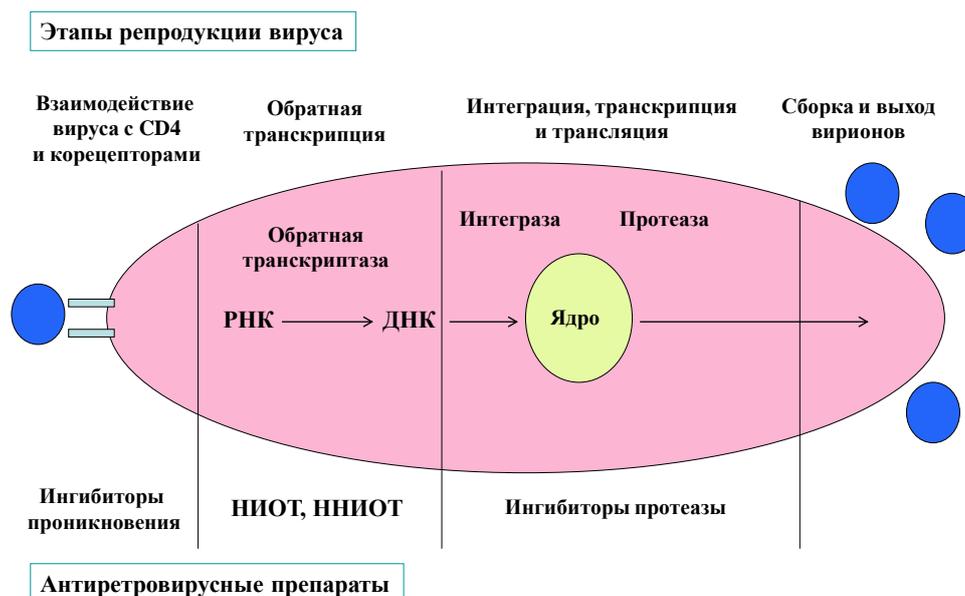


Рисунок 21 – Мишени для действия антиретровирусных препаратов.

Для оценки эффективности антиретровирусной терапии используют количественное определение копий РНК ВИЧ в крови (так называемую вирусную нагрузку).

Профилактика

Специфическая профилактика ВИЧ-инфекции не разработана. Основное

внимание в профилактике ВИЧ-инфекции в настоящее время отводится противозидемическим мероприятиям, направленным на исключение инфицирования: использование презервативов, одноразовых шприцев, игл, медицинских инструментов, систем для переливания крови, стерилизация инструментов, материалов и обеззараживание препаратов из крови, использование персоналом лечебных учреждений индивидуальных средств защиты (в частности, перчаток). Большое значение имеет своевременное обследование и выявление ВИЧ-инфицированных людей, борьба с проституцией, наркоманией, гомосексуализмом, безнравственностью, половое воспитание молодежи, просветительская работа среди населения. В России действует закон, предусматривающий уголовное наказание за умышленное заражение ВИЧ (ст. 122 УК РФ).

Вопросы для контроля усвоения материала

1. Таксономическое положение ВИЧ.
2. Структура ВИЧ.
3. Жизненный цикл ВИЧ.
4. Эпидемиология ВИЧ-инфекции.
5. Клиническая картина ВИЧ-инфекции.
6. Принципы лечения ВИЧ-инфекции.
7. Профилактика ВИЧ-инфекции.

Тренировочные тесты

1. ВИЧ относится к семейству:

- *Rhabdoviridae*
- + *Retroviridae*
- *Reoviridae*
- *Picornaviridae*
- *Togaviridae*

2. ВИЧ относится к роду:

- *Flavivirus*
- *Hepacivirus*
- + *Lentivirus*
- *Hantavirus*
- *Coronavirus*

3. ВИЧ относится к:

- флавивирусам
- герпесвирусам
- рабдовирусам

- + ретровирусам
- пикорнавирусам

4. Для ВИЧ характерно:

- отсутствие суперкапсида
- + наличие суперкапсида
- отсутствие в суперкапсиде шипов
- + наличие в суперкапсиде шипов
- ДНК-геном

5. Геном ВИЧ представлен:

- ДНК
- + двумя молекулами плюс-РНК
- двумя молекулами минус-РНК
- одной молекулой минус-РНК
- одной молекулой плюс-РНК

6. Структурными генами ВИЧ являются:

- tat
- + gag
- + pol
- rev
- + env

7. Регуляторными генами ВИЧ являются:

- + nef
- + tat
- gag
- pol
- + rev

8. Синтез структурных белков ВИЧ детерминируют гены:

- + gag
- + pol
- + env
- tat
- rev

9. ВИЧ содержит ферменты:

- гиалуронидазу
- + интегразу
- + протеазу
- коагулазу
- + обратную транскриптазу

10. Интеграза ВИЧ обеспечивает:

- передачу информации от РНК к ДНК
- передачу информации от ДНК к РНК
- адсорбцию вириона на поверхности клетки
- + встраивание провируса в геном клетки
- сборку вирионов

11. ВИЧ содержит:

- ДНК
- + две молекулы РНК
- + обратную транскриптазу
- гемагглютинин
- гиалуронидазу

12. Ферментами ВИЧ являются:

- + протеаза
- нейраминидаза
- + интегразы
- + обратная транскриптаза
- гиалуронидаза

13. Для ВИЧ характерно:

- устойчивость к дезинфектантам
- устойчивость к высокой температуре
- + наличие обратной транскриптазы
- наличие гемагглютинина
- передача воздушно-капельным путем

14. Образование поверхностных белков ВИЧ gp120 и gp41 кодируется геном:

- + env
- tat
- pol
- gag
- reg

15. Внутренние белки ВИЧ кодируются геном:

- tat
- + gag
- pol
- env
- reg

16. ВИЧ содержит геном в виде:

- одной молекулы РНК
- + двух молекул РНК
- кольцевой ДНК
- дефектной ДНК

- кольцевой РНК

17. Синтез ферментов ВИЧ кодируется геном:

- gag
- env
- + pol
- tat
- nef

18. Неструктурные белки ВИЧ детерминированы генами:

- gag
- pol
- env
- + tat
- + nef

19. Синтез регуляторных белков ВИЧ детерминируют гены:

- + nef
- + vif
- + vpr
- + vpr
- gag

20. Рецепторами для ВИЧ являются:

- CD8
- CD16
- + CD4
- CD56
- CD72

21. Слияние суперкапсида ВИЧ с мембраной клетки осуществляется с помощью:

- gp120
- + gp41
- p24
- p17
- p7-9

22. Корецепторами для ВИЧ являются:

- CD16
- + CCR5
- + CXCR4
- CD8
- CD56

23. ВИЧ взаимодействует с рецепторами чувствительных клеток с помощью белка:

- p7-9

- p17
- gp41
- + gp120
- p24

24. Умеренная репродукция ВИЧ происходит в:

- В-лимфоцитах
- Т8-лимфоцитах
- + макрофагах
- + моноцитах
- нейтрофилах

25. У ВИЧ-инфицированных людей вирус в наибольшей концентрации обнаруживается в:

- моче
- + крови
- слезной жидкости
- слюне
- + сперме

26. Встроенная в ДНК клетки нуклеиновая кислота ВИЧ называется:

- профагом
- вирионом
- + провирусом
- дефектным вирусом
- капсидом

27. Источник ВИЧ-инфекции:

- больное животное
- животное-вирусоноситель
- + больной человек
- вирусоноситель
- вода

28. Механизм заражения при ВИЧ-инфекции:

- фекально-оральный
- ингаляционный
- аэрогенный
- + парентеральный
- + вертикальный

29. Пути заражения при ВИЧ-инфекции:

- водный
- алиментарный
- воздушно-капельный
- + половой

+ инъекционный

30. Пути передачи при ВИЧ-инфекции:

- + половой
- воздушно-капельный
- воздушно-пылевой
- + внутривенное введение наркотиков
- через укусы насекомых

31. ВИЧ специфически связывается с клеточным рецептором:

- +CD4
- CD8
- CD11
- CD19
- CD23

32. Основной мишенью для ВИЧ являются;

- В-лимфоциты
- Т-лимфоциты – киллеры
- + Т-лимфоциты – хелперы
- НК-клетки
- эритроциты

33. Инкубационный период при ВИЧ-инфекции составляет:

- от 3 до 5 часов
- + 2-4 недели
- от 6 месяцев до 1,5 лет
- от 3 до 15 лет
- 10 лет

34. При ВИЧ-инфекции на всех стадиях инфекционного процесса наблюдается:

- лихорадка
- кандидоз
- герпес
- + лимфаденопатия
- саркома Капоши

35. Максимальная концентрация антител к ВИЧ наблюдается в течение:

- инкубационного периода
- первичной ВИЧ-инфекции
- + латентного периода
- стадии пре-СПИД
- стадии СПИД

36. In vitro ВИЧ культивируется:

- в куриных эмбрионах

- в организме белых мышей
- в клеточных культурах CD8⁺-клеток
- + в клеточных культурах CD4⁺-клеток
- на питательных средах

37. Достоверно подтверждает диагноз ВИЧ-инфекции:

- общий анализ крови
- ИФА
- соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров
- + иммуноблоттинг
- количество лейкоцитов

38. Иммуноблоттинг позволяет определить:

- поверхностные антигены вируса
- + антитела к поверхностным и сердцевинным антигенам вируса
- РНК вируса
- обратную транскриптазу вируса
- наличие провируса

39. Для ВИЧ-инфекции характерно:

- множественные бубоны
- + постепенное снижение CD4-клеток
- увеличение количества CD16-клеток
- + присоединение оппортунистических инфекций
- повышение уровня сахара в крови

40. СПИД-индикаторными болезнями являются:

- + пневмоцистная пневмония
- гепатит А
- + кокцидиомикоз
- грипп
- гепатит В

41. Для профилактики ВИЧ-инфекции используют:

- инактивированную вакцину
- ослабленную живую вакцину
- + средства, предупреждающие инфицирование
- субъединичную вакцину
- сплит-вакцину

42. Для специфического лечения ВИЧ-инфекции применяют:

- антибиотики
- сульфаниламидные препараты
- + ингибиторы обратной транскриптазы
- + ингибиторы протеазы
- + ингибиторы проникновения вируса

43. Для антиретровирусной терапии используют:

- + нуклеозидные ингибиторы ОТ
- + нуклеозидные ингибиторы ОТ
- антибиотики
- + ингибиторы протеазы
- арбидол

Примечание: знаком “+” отмечены правильные ответы.

Литература

1. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии: Учебное пособие для студентов медицинских вузов / Под ред. А.А. Воробьева, А.С. Быкова – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 236 с.: ил.

2. Коротяев А.И. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология: Учебник для студентов мед. вузов / А.И. Коротяев, С.А. Бабичев. - 5-е изд., испр. и доп. – СПб.: СпецЛит, 2012. – 759 с.: ил.

3. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: учебник для студентов медицинских вузов. Под ред. А.А. Воробьева. Учебники и учеб. пособия для высшей школы. Издательство: Медицинское информационное агентство, 2012. – 702 с.

4. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. В 2-х т. Том 1 : учеб. по дисциплине “Микробиология, вирусология и иммунология” для студентов учреждений высш. проф. образования, обучающихся по специальностям 060101.65 “Лечеб. дело”, 060103.65 “Педиатрия”, 060104.65 “Медико-профилактич. дело” / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 448 с.: ил.

5. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. В 2-х т. Том 2 : учеб. по дисциплине “Микробиология, вирусология и иммунология” для студентов учреждений высш. проф. образования, обучающихся по специальностям 060101.65 “Лечеб. дело”, 060103.65 “Педиатрия”, 060104.65 “Медико-профилактич. дело” / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 480 с.: ил.

6. Медицинская вирусология: Руководство / Под ред. Д.К. Львова. – М.: ООО “Медицинское информационное агентство”, 2008. – 656 с.: ил.

7. Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией. Методические указания МУ 3.1.3342-16.

8. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией (клинический протокол). М., 2015.

Литусов Николай Васильевич

Вирус иммунодефицита человека

Иллюстрированное учебное пособие