

КАЗАНСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ



## Ретровирусы. ВИРУС ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА

Д.м.н., зав.кафедрой  
микробиологии имени академика  
В.М. Аристовского  
ИСАЕВА Гузель Шавхатовна



# Вопросы лекции

- История открытия вируса иммунодефицита человека
- Свойства ВИЧ (таксономия, структура вириона, антигены и антигенная изменчивость)
- Эпидемиология и патогенез ВИЧ
- СПИД-маркерные возбудители
- Принципы микробиологической диагностики ВИЧ
- Этиотропная терапия и профилактика ВИЧ



# ВИЧ – инфекция -

- это медленно прогрессирующее инфекционное заболевание, возникающее вследствие заражения вирусом иммунодефицита человека, поражающего иммунную систему, в результате чего организм становится высоко восприимчив к различным инфекциям и опухолям, которые в конечном итоге приводят больного к гибели.



# История открытия

- Точкой отсчета стало лето 1981 года, когда в американском Центре по контролю за заболеваниями (ЦКЗ), расположенном в Атланте, было зафиксировано увеличение потребления лекарств, ранее очень редко используемых. При анализе этого явления было установлено, что они применялись для лечения *пневмоцистоза легких*.

- Вскоре после этого в ЦКЗ поступили сообщения об увеличении заболеваемости злокачественной опухолью кожи - саркомой Капоши.





- При этом все больные были молодыми мужчинами и у некоторых из них диагностировался пневмоцистоз легких, а также такие инфекционные заболевания, как генерализованный герпес, кандидоз, опоясывающий лишай, и другие заболевания, указывающие на недостаточное функционирование иммунной системы.



# Как все начиналось

- Результатом эпидемиологического исследования, проведенного в 1982 году, при котором были отслежены и проанализированы половые контакты больных, стало предположение о наличии инфекционного агента (возбудителя заболевания), и о том, что его передача осуществляется при половом контакте между мужчинами.



# Как все начиналось

- В том же 1982 году были получены данные и первые доказательства того, что возможны и другие пути передачи. Были обнаружены случаи развития заболевания у лиц, страдающих *гемофилией*.



# Как все начиналось

- Случаи заболевания были диагностированы также у людей, получавших по каким-либо причинам цельную донорскую кровь и ее компоненты, у наркоманов, использующих общие шприцы и иглы при введении наркотиков, а также у женщин-проституток и у лиц, имеющих большое число половых партнеров.

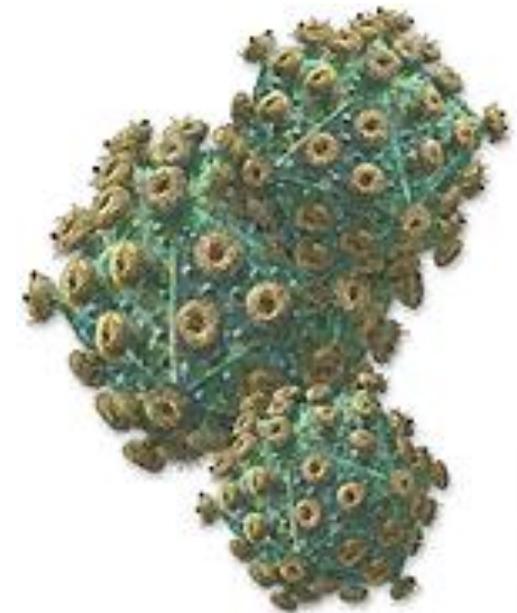
# Открытие вируса иммунодефицита человека

- Открытие вируса произошло в 1982 году почти одновременно в двух лабораториях. Первооткрывателями вируса стали *Люк Монтанье* из Института имени Пастера (Франция) и *Роберт Галло* из Национального института здоровья (США).
- ВИЧ-2 был открыт в 1985 году



# Таксономия

- **Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)** относится к семейству ретровирусов роду *Lentivirus*.
- Имеется два типа вирусов - ВИЧ-1 и ВИЧ-2.



# Возможное происхождение возбудителя ВИЧ-1



# Возможное происхождение возбудителя ВИЧ-2



## ВИЧ-2

### приобретен у дымчатых мангобеев

- Вызывает СПИД, но иммунодефицит развивается медленнее, чем при ВИЧ-1- инфекции
- Инфицировано в мире 1-2 миллиона человек
- Преимущественно встречается в странах, связанных с Португалией
- Быстро распространился во время и после войны за независимость в Гвинеи-Бисау
- В России отмечены единичные случаи (?)

# Другие ретровирусы: HTLV-I,II (Т-лимфотропный вирус человека)



## HTLV-II

вероятно вызывает миелопатию,  
тропический спастический парапарез,  
небольшую часть случаев волосоклеточного  
лейкоза и Т-клеточных лимфом



# Строение ВИЧ

- Вирус имеет округлую форму
- Размер 100-140 нм
- Геном представлен двумя молекулами РНК
- Геном содержит 9 генов, из них 3 – структурные, 6 – регуляторные



# Структурные гены

кодируют белки, входящие в структуру вириона:

gag – синтез капсидных, матриксных,  
нуклеокапсидных белков

env – синтез поверхностных гликопротеинов

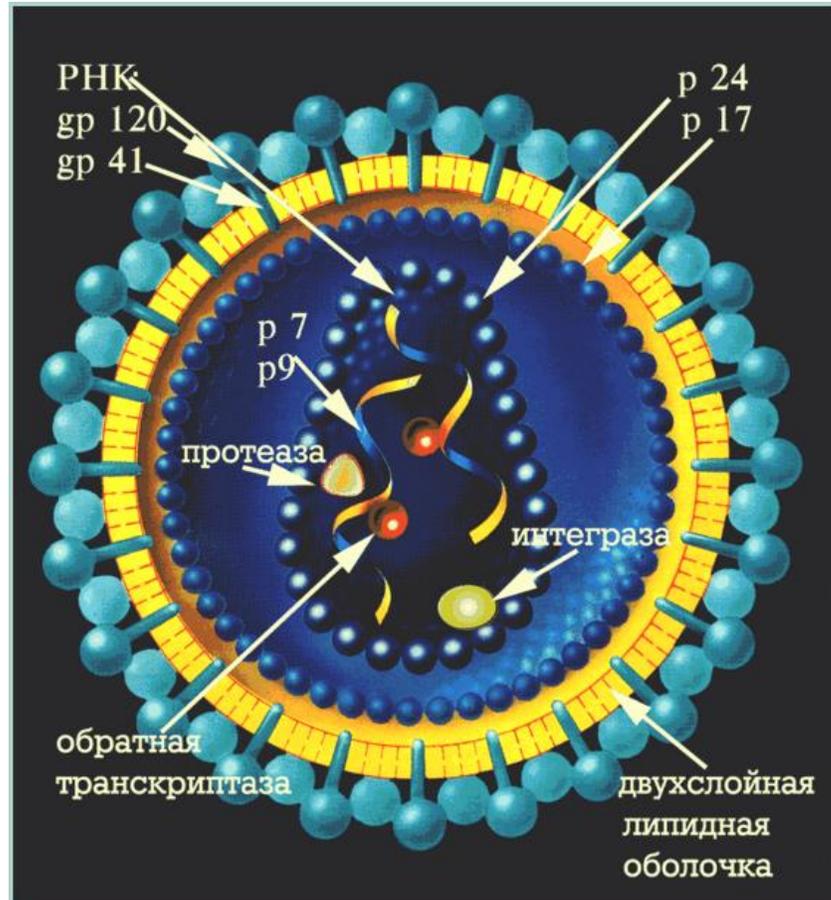
pol – синтез обратной транскриптазы, РНК-азы,  
протеазы



# Регуляторные гены

- tat – регуляция транскрипции и трансляции
- rev – кодирует синтез белка, ускоряющего трансляцию
- nef – кодирует синтез белка – эндогенного ингибитора репликации вируса
- vif – вирусный инфекционный фактор
- vpx, vpr – функция не установлена

# Строение ВИЧ-1



- В центре вириона 2 молекулы РНК связаны с двумя молекулами обратной транскриптазы. Они упакованы с помощью белков р17 и р24
- Вирион имеет внешнюю белковую оболочку, представленную белком р18, и суперкапсид, представленный гликопротеидом gp160

# Строение суперкапсида

Гликопротеид суперкапсида (gp160) состоит из двух гликопротеидов, напоминающих гриб: «ножка» погружена в мембрану

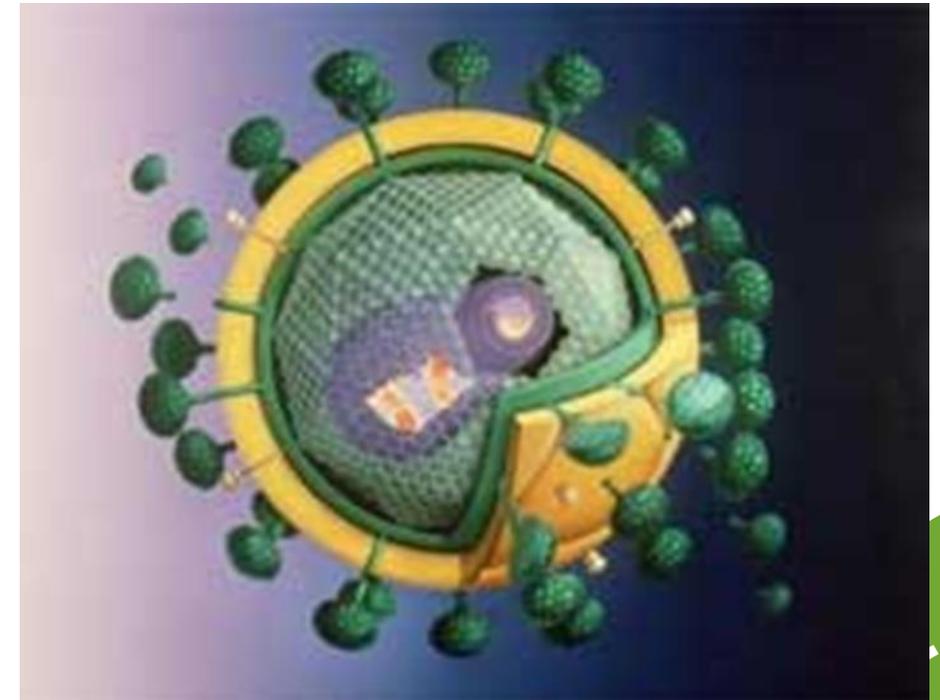
и представлена

гликопротеидом gp41,

а «шляпка» обращена

наружу и представлена

гликопротеидом gp120





# Антигены ВИЧ-1 и ВИЧ -2

- ВИЧ-1: gp120, gp41, gp160, p24
- ВИЧ-2: gp140, gp105, gp36, p26



# Антигенная изменчивость

- Характерна высокая антигенная изменчивость в виде антигенного дрейфа
- Повышенной мутабельностью обладает *env* ген, кодирующий gp120, что приводит к образованию новых вариантов
- Существует 10 антигенных вариантов вируса ВИЧ-1 (А-К), имеющих географические различия



# Культивирование

- Вирус культивируют на клеточных культурах клетках Т-лимфоцитов (хелперов).
- Цитопатический эффект в виде образования синцитиев (гигантских клеток, имеющих 100-500 ядер)



# Устойчивость

- При кипячении погибают через 1 мин
- быстро инактивируются под воздействием дезинфицирующих средств, УФ-излучения.
- Устойчивы к замораживанию (жизнеспособность сохраняется в замороженной плазме и сыворотке несколько лет)



# Источник инфекции

- Источник возбудителя - человек, больной или вирусоноситель.
- Больные заразны в течение всей жизни.





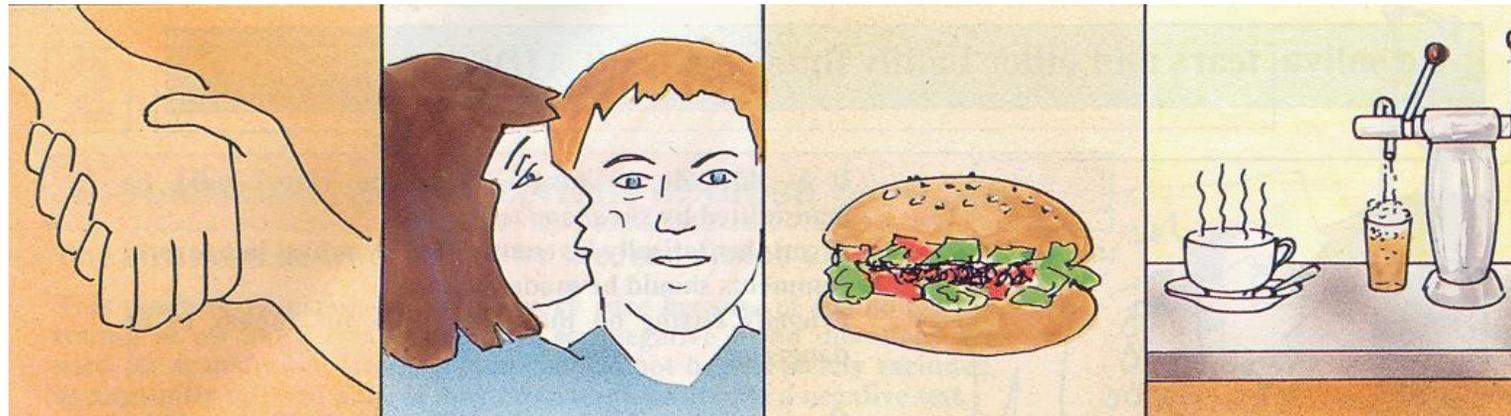
# Пути передачи:

- Половой
- Парентеральный
- Гемотрансфузионный
- Трансплантационный
- Вертикальный (во время беременности, родов, кормления грудным молоком)



# ВИЧ не передается

- через укусы насекомых,
- при бытовом контакте,
- через слюну

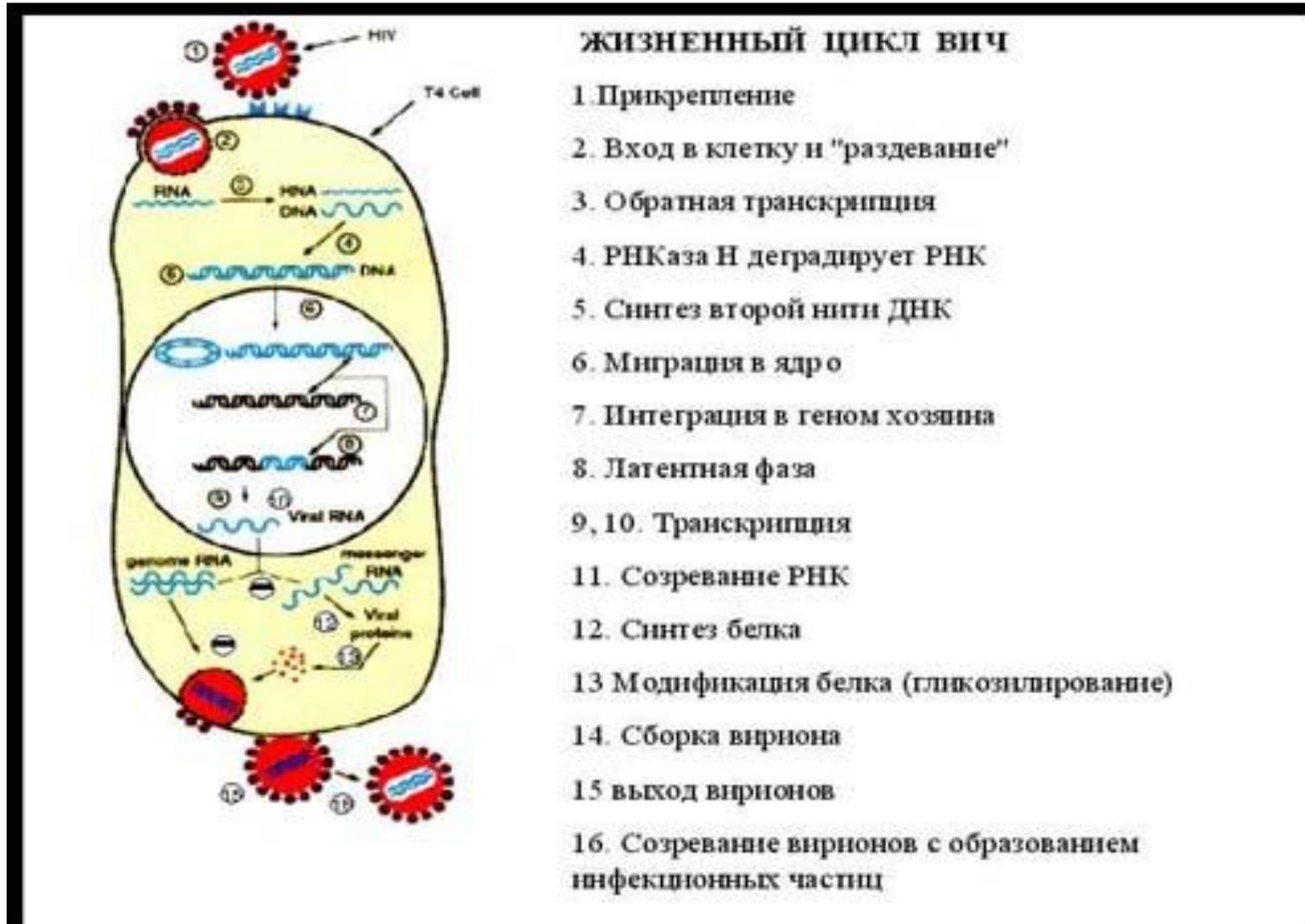




# Вероятность заражения ВИЧ при однократном воздействии

- Сексуальные контакты (вагинальные, анальные, оральные) 1,0%
- Переливание крови и препаратов из неё > 90%
- Парентерально (загрязнённые медицинские и др. инструменты) от 1,0% до 90%
- Ранения медперсонала загрязнёнными инструментами < 0,5 %
- Перинатальное (беременность, роды) инфицирование от 2-5% до 30%

# Взаимодействие вируса с клеткой





# Вопросы для самоподготовки

1. История возникновения ВИЧ.
2. ВИЧ-глобальная проблема человечества.
3. Биобезопасность и ВИЧ
4. СПИД-ассоциированные инфекции вирусной, грибковой, бактериальной и паразитарной природы. Микробиологическая характеристика и диагностика этих заболеваний.
5. Патогенез, микробиологическая диагностика, профилактика и лечение ВИЧ-инфекции



# Патогенез

- ВИЧ инфицирует клетки, несущие рецепторы CD4 и хемокиновые рецепторы CCR5 и CXCR4:
- Т-хелперы
- Макрофаги
- Клетки островков Лангерганса
- Клетки микроглии головного мозга
- Фолликулярные дендритные клетки слизистых оболочек



# Патогенез ВИЧ инфекции

- Цикл развития вируса в организме человека представляет собой два параллельно текущих процесса:
- - продуктивная инфекция: образование новых копий вируса в активированных CD4 Т-лимфоцитах и поражение новых клеток-мишеней с последующей их активацией;
- - формирование латентного резервуара: внедрение ДНК ВИЧ в клетки-мишени без их активации. ДНК ВИЧ, внедренная в клетки-мишени, может переходить из латентного состояния в активное с синтезом РНК ВИЧ и сборкой новых копий вируса, обуславливая реактивацию ВИЧ-инфекции после отмены терапии.



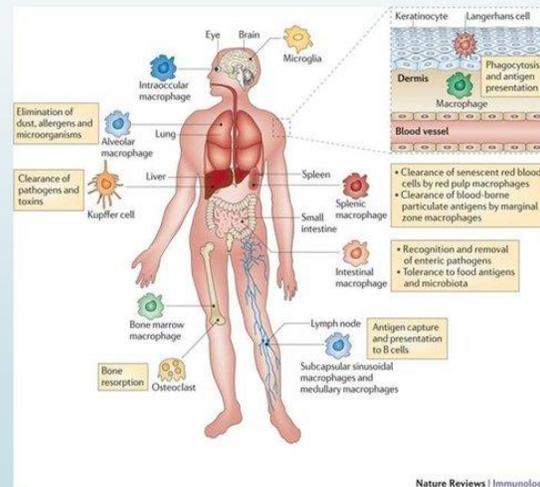
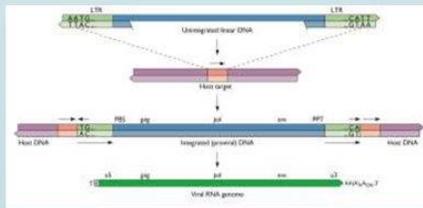
# Понятие резервуара ВИЧ

- Резервуары ВИЧ – это типы клеток или анатомические зоны, в которых персистируют вирусы иммунодефицита человека
- Анатомические резервуары – зоны человеческого организма, где вирус продолжает размножаться тогда, когда в плазме его нет благодаря антивирусной терапии.
- Размер резервуара наиболее часто оценивается по количеству общей ДНК ВИЧ – всей ДНК ВИЧ в пораженных клетках-мишенях.

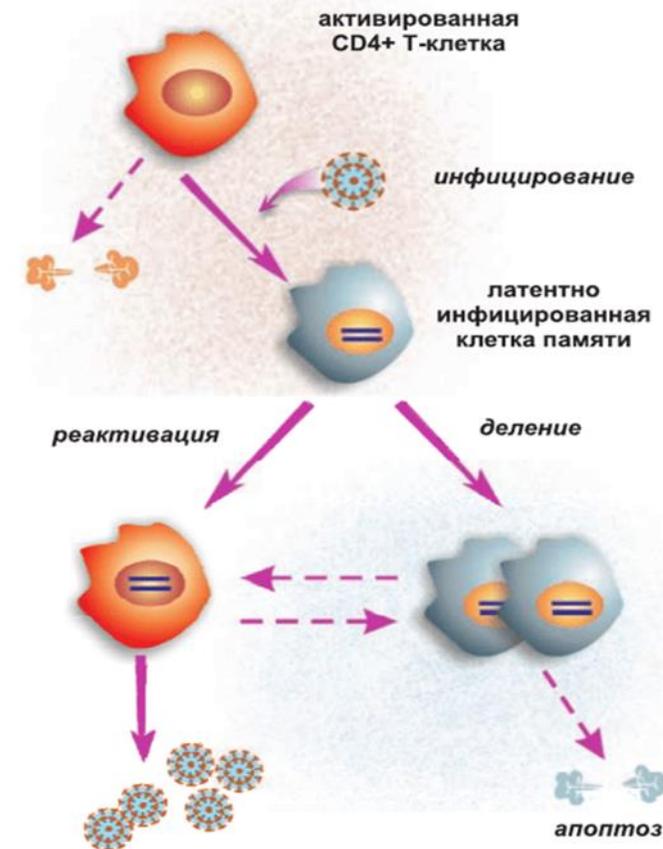
# Скорость повторного развития продуктивной инфекции тем выше, чем больше размер резервуара .

## Макрофаги как резервуар ВИЧ

- Макрофаги присутствуют практически во всех тканях тела
- Внутри макрофагов ВИЧ превращается в провирус
- Современная терапия способна убрать ВИЧ из крови, но не из макрофагов



Nature Reviews | Immunology





# Патогенез

- 1. Инкубационный период (от 7 до 90 дней) от момента инфицирования до появления антител. Симптомов нет, но человек заразен через неделю после инфицирования (серонегативное «окно»). Вирус размножается в геометрической прогрессии



## 2. Стадия первичных проявлений

- Характеризуется взрывообразным размножением вируса. Длительность 2-4 недели. Клинически напоминает любую острую инфекцию. Симптомы: лихорадка, головная боль, может быть диарея.



### 3. Латентный период

- Длительность более 5-10 лет.
- Единственный симптом : генерализованная лимфаденопатия.
- Уменьшение количества Т-хелперов по отношению к Т – супрессорам



## 4. СПИД- ассоциированный комплекс

- Взрывообразное размножение вируса
- Резкое снижение иммунитета
- Присоединение оппортунистических инфекций и опухолей (саркома Капоши)



## Оппортунистические инфекции:

- Бактериальные (стафилококки, стрептококки, микобактерии и др.)
- Вирусные (вирусы простого герпеса, цитомегаловирусы, вирусы опоясывающего лишая, Эпштейна-Барра, папилломавирусы и др.)
- Грибковые (грибы рода Кандида, аспергиллы и др.)
- Протозойные (токсоплазмоз, пневмоцистоз, криптоспоридиоз)



## 5. Собственно СПИД

- Длительность 1-2 года
- Полное отсутствие иммунного ответа
- Развитие слабоумия
- Смерть от вторичных инфекций и опухолей



# Диагностика

- Материал для исследования: кровь
- Методы:
  - 1. Серологический
  - 2. Вирусологический
  - 3. молекулярно-генетический
  - 4. иммунологический



## Серологический метод

- 1. Обнаружение антител с помощью ИФА (иммуноферментный анализ) (скрининговое исследование)
- Подтверждающий тест: иммуноблотинг - выявление антител к определенным белкам вируса: gp120, gp41, gp160, p24 и другим.
- 2. Обнаружение антигенов вируса (p24) с помощью ИФА и РИФ. Антиген p24 появляется на 1-2 неделе после заражения и циркулирует до 8 недели.

Исчезновение в крови p24 и появление антител к белкам ВИЧ свидетельствует о сероконверсии (переход в стадию первичных проявлений).

Второй подъем содержания p24 приходится на стадию СПИДа, антитела к p24 в стадию СПИДа падают.



# Молекулярно-генетический

- ПЦР (полимеразная цепная реакция) включает:  
качественное определение провирусной ДНК ВИЧ в  
моноклеарных клетках крови и количественное определение  
РНК ВИЧ в плазме крови (тест вирусной нагрузки)



# Вирусологический метод

- Выделение вируса на клеточных культурах следующих линий :
- H2, MOLT, SEM
- Индикация по цитопатическому действию (образование синцитиев)
- Идентификация с помощью РИФ



# Лабораторная диагностика ВИЧ

- Стандартным методом лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции служит определение антител и антигена ВИЧ с помощью диагностических тестов, одновременно выявляющих антитела к ВИЧ 1,2 и антиген р24. Для подтверждения результатов в отношении ВИЧ применяются подтверждающие тесты (иммунный, линейный блот и определение РНК/ДНК ВИЧ молекулярно-биологическими методами).



# Лабораторная диагностика ВИЧ

- Диагностический алгоритм тестирования на наличие антител к ВИЧ состоит из двух этапов - скрининга и подтверждения результатов скринингового исследования.
- На первом этапе (скрининг) в случае получения положительного результата в диагностических тестах, одновременно выявляющих антитела к ВИЧ 1,2 и антиген р24, анализ проводится последовательно еще 2 раза (с той же сывороткой и в той же тест-системе, вторая сыворотка запрашивается только в случае невозможности направления для дальнейшего исследования первой сыворотки). Если получены два положительных результата из трех постановок, сыворотка считается первично-положительной и направляется в референс-лабораторию для дальнейшего исследования.
- На втором этапе (подтверждение результатов скринингового исследования в референс-лаборатории) первично положительная сыворотка повторно исследуется в диагностических тестах, одновременно выявляющих антитела к ВИЧ 1,2 и антиген р24, во второй тест-системе другого производителя, отличающейся от первой по составу антигенов, антител или формату тестов. При получении отрицательного результата сыворотка повторно исследуется в третьей тест-системе, отличающейся от первой и второй по составу антигенов, антител или формату тестов. В случае получения отрицательного результата (во второй и третьей тест-системах) выдается заключение об отсутствии антител/антигенов ВИЧ. При получении положительного результата (во второй и (или) третьей тест-системе) сыворотку необходимо исследовать в иммунном или линейном блоте. При необходимости сокращения сроков установления диагноза ВИЧ-инфекции и незамедлительного назначения АРТ пациенту в качестве подтверждающего исследования вместо иммунного или линейного блота может быть проведено определение РНК ВИЧ молекулярно-биологическими методами.



# Лабораторная диагностика ВИЧ

- Положительными (позитивными) считаются пробы, в которых в иммунном или линейном блоте обнаруживаются антитела как минимум к 2 из 3 гликопротеинов ВИЧ (env) или выявлена РНК ВИЧ молекулярно-биологическими методами. Пациент с положительным результатом референс-исследования, а также при выявлении антигена p24 направляется для установления диагноза ВИЧ-инфекции в Центр по профилактике и борьбе со СПИД или иную уполномоченную специализированную медицинскую организацию.
- Отрицательными (негативными) считаются сыворотки, в которых не обнаруживаются маркеры ВИЧ-инфекции (антитела, антигены, ДНК/РНК ВИЧ).
- Неопределенными (сомнительными) считаются сыворотки с белковым профилем в иммунном блоте, не отвечающим критериям позитивности. При получении неопределенного результата с белковым профилем, включающим белки сердцевин (gag), p24, проводится исследование для диагностики ВИЧ-2 и определение ДНК/РНК ВИЧ молекулярно-биологическими методами.
- При получении отрицательного и сомнительного результата тестирования на ВИЧ у лиц, указавших о наличии высокого риска заражения ВИЧ-инфекцией в течение последних 3 месяцев, обследование на ВИЧ через 2 недели повторяется.



# Лабораторная диагностика ВИЧ

- Для диагностики ВИЧ-инфекции у детей в возрасте до 18 месяцев, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, в связи с наличием материнских антител применяются следующие подходы:
- Для диагностики ВИЧ-инфекции у детей в возрасте до 18 месяцев, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, используют методы, направленные на выявление генетического материала ВИЧ (ДНК или РНК). Преимущественно применяется метод выявления ДНК ВИЧ. При наличии высокого риска заражения ВИЧ исследование проводится в первые 48 часов жизни ребенка (нельзя исследовать кровь из пуповины) и в возрасте 14-21 дня. Первое обязательное исследование на ДНК/РНК ВИЧ проводится через 2 недели после окончания курса АРТ. При получении положительного результата второе исследование проводится в кратчайшие сроки. При получении отрицательного результата второе обязательное исследование проводится в возрасте 4-6 месяцев. Получение положительных результатов обследования на ДНК ВИЧ или РНК ВИЧ в двух отдельно взятых образцах крови у ребенка в любом возрасте является лабораторным подтверждением диагноза ВИЧ-инфекции. Получение двух отрицательных результатов обследования на ДНК ВИЧ или РНК ВИЧ в возрасте 1,5-2 месяцев и 4 - 6 месяцев (при отсутствии грудного вскармливания) свидетельствует против наличия у ребенка ВИЧ-инфекции, однако снятие ребенка с диспансерного учета по поводу интранатального и перинатального контакта по ВИЧ-инфекции может производиться в возрасте старше 6 месяцев.



# Лечение

- **Антиретровирусные препараты (АРВП)** применяют для терапии и профилактики ВИЧ-инфекции.
- Существует 3 класса АРВП:
  1. Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ.
  - 2. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ.
  - 3. Ингибиторы протеазы ВИЧ.



## Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ

- В основе структуры всех НИОТ лежит один из аналогов природного нуклеозида (тимидин, аденин, цитидин или гуанин), что обуславливает общее свойство метаболитов каждого из препаратов блокировать обратную транскриптазу ВИЧ и избирательно ингибировать репликацию вирусной ДНК.
- **аналоги тимидина** -
  - зидовудин,  
фосфазид,  
ставудин;
- **аналог аденина** -
  - диданозин;
- **аналоги цитидина** -
  - зальцитабин,  
ламивудин;
- **аналог гуанина** -
  - абакавир.



# Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ

- К группе ННИОТ относятся невирапин и ифавиренц. Они ингибируют ранние стадии жизненного цикла вируса, поэтому активны в отношении остро инфицированных клеток **ВИЧ-1**.



# Ингибиторы протеазы ВИЧ

- К ингибиторам протеазы ВИЧ относятся саквинавир, индинавир, ритонавир, нелфинавир и ампренавир.
- **Механизм действия**
- Протеаза ВИЧ - фермент, необходимый для протеолитического расщепления полипротеиновых предшественников вируса на отдельные белки, входящие в состав ВИЧ. Расщепление вирусных полипротеинов крайне важно для созревания вируса, способного к инфицированию. ИП блокируют активный центр фермента и нарушают образование белков вирусного капсида. Препараты этой группы подавляют репликацию ВИЧ, в том числе при резистентности к ингибиторам обратной транскриптазы. В результате угнетения активности ВИЧ-протеазы формируются незрелые вирусные частицы, неспособные к инфицированию других клеток.



# Лечение

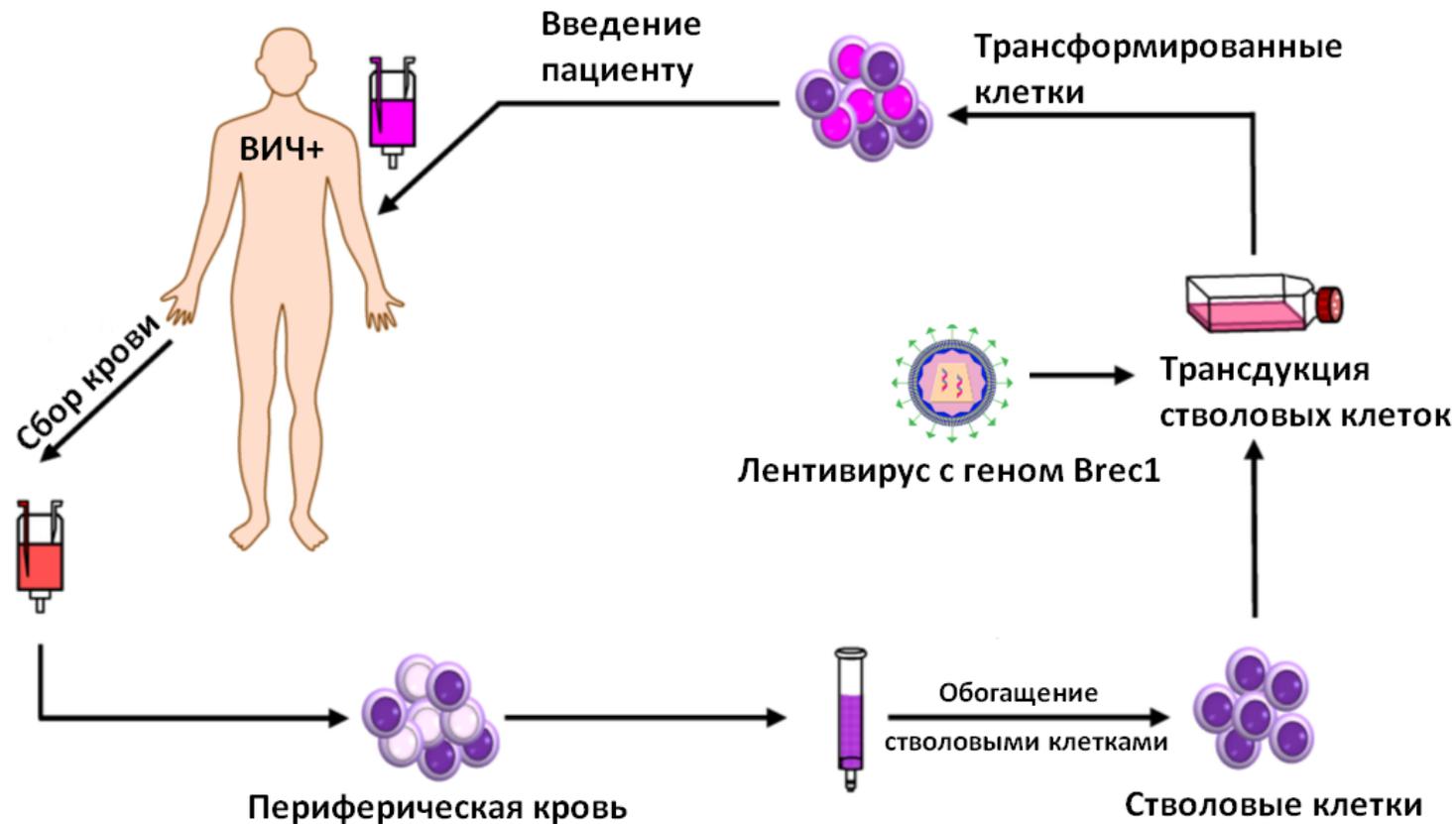
- Альфа - интерферон удлинняет латентный период, подавляя репликацию.
- Иммуностимуляция: интерлейкин -2, интерфероны и иммуноглобулины.
- Лечение опухолей, вторичных инфекций и инвазий

# Феномен «Берлинского пациента»

- Молекулярные механизмы проникновения ВИЧ в клетку-мишень включают в себя специфичное взаимодействие гликопротеина вирусной оболочки gp120 с молекулой CD4 и хемокиновым рецептором CCR5. Одновременная экспрессия молекул CD4 и CCR5 наблюдается в CD4+ лимфоцитах (Т-хелперы 1 типа, дендритные клетки, моноциты, макрофаги).
- Полиморфизм CCR5-Δ32 является делецией 32 пары нуклеотидов гена CCR5, мутация потери функции, которая обеспечивает генетическую резистентность инфицированию ВИЧ-1. Мутация обнаруживается в европеоидной популяции с частотой 10–15% гетерозиготные и 1% гомозиготные носители.
- В 2007 году Браун прошёл процедуру, известную как [трансплантация гемопоэтических стволовых клеток](#) для лечения [лейкемии](#). Из 60 [подходящих доноров](#) они выбрали [гомозиготного человека \[CCR5\] -Δ32](#) с двумя [генетическими копиями](#) редкого варианта клеточного рецептора. Эта генетическая характеристика придает устойчивость к ВИЧ-инфекции, блокируя прикрепление ВИЧ к клетке. Через три года после трансплантации и, несмотря на прекращение [антиретровирусной терапии](#), исследователи не смогли обнаружить ВИЧ в крови Брауна или в различных биопсиях. В конце сентября 2020 стало известно, что у него обнаружили рак в последней стадии. По словам медиков, после трансплантации ВИЧ больше не проявлялся, но в этом году рак стал широко распространяться по организму. Тимоти Рэй Браун умер 29 сентября 2020 года



# Генная терапия ВИЧ - делеция CCR5 $\Delta$ 32 (перспективы)





# Профилактика

- Основной метод - прерывание путей передачи инфекции.
- Для предупреждения полового пути передачи следует иметь одного надежного полового партнера или пользоваться презервативом при случайном сексуальном контакте.
- Сан.-просвет. работа среди населения



# Профилактика

- В медицинских учреждениях проводятся мероприятия по обеззараживанию инструмента, исследуются все порции донорской крови.
- Использование одноразового медицинского инструмента
- Лица, контактировавшие с ВИЧ-инфицированным, подвергаются обследованию
- Обследование беременных женщин.



# Литература:

## ОСНОВНАЯ:

- Медицинская микробиология, вирусология и иммунология : в 2 т. : учебник / под ред. В. В. Зверева, М. Н. Бойченко. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022.
- Микробиология, вирусология. Руководство к практическим занятиям : учебное пособие / под ред. В. В. Зверева, М. Н. Бойченко. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022.

[Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28 января 2021 г. N 4 "Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 "Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней" \(с изменениями и дополнениями\)](#)



Благодарю  
за внимание!