



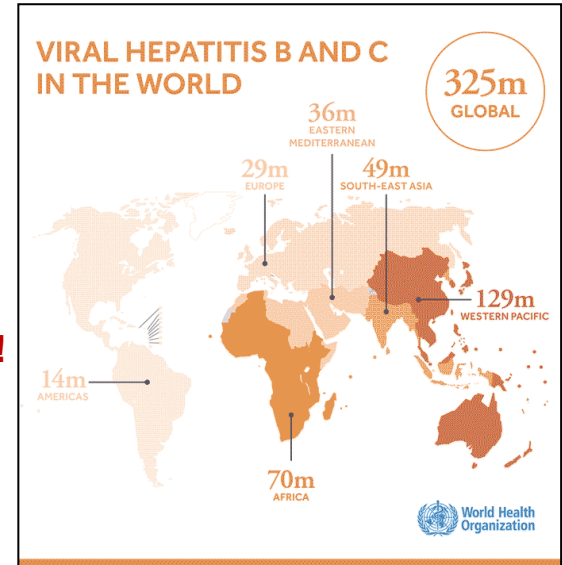
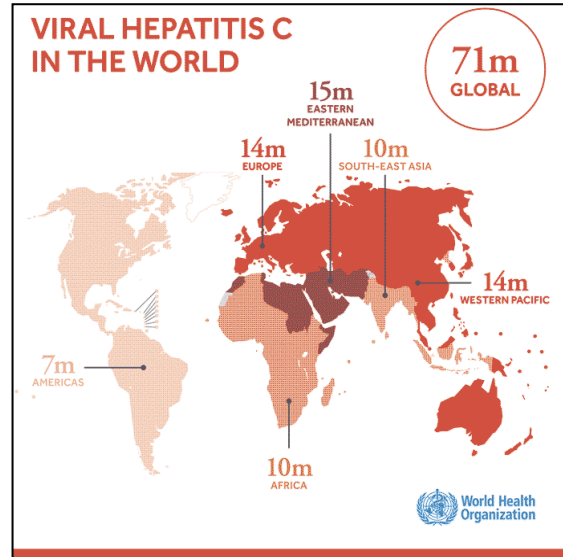
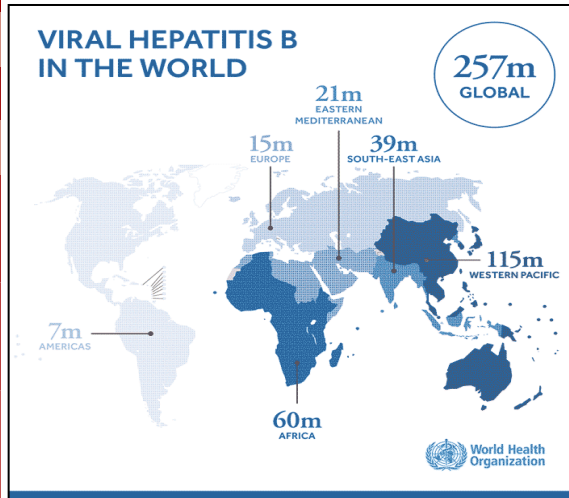
Вирусы парентеральных гепатитов В, С, Д, G, TTV. Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)

Бочанова Елена Николаевна
д.м.н., доцент, зав.кафедрой микробиологии
имени доцента Б.М. Зельмановича



*Дата 28 июля была определена ВОЗ в честь дня рождения американского врача Баруха Самюэля **Блумберга** (1925 – 2011 гг): лауреата Нобелевской премии за*

- открытие вируса гепатита В и*
- разработку первой вакцины против вирусного гепатита В.*



10% больных хроническим гепатитом знают о своей болезни!

Ежегодно в мире от последствий заболевания погибает около 887 000 человек.



Рис. 1.211. Динамика заболеваемости острыми вирусными гепатитами в Российской Федерации в 2010–2022 гг. (на 100 тыс. населения).

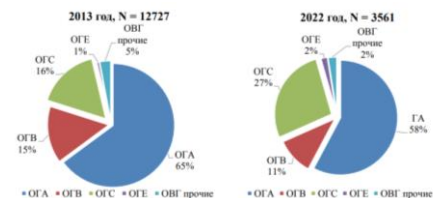


Рис. 1.212. Этиологическая структура острых вирусных гепатитов в Российской Федерации в 2013 г. и 2022 г.

Наряду со снижением заболеваемости острыми формами гепатитов В и С на территории Российской Федерации продолжают регистрироваться высокие уровни новых случаев **хроническими формами вирусных гепатитов (ХВГ)**. Всего в 2022 г. зарегистрировано более 43,3 тыс. случаев ХВГ (в 2021 г. – 30,7 тыс. случаев), увеличение за год составило 41,4 %. Заболеваемость ХВГ (впервые установленные) в 2022 г. составила 29,72 на 100 тыс. населения, что в 1,6 раза ниже СМП (48,47 на 100 тыс. населения.), среди детей до 17 лет – 1,29 сл. на 100 тыс. детей.

В этиологической структуре впервые зарегистрированных случаев ХВГ преобладает **хронический гепатит С (ХГС)**, доля его составляет 78,1 % среди всех ХВГ. Заболеваемость ХГС в 2022 г. превышала заболеваемость ХГВ в 3,6 раза.

Субъекты Российской Федерации с наиболее высоким и низким уровнем заболеваемости ХВГ в 2022 году

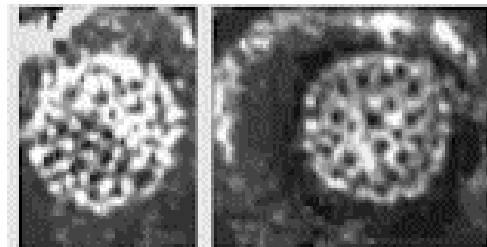
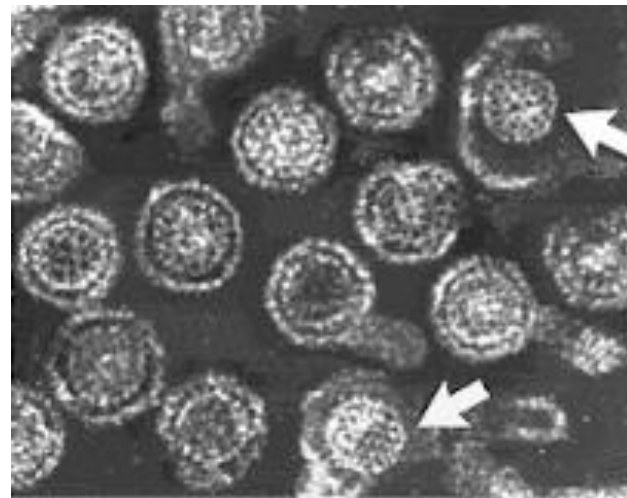
№	Субъекты Российской Федерации	Количество случаев (абс.)	Заболеваемость на 100 тыс. населения	СМП (2010–2019 гг.)	Рост/снижение относительно СМП
	Российская Федерация	43357	29,72	48,47	↓ 1,6 раза
1	г. Санкт-Петербург	6423	119,37	162,81	↓ 26,7 %
2	г. Москва	7874	62,27	68,21	↓ 8,7 %
3	Республика Тыва	204	61,54	83,05	↓ 25,9 %
4	Красноярский край	1474	51,67	54,92	↓ 5,9 %
5	Омская область	846	44,72	34,01	↑ 31,5 %
6	Новосибирская область	1227	44,09	96,75	↓ 2,2 раза
7	Курская область	63	5,78	22,87	↓ 4 раза
8	Республика Марий Эл	30	4,46	27,87	↓ 6,2 раза
9	Чукотский автономный округ	2	4,02	61,29	↓ 15,2 раза
10	Астраханская область	13	1,31	13,19	↓ 10,1 раза
11	Кабардино-Балкарская Республика	7	0,8	12,10	↓ 15,1 раза
12	г. Севастополь	3	0,58	4,94	↓ 8,5 раза

Вирус гепатита В

Семейство *Hepadnaviridae*
(Гепаднавирусы)

Род *Orthohepadnavirus*

Вид Вирус гепатита В (HBV)



Вирус гепатита В

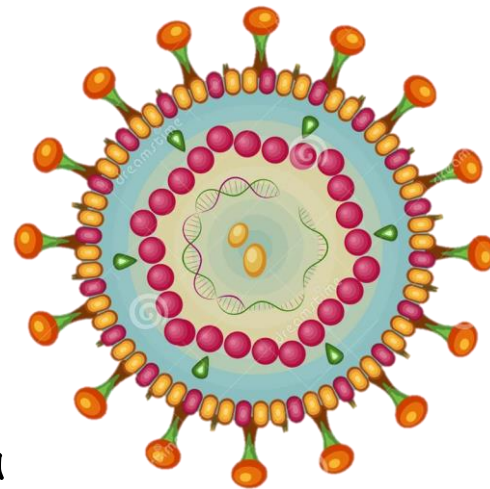


ДНК-содержащий

Сложный

Мелкий 42-45 нм

Кубический тип симметрии нуклеокапсида



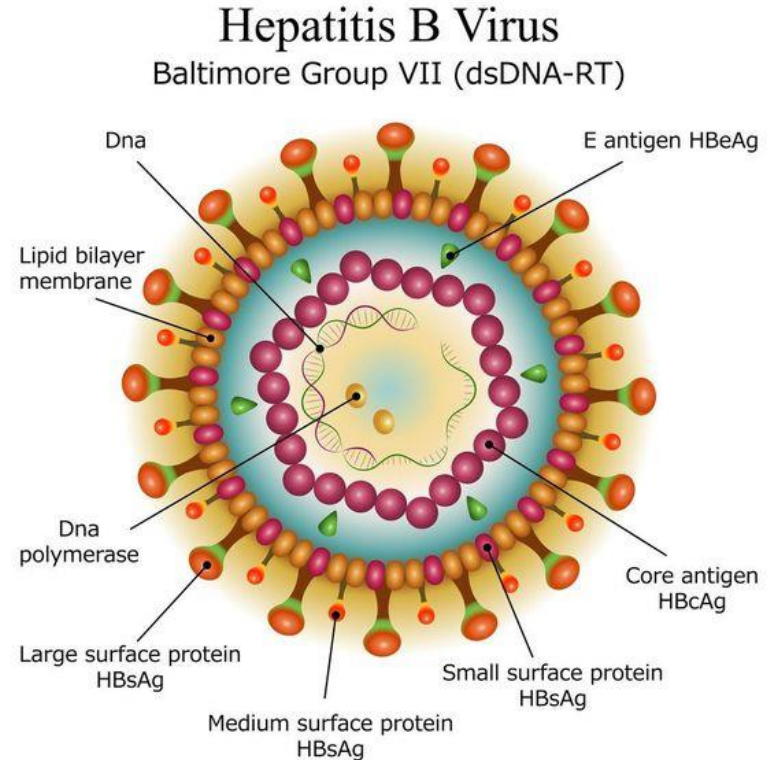
Антигенная структура вируса гепатита В

HBsAg - на внешней мембране
(суперкапсиде); +циркулирует в
свободном виде

HBcAg - в нуклеокапсиде;
не циркулирует в свободном виде,
выделяется в составе вириона

HBeAg - синтезируется в процессе
репродукции вируса

HBxAg - онкогенные свойства
вируса



HBsAg

- Поверхностный антиген, находится в суперкапсиде
- «Австралийский антиген» - устаревшее название
(впервые этот белок был выделен у австралийских аборигенов с желтухой)
- Поверхностный антиген (HBsAg) синтезируется в цитоплазме гепатоцитов, часть его используется для сборки вируса, другая часть секретируется в межклеточное пространство и циркулирует в крови.
- HBsAg является маркером, свидетельствующим об инфицировании человека ВГВ

Важно!

HBsAg обнаруживается в крови через 1,5 месяца после инфицирования.

Наличие HBs-антигена свидетельствует об инфицированности организма вирусом гепатита В.

Наличие **антител к HBs-антигену** связано с невосприимчивостью к гепатиту В в результате формирования постинфекционного или поствакцинального иммунитета.

HBcAg в кровеносном русле в свободном виде не обнаруживается. Он может быть обнаружен только при морфологическом исследовании биоптатов печени (маркёр репликации вируса в гепатоцитах).

HBeAg обнаруживается в крови больного в активной фазе болезни и свидетельствует о высокой заразительности больного. Обнаружение HBeAg у пациентов с хроническим гепатитом указывает на активацию инфекционного процесса.

Генотипы – это варианты вируса, которые отличаются друг от друга структурой генома не менее чем на 8%

- А-США, Африка, Индия, Европа
- В- Китай, Индонезия, Вьетнам
- С – Азия, Корея, Китай, Вьетнам, Япония, Тайвань, Вьетнам, Полинезия, Австралия, США.
- D- Россия, Средиземноморье, Средний Восток, Индия, США
- E- Африка
- F- Америка, Полинезия
- G – Европа
- H - Америка
- I – Вьетнам, Лаос
- J – Япония

В Российской Федерации в основном распространены генотипы А, С и D

Различия между генотипами имеют клиническую значимость и оказывают влияние на эффективность проводимой терапии.

Резистентность вируса гепатита В

отличается исключительно высокой устойчивостью в окружающей среде:

- При 100⁰С погибает через 30 мин,
- В холодильнике сохраняется до 1 года,
- в замороженном состоянии — 20 лет,
- в сухой плазме — 25 лет.
- Раствор 1—2% хлорамина инактивирует вирус через 2 ч, а 1,5% раствор формалина — через 7 сут.
- При автоклавировании при 120⁰С вирус гибнет через 45 мин, при стерилизации сухим жаром при 180⁰С - через 60 мин.

Эпидемиология

Для заражения достаточно 10-100 вирусных частиц.

Сыворотка крови, содержащая вирус, представляет опасность в разведении 10^{-7} - 10^{-8}

Источник инфекции – **больной человек**

Вирус у инфицированных лиц содержится в крови, сперме, вагинальном секрете.

Механизм заражения – **парентеральный**



Эпидемиология

Восприимчивость к ВГВ – **всеобщая**, обусловленная наличием специфических рецепторов к HBs антигену на гепатоцитах.



Важно!

Длительность инкубационного периода от 1-4 до 6 месяцев, в среднем – 80 дней.

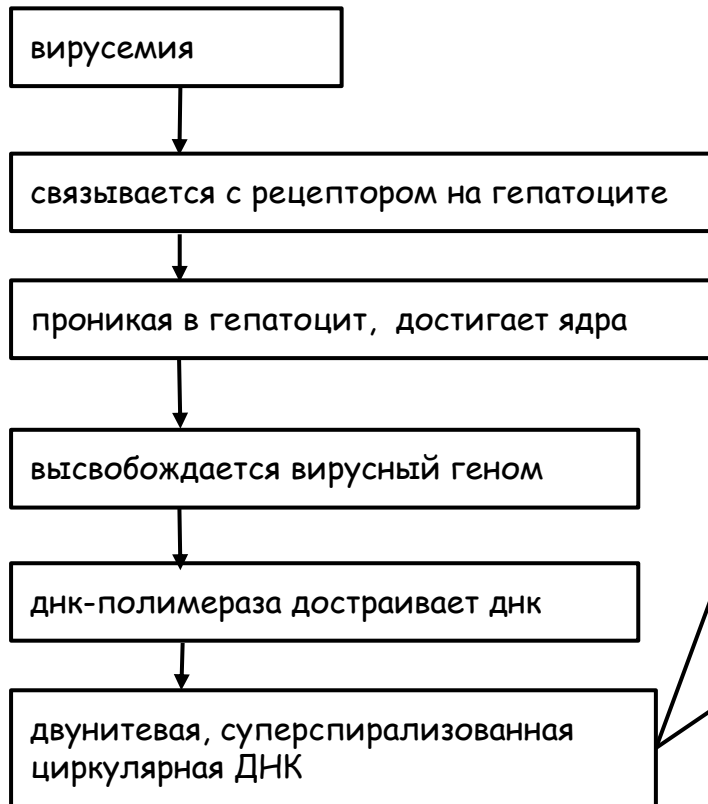
Клинические варианты ВГВ:

- Желтушный;
- Холестатический;
- Безжелтушный;
- Стёртый;
- Инаппарантный (субклинический).

Безжелтушный вариант встречается в 20-40 раз чаще желтушного!

Стертая и безжелтушная формы ВГВ обычно выявляются в ходе эпидемиологического и лабораторного обследования.

Жизненный цикл вируса гепатита В



Интегративная инфекция

- вирусная ДНК встраивается в клеточный геном в виде провируса.
- встроенная вирусная ДНК подавляет апоптоз клетки.

Продуктивная инфекция

в клетке формируются полноценные дочерние вирусные частицы, покидающие клетку.

Интегративная инфекция

- сопровождается встраиванием вирусной ДНК в хромосому гепатоцита с образованием провируса.
- При этом синтезируется **HBsAg**, который обнаруживается в крови.

Клинически интегративная инфекция проявляется

- вирусоносительством,
- развитием первичного рака печени.

Продуктивная инфекция

- сопровождается формированием новых дочерних вирионов.
- Клинически продуктивная инфекция проявляется активным инфекционным процессом в виде острого или хронического гепатита.
- Маркёром является появление в крови **HBc-антител**.

Патогенез вирусного гепатита В

- Вирус гепатита В **не оказывает** прямого цитолитического действия на гепатоциты.
- Гепатоциты погибают в результате развивающегося аутоиммунного процесса под влиянием Т-киллеров, распознающих гепатоциты с экспонированными на мембране вирусными антигенами, как чужеродные.

Антигенемия (избыток HBs-антигена в крови) приводит к образованию большого количества иммунных комплексов (ЦИК - HBs-антигены и антитела к ним).

- Иммунные комплексы оседают в стенках сосудов, почечных клубочках и суставах, в результате чего происходит иммунокомплексное повреждение тканей.
- При этом возникают симптомы "сывороточной болезни" или "болезни иммунных комплексов" - васкулит, гломерулонефрит, артриты.

Механизмы ускользания вируса гепатита В из-под иммунного надзора

- Интеграция генома вируса в геном гепатоцита;
- Внепеченочная репликация в моноцитах;
- Подавление клеточного и гуморального иммунитета;
- Изменчивость вируса;

Исходы гепатита В

- полное выздоровление;
- носительство HBs-антигена (здоровое носительство), при котором функция печени восстанавливается полностью, но в крови сохраняется HBs-антиген;
- хронический персистирующий гепатит (ХПГ), при котором клинические симптомы отсутствуют, в крови HBs-антиген, на биопсии - вялотекущий гепатит;
- хронический активный гепатит (ХАГ), при котором отмечается клиника гепатита, в крови присутствуют HBs-антиген, HBe-антиген, антитела к HBc-антигену. Может развиваться как обострение ХПГ или сразу после острого гепатита;
- цирроз печени;
- первичный рак печени - гепатоцеллюлярная карцинома.

Материалы и методы лабораторной диагностики парентеральных гепатитов

КРАСНОЯРСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. ПРОФ. В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО



Исследуемым материалом служат сыворотка крови обследуемых, при необходимости - биоптат печени.

Маркерами гепатита В являются антигены вируса и антитела к ним, обнаруживаемые в сыворотке крови.

Для выявления маркёров гепатита В применяют ИФА.

Для диагностики гепатита В используют также молекулярно-генетический метод - ПЦР.

ДНК вируса гепатита В обнаруживается при любых формах инфекции. Определение концентрации вирусной ДНК в крови (вирусной нагрузки) с помощью ПЦР применяется для контроля эффективности лечения заболевания.

Антигенные маркеры гепатита В

HBs-антиген является маркером как острой, так и хронической инфекции.

Он обнаруживается в инкубационном периоде заболевания

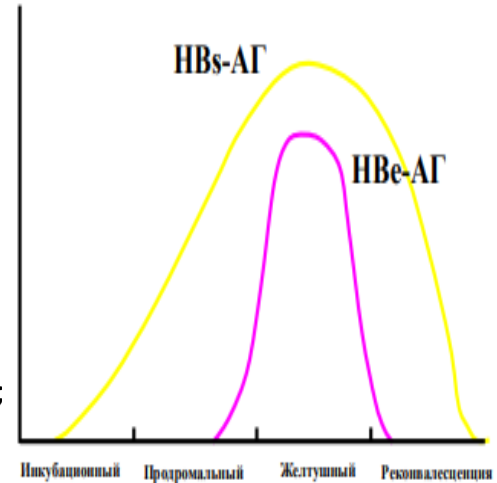
(спустя 6 недель после инфицирования) и присутствует в крови в течение длительного времени (на протяжении многих лет).

Длительное выявление HBsAg в сыворотке крови (свыше 6 месяцев после появления симптомов заболевания) свидетельствует о формировании хронической инфекции;

HBe-антиген обнаруживается в остром периоде заболевания или в период обострения хронического процесса (“маркер инфекционности”) и свидетельствует об активной репликации вируса.

При острой инфекции он появляется в сыворотке крови вслед за HBs-антигеном;

HBc-антиген в сыворотке крови не определяется, его можно обнаружить только в составе вирусных частиц.



Антительные маркеры гепатита В

Антитела против HBsAg свидетельствуют о выздоровлении пациента.

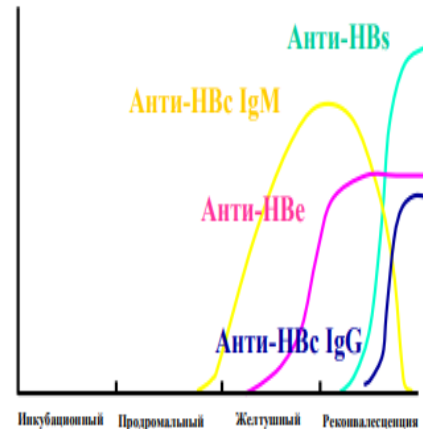
Эти антитела циркулируют в организме в течение длительного времени (в течение всей жизни).

Наличие антител против HBsAg у вакцинированных лиц в концентрации 10 МЕ/л свидетельствует об успешной иммунизации.

Антитела против HBeAg персистируют в организме многие годы и означают реконвалесценцию или ремиссию.

Антитела класса IgM против HBcAg отмечаются в остром периоде заболевания или в стадии обострения.

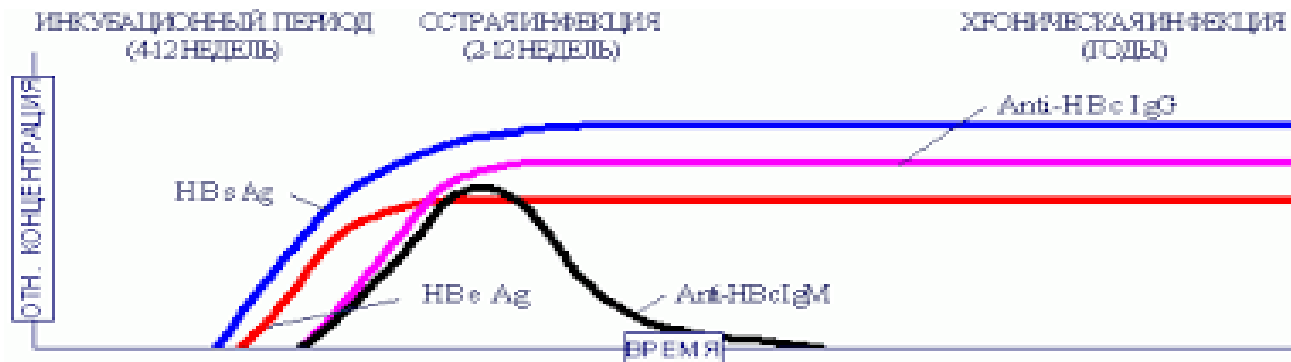
Антитела класса IgG против HBcAg обнаруживаются как у больных острой формой, так и у лиц с хронической формой заболевания, а также у лиц, перенесших гепатит В и выздоровевших, то есть эти антитела свидетельствуют об имеющемся или перенесенном гепатите В.



Итого

- у выздоровевших пациентов отмечаются только антитела к HBs-антигену,
- у носителей - HBs-антиген и антитела к HBs-антигену,
- у больных – HBs – антиген, HBe-антиген, в остром периоде болезни определяются антитела к HBc-антигену

(сам HBc-антиген в сыворотке крови не определяется, он выявляется только в клетках печени).



Профилактика Гепатита В

Вакцины против гепатита В зарегистрированные в России являются рекомбинантными (генно-инженерными), содержат HBs-антиген вируса гепатита В

1-я вакцинация - новорожденные в 1-е 24 часа жизни

2-я вакцинация - 1 мес

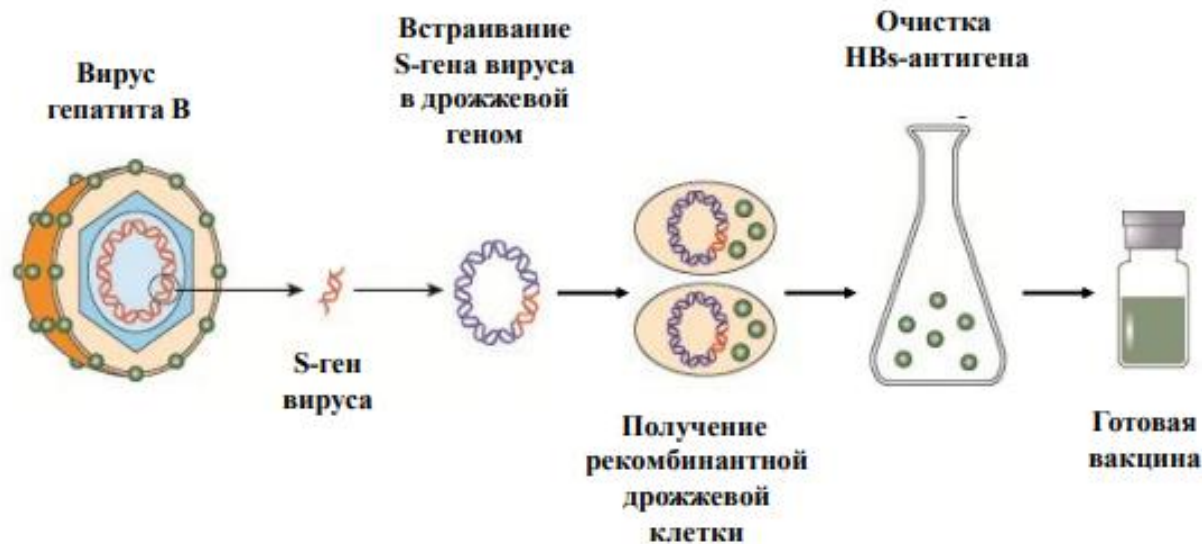
3-я вакцинация - 6 мес

Обязательной иммунизации подлежит медицинский персонал, пациенты, которые по роду заболевания являются постоянными реципиентами крови и ее продуктов.

КРАСНОЯРСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
ИМ.ПРОФ. В.Ф.ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО



Схема приготовления рекомбинантной вакцины против гепатита В



Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году»

В 2022 г. в Российской Федерации вакцинировано против гепатита В – 2,09 млн человек,
в том числе 1,39 млн детей (в 2021 г. всего вакцинировано – 2,29 млн чел.).

Охват своевременной вакцинацией против гепатита В детей в возрасте 12 мес. в 2022 году составил 96,92 % (в 2021 г. – 96,89 %).

Охват иммунизацией взрослого населения с каждым годом увеличивается.
Охват прививками населения в возрасте 18–35 лет с в 2022 г. составил 97,46 %, в возрасте 36–59 лет – 91,05 %, а старше 60 лет – 39,66 %.

Профилактика Гепатита В

Для экстренной профилактики
применяются специфические
иммуноглобулины: Антигеп и Неогепатект

Например, лицам, контактировавшим с
инфицированным материалом и носителями
HBsAg, включая половых партнёров и детей,
родившихся от HBsAg-положительных
матерей.



Вирус гепатита D

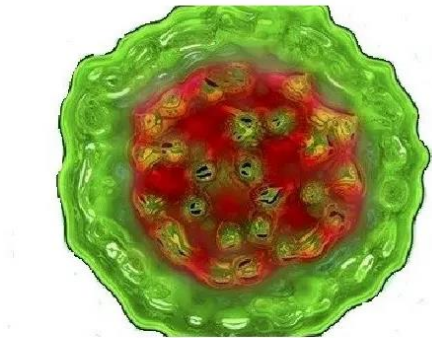
Семейство: *Togaviridae*

Род: *Deltavirus*

Вид: Вирус гепатита D (HDV)

- Этот вирус встречается только в паре с вирусом гепатита В (вирус-сателлит) и представляет собой дефектный вирус без собственной оболочки.

Вирус гепатита D



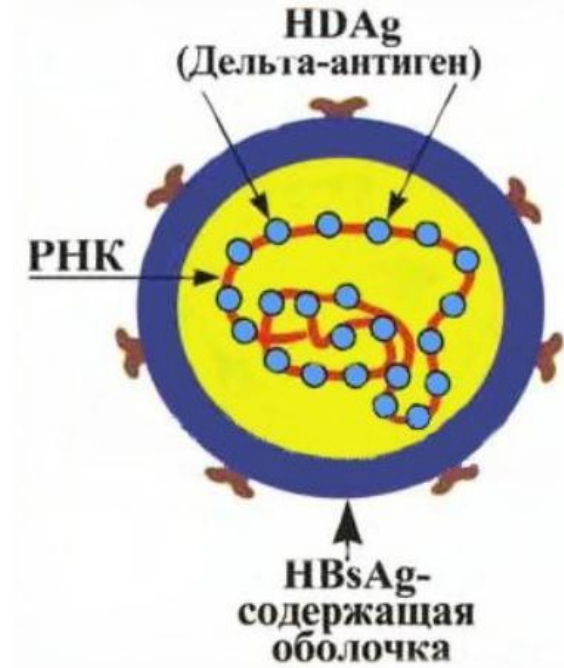
Морфология

Дефектный вирус (дельта-агент)

- РНК-содержащий
- Одноцепочечная кольцевая РНК
- Сложный
- Кубический тип симметрии
- Диаметр 36 нм = мелкий

Вирус-хелпер: HBV

- Суперкапсид - HBsAg вируса гепатита В
- Прямое цитопатическое действие на гепатоциты



Эпидемиология вируса гепатита D

Возникает в виде коинфекции или суперинфекции **с вирусом гепатита В**

Источник инфекции – **больной человек**

Вирус у инфицированных лиц содержится в крови, сперме, вагинальном секрете.

Механизм заражения – **парентеральный**



Патогенез поражений и клинические проявления

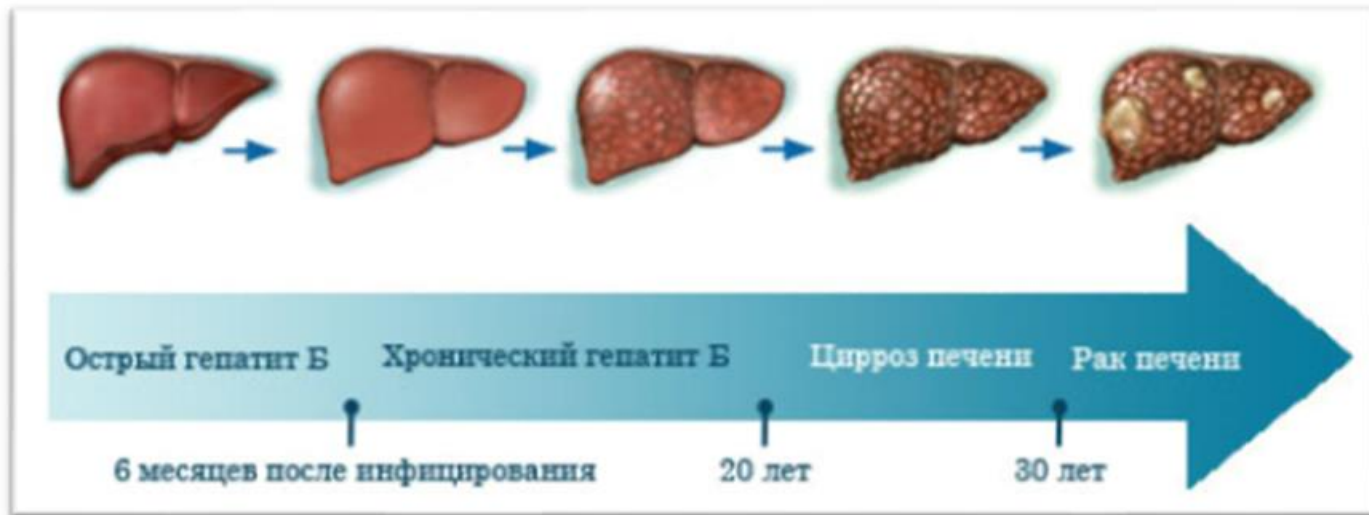
- Инфицирование HBsAg-положительных лиц сопровождается активным размножением вируса гепатита D в печени и развитием хронического гепатита — прогрессирующего или фульминантного.
- Клинически проявляется только у лиц, инфицированных вирусом гепатита В.



Вирус гепатита D повреждает CAM непосредственно клетки печени.

Гепатит D:

течение гепатита В утяжеляется,
может развиваться острая печеночная недостаточность,
быстрее прогрессируют фиброз и цирроз, а риск развития рака
печени увеличивается.



Диагностические маркеры гепатита D

- HDAg
- Анти-HDV
- Анти-HDV IgM
- Анти-HDV IgG
- HDV-RNA

Это важно!



Вакцинация против вирусного гепатита В

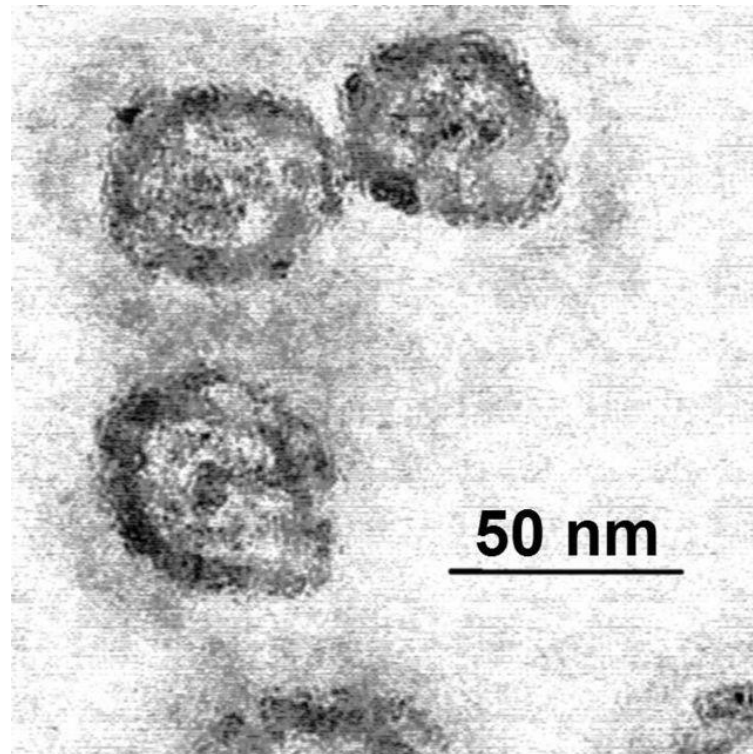
+

- защищает против вирусного гепатита D,
- является профилактикой развития рака печени.

Вирус гепатита С открыт в 1989 году

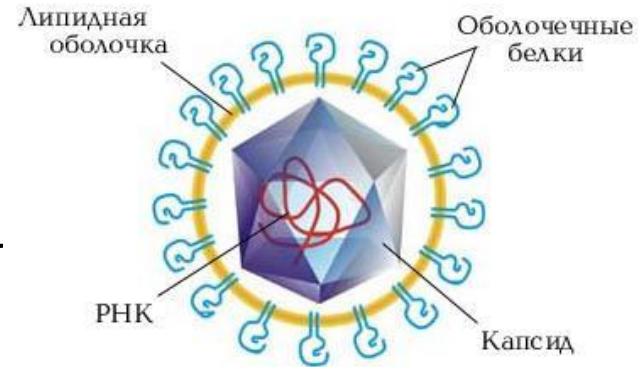
Семейство: *Flaviviridae*
Род: *Hepacivirus*
Вид: Вирус гепатита С

Гепатит С называют
«ласковый убийца» из-за
способности маскировать
истинную причину под
видом множества других
заболеваний.



Морфология

- Сложноорганизованный РНК-содержащий вирус, сферической формы.
- Диаметр 55-65 нм.
- Капсид построен по кубическому типу симметрии.
- Содержит структурный белок сердцевины, НСс-антиген и неструктурные белки: NS2, 3, 4, 5, являющиеся ферментами для репродукции вируса.
- Капсид окружен липопротеиновой оболочкой с гликопротеиновыми шипами gp E1 и gp E2/NS1.



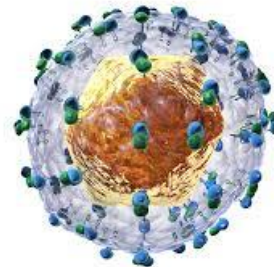
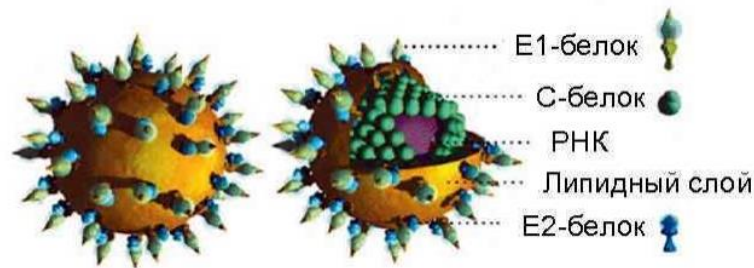
Наличие нестабильного гипервариабельного участка генома E2/NS1 приводит быстрому изменению антигенной структуры вируса и ускользанию от иммунного надзора.

Антигенная структура

Антигенами являются:

1. Гликопротеины оболочки (gp-антигены), E 1 и E 2.
2. Сердцевинный антиген HСантиген (core-антиген).
3. Неструктурные белки: NS2, NS3, NS4, NS5.

Вирусные частицы содержатся в крови в следовых количествах и ассоциированы с липопротеинами низкой плотности и антителами к белкам вируса гепатита С.



Hepatis C Virus (HCV)

Резистентность вируса гепатита С

- Вирус гепатита С во внешней среде обладает невысокой устойчивостью.
- При температуре 60С он погибает в течение 30 минут, при температуре 100С - через 2 минуты.
- Вирус гепатита С чувствителен к ультрафиолетовым лучам, воздействию растворителей липидов.

Изменчивость вируса гепатита С



- Вирус гепатита С обладает высокой изменчивостью. В организме человека после инфицирования вирусом гепатита С в результате мутаций возникает множество вариантов вирусных частиц, отличающихся от родительского вируса.
- Такие варианты называются **квазивидами**. Они способны уклоняться от действия нейтрализующих антител, синтезируемых в ответ на исходный вариант вируса. В организме каждого конкретного человека, инфицированного вирусом гепатита С, присутствует множество уникальных квазивидов. В каждом квазивидовом наборе существует преобладающий вариант и редкие варианты.
- Когда иммунная система уничтожает преобладающий вариант, один из редких вариантов занимает его место.
- Таким способом вирус гепатита С уклоняется от действия иммунной системы организма, которая вынуждена постоянно идентифицировать и уничтожать новые варианты вируса.

Эпидемиология гепатита С

Источник заражения – больной и вирусоноситель.

Для заражения требуется большая заражающая доза, чем при гепатите В.

Пути заражения (передачи):

- при переливаниях крови (гемотрансфузионный, искусственный) – 2/3 случаев
- трансплацентарный 10 % (в случае высокой вирусемии)
- половой – 7 %

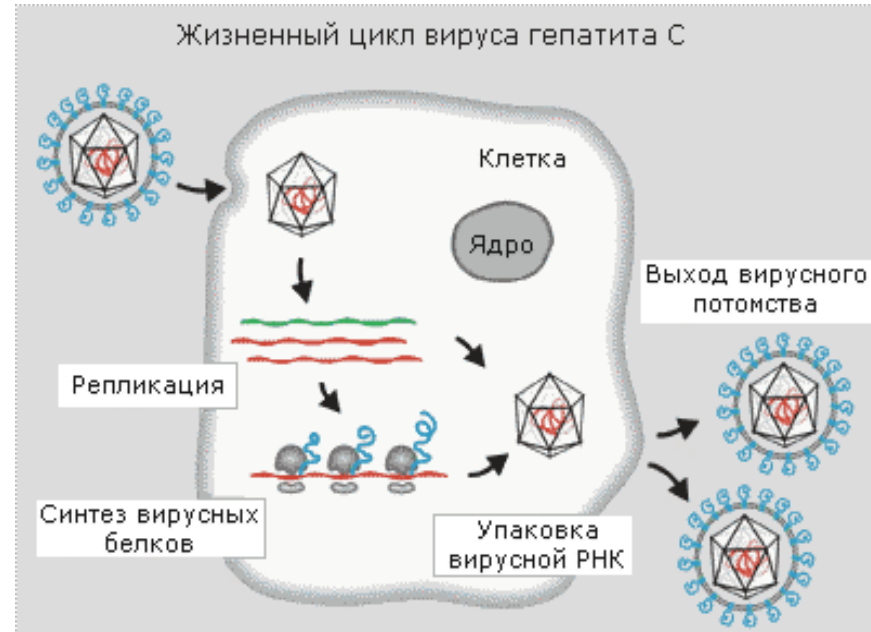
В мире насчитывается более 200 млн носителей вируса гепатита С.



Основные этапы патогенеза

Гематогенная диссеминация, занос вируса в печень:

- Паренхиматозная фаза - поражение гепатоцитов
- Интеграция генома вируса в геном гепатоцита, персистенция вируса
- Нарастание титра антител, образование иммунных комплексов
- Цитотоксическое действие аутоиммунных комплексов
- Подавление Т-хелперов - острое течение, Тсупрессоров - хроническое течение.



Особенность вируса гепатита С

- Прогрессирующее поражение печени протекает часто бессимптомно, проявляясь клинически только на стадии цирроза печени или гепатоцеллюлярной карциномы.

Вирус гепатита С может реплицироваться также и в других клетках (внепеченочная репликация):

- моонуклеарного ряда,
- костный мозг,
- эпителиальные клетки экзокринных желез,
- эндотелий сосудов.

Диагностика вирусного гепатита С

Обнаружение специфических маркеров заболевания – вирусной РНК и антител к вирусу гепатита С:

- Вирусная РНК определяется с помощью ПЦР. Этот метод позволяет выявлять геном вируса гепатита С уже в инкубационном периоде.
- Антитела к вирусу гепатита С (анти-HCV IgG) выявляются с помощью ИФА в срок от нескольких дней до нескольких недель после начала заболевания.
- Для подтверждения положительного результата определяют антитела к отдельным белкам вируса гепатита С.

Профилактика вирусного гепатита С

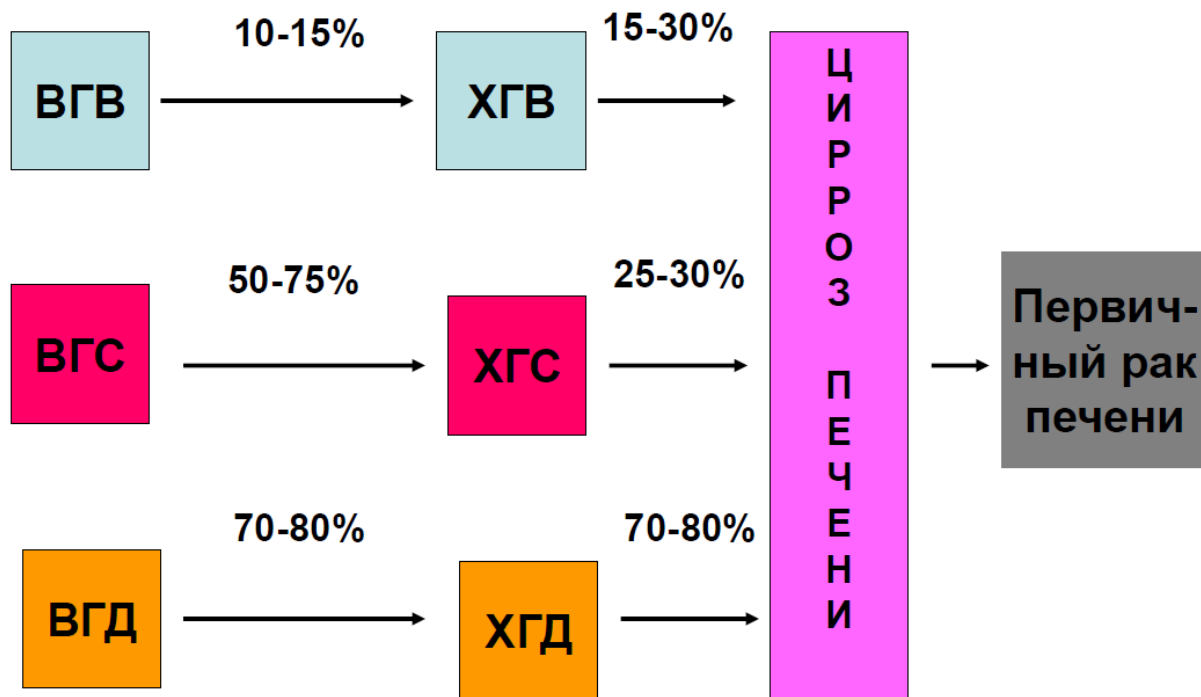
Важнейшей и наиболее эффективной мерой является исключение попадания вируса при парентеральных манипуляциях и переливании крови:

1. применение одноразовых шприцев, систем переливания крови, инструментов с последующим регламентированным сбором и уничтожением
2. надежная стерилизация инструментов в централизованных пунктах
3. учет всех вирусоносителей в диспансерах и лечением больных гепатитом в специализированных отделениях инфекционных больниц
4. предохранение при половых контактах •

Специфическая профилактика не разработана.



Возможные исходы вирусных гепатитов



Вирус гепатита G

Семейство: **Flaviviridae**

Род: **Hepacivirus**

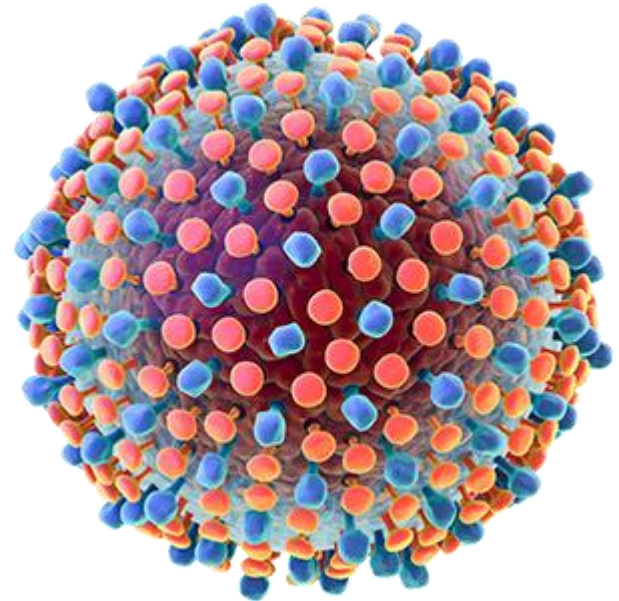
Вид: **Вирус гепатита G (HGV)**

РНК-содержащий

Сложный

Мелкий (20-30 нм)

Кубический тип симметрии



Вирус гепатита TTV

Семейство: **Circinoviridae**

Род: **Anellovirus**

Вид: **Вирус TTV**

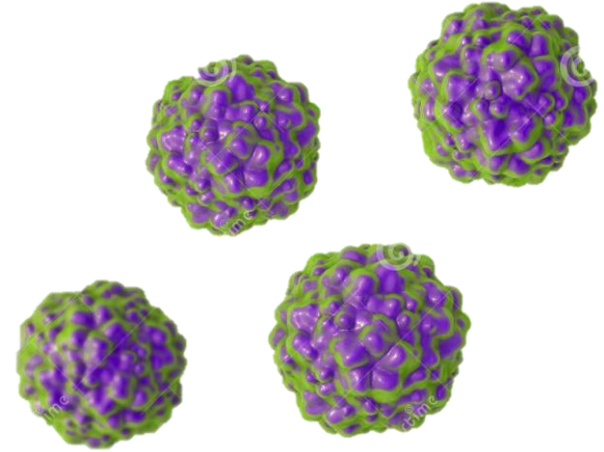
(Transfusion Transmitted Virus)

ДНК-содержащий

Простой

Мелкий (30-50 нм)

Кубический тип симметрии



Часто TTV сопутствует другим вирусным гепатитам (А, В, С)

Материалы и методы лабораторной диагностики парентеральных гепатитов



Исследуемым материалом служат кровь, сыворотка крови обследуемых, при необходимости - биоптат печени.

Обнаружение вируса			Ответная реакция организма
Поиск самого возбудителя	Определение антигенов	Выявление ДНК или РНК вируса	Определение антител
метод иммунной электронной микроскопии	- радиоиммунный - иммуноферментный - иммунофлюоресцентный методы - РИА, ИФА, ИФ	- ПЦР - определение количества копий нуклеиновой кислоты на единицу объема крови	- РИА - ИФА - определение классов иммуноглобулинов
			

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) HIV - Human Immunodeficiency Virus

вызывает у человека **ВИЧ-инфекцию**, которая заканчивается развитием синдрома приобретенного иммунодефицита (**СПИД**, AIDS - Acquired Immunodeficiency Syndrome).

История

- **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 г.** 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.

ООН, с 1988 г.



ЗНАТЬ,
ЧТОБЫ
ЖИТЬ

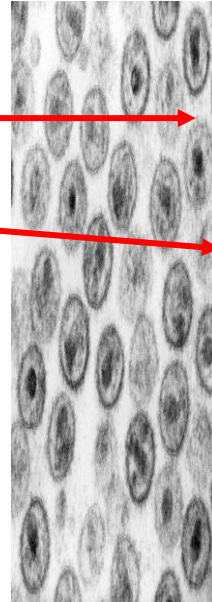
Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)

Семейство: **Retroviridae**

Род: **Lentivirus ***

Вид: **Вирус иммунодефицита
человека**

Типы: **ВИЧ-1 и ВИЧ-2**



наличие в структуре вириона фермента обратной транскриптазы (англ. retro - обратно), которая обеспечивает образование двуцепочечной ДНК на основе информации, закодированной в одноцеп. РНК.

(лат. lente – медленный) обусловлено длительным инкубационным периодом и медленным развитием инфекционного процесса.

*Род включает 10 видов, из них 8 видов – вирусы, вызывающие заболевания животных: ВИкошек, ВИкрупнорогатого скота, ВИ обезьян

Строение



РНК

Средних размеров (100-120 нм)

Форма вириона сферическая

Сложный

Капсид имеет форму усеченного конуса

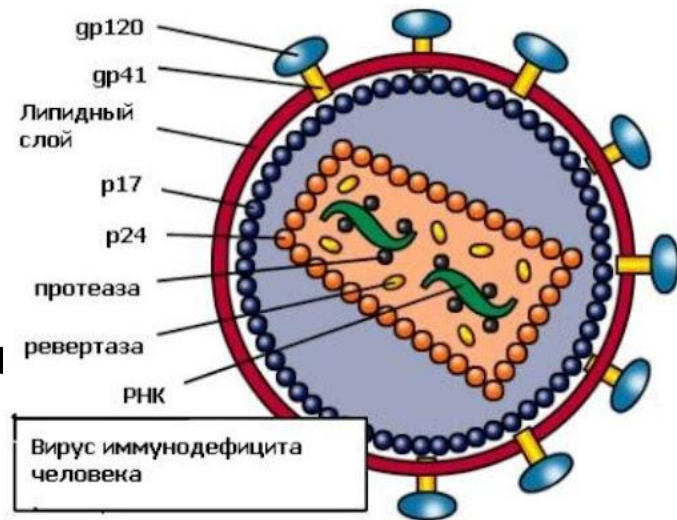
Суперкапсид пронизан гликопротеиновыми шипами

(белки gp120 и gp41)

Матриксный белок p17

Капсидный белок p24

Белки p7 и p9 связывают 2 молекулы РНК



Антигенная структура

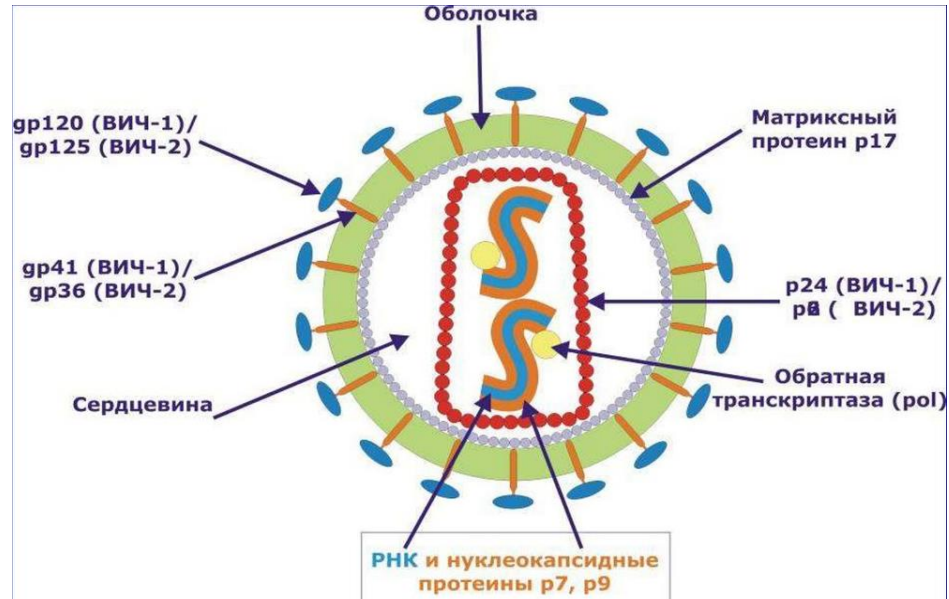
Гликопротеины суперкапсида(взаимодействие с CD-4 рецепторами), кодируются генами *env*;

gp120-расположен на внешней поверхности оболочки
gp41 -расположен на внутренней поверхности

Сердцевина вируса

p24 - протеин капсида,
p7 и p6- матриксные белки

p17 - матриксный белок (кодируются генами *gag*) и ферменты вируса - обратная транскриптаза, интеграз и протеаза (нуклеокапсид) - кодируются генами *pol*



Геном ВИЧ:

3 структурных гена (*gag*, *pol*, *env*) 6 регуляторных генов (*tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr*, *vpu*)

Ген *gag* (англ. group antigen - групповой антиген) кодирует полипротеинпредшественник p55, который расщепляется вирусной протеазой до структурных белков p17, p24, p2, p7, p1 и p6. Матриксный белок p17 формирует сердцевину вирусной частицы. Капсидный белок p24 образует конусообразный капсид вириона. Белки p1 и p2 являются соединительными пептидами. Белок p7 формирует нуклеокапсид вириона (оболочку, покрывающую РНК). Коровый белок p6 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 (p66/51), интегразу (p32) и протеазу (p10). 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 (p14), 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.

Антигенная структура ВИЧ

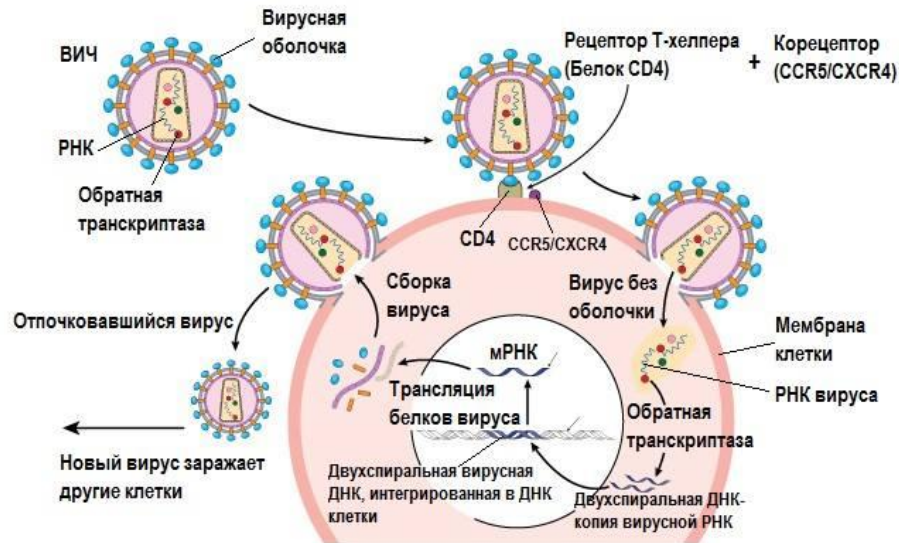
- У ВИЧ главными антигенами являются группоспецифические и видоспецифические антигены (сердцевинный или ядерный антиген р24), а также типоспецифические антигены (оболочечные антигены gp41 и gp120).
- Для ВИЧ характерна высокая антигенная изменчивость.
- В результате сбоя обратной транскриптазы из организма больного можно выделить серологически различные клоны вируса.

Жизненный цикл ВИЧ

Стадии:

- 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.

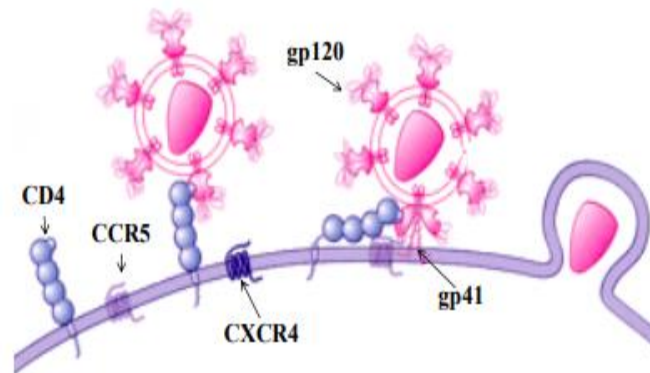
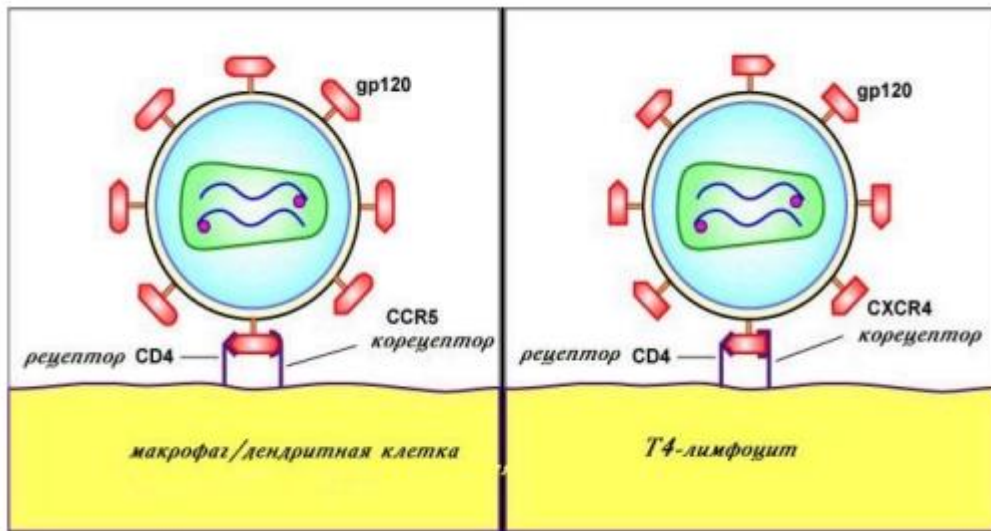
Полный жизненный цикл вируса протекает в течение 1-2 суток.



После выхода дочерних вирионов клетка погибает.

CD-4 – это рецептор (белок)

на Т-лимфоцитах и клетках макрофагального происхождения (макрофаги, дендритные и микроглиальные клетки)



Патогенез

- Мишенью для ВИЧ-инфекции является **рецептор CD4**
- На своей мембране CD4 имеют:
- лимфоциты
- дендритные клетки
- моноциты
- эозинофилы
- мегакариоциты
- нейроны микроглии
- сперматозоиды

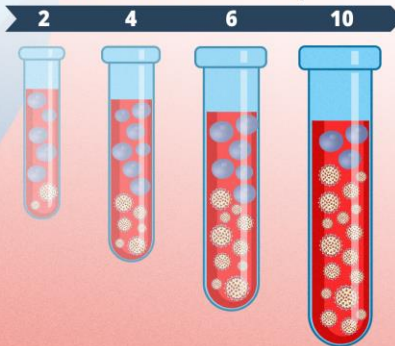
ЧТО ТАКОЕ CD4? Почему они важны?



CD4 КЛЕТКИ

CD4 клетки являются разновидностью Т-лимфоцитов – наиболее важных клеток иммунной системы организма, которые занимаются обнаружением и уничтожением чужеродных нашему организму бактерий, грибов, вирусов

КАК БЕЗ ЛЕЧЕНИЯ С ГОДАМИ МЕНЯЕТСЯ КОЛИЧЕСТВО CD4-ЛИМФОЦИТОВ



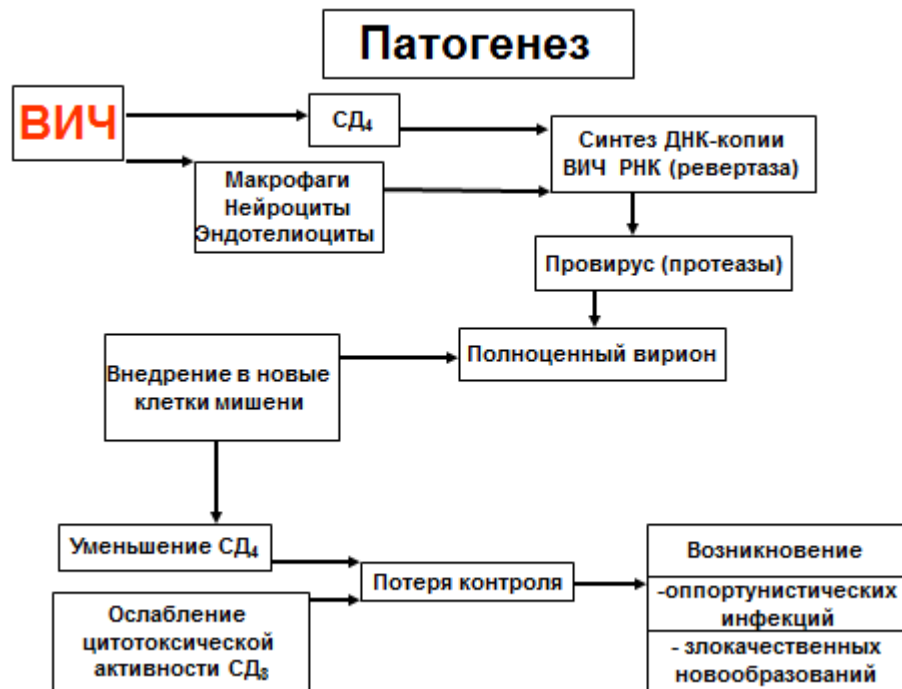
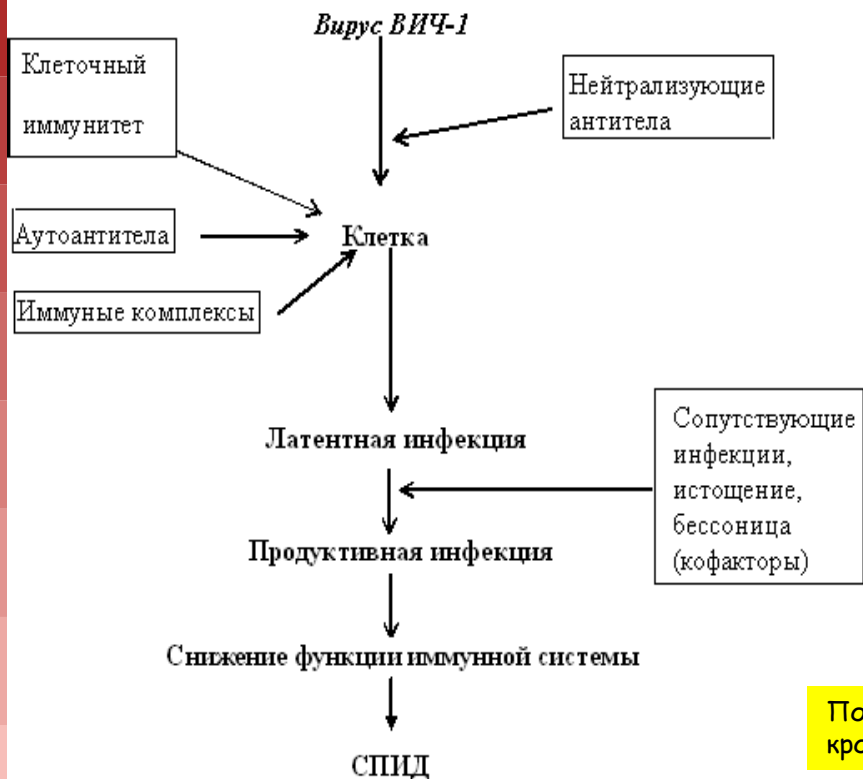
КАК ВИЧ ВЛИЯЕТ НА CD4

- ВИЧ внедряется в эти клетки, подменяет генетическую информацию клетки своей
- В умершей клетке ВИЧ размножается
- Со временем вирус уничтожает все больше CD4-лимфоцитов

В нормальном состоянии организма CD4 должно быть около 500 – 1600 клеток.

При ВИЧ количество CD4 начинает сильно снижаться и может даже достигнуть 0

Патогенез ВИЧ



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

Механизмы уменьшения количества CD4-клеток

- **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.

СТИД-векторные (индикаторные, сопутствующие, ассоциированные, оппортунистические) заболевания

По этиологическому фактору:

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

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 $70-80^{\circ}\text{C}$, 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.

Но!

ВИЧ длительно (до 2 недель) сохраняется в высушенном состоянии, в высохшей крови, 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.

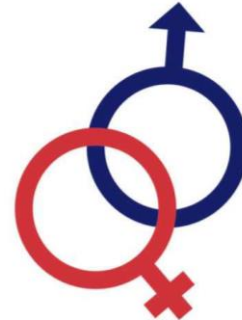
Эпидемиология

Источник инфекции – **больной человек**

Механизм заражения – **парентеральный**

Пути передачи:

- контактно-половой
- гемотрансфузионный (в \ в наркотики, переливание крови)
- вертикальный (трансплацентарный, во время родов, при грудном вскармливании)



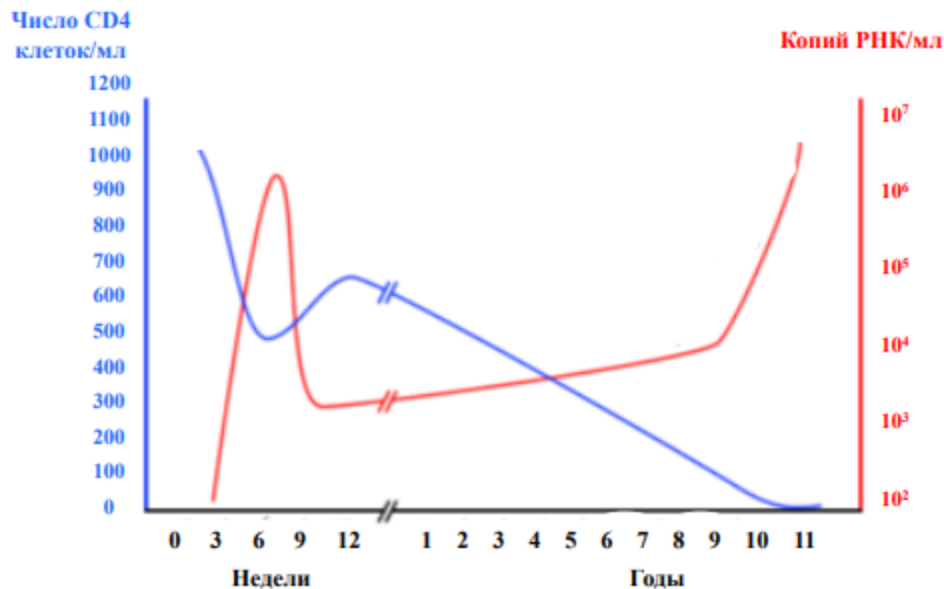
ВИЧ не передается

- 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.

Стадии ВИЧ- инфекции

- **Инкубационный период** - от момента заражения до появления антител к ВИЧ в крови Продолжительность от 3 нед до 3 месяцев
- **Продромальный период = Стадия первичных проявлений** - увеличение лимфоузлов, повышение температуры, сыпь, общее недомогание или бессимптомно Продолжительность 2-3 недели после появления антител в крови.
- **Субклиническая стадия** - бессимптомная, медленное развитие иммунодефицита, возможна лимфаденопатия Продолжительность от 2-3 до 20 и более лет, в среднем — 6-7 лет.
- **Стадия вторичных заболеваний** - связана со значительным иммунодефицитом, развитие оппортунистические заболевания (инфекционные и/или онкологические).
- **Терминальная стадия (СПИД), 1-2 года**, проявляется необратимым течением вторичных заболеваний: неоплазии (в частности, саркома Капоши, лимфомы), психические расстройства, прогрессирующее истощение.

Количество CD4-клеток и копий РНК вируса в крови больного по мере развития заболевания



Лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции

- Выявление возбудителя (в том числе РНК), его антигенов;
- Выявление антител к ВИЧ;
- Установление изменений в иммунном статусе пациента с целью определения не только факта инфицирования, но и стадии заболевания.

Диагностика

- Определение АГ и АТ - ИФА
- Определение РНК - ПЦР
- Определение специфического фермента - Ревертазы

Диагностика ВИЧ

Вирусологический метод предусматривает выделение ВИЧ в культуре клеток. 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).

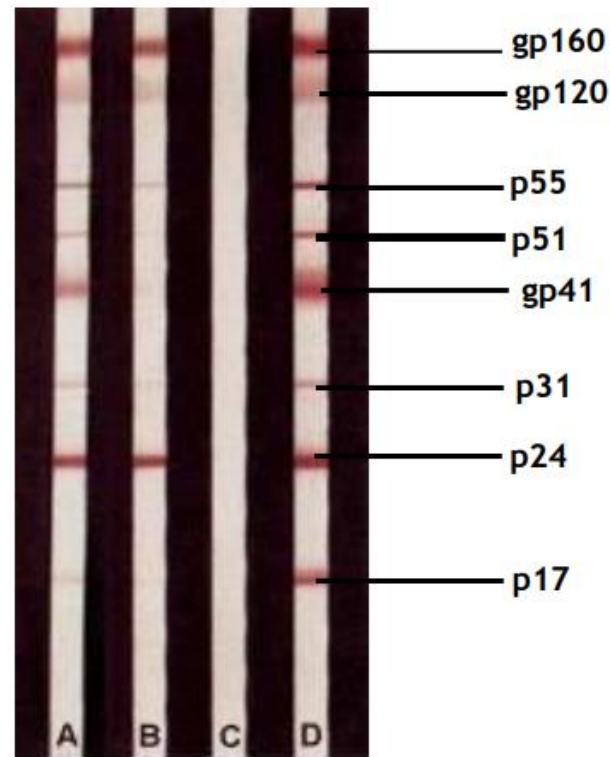
Антитела к структурным белкам ВИЧ определяются с помощью скрининговых и подтверждающих методов.



Диагностика

Иммунный блоттинг - выявление антител к отдельным вирусным белкам

- Полоска А - **Положительный контроль**
- Полоска В - Слабоположительный контроль
- Полоска С - **Отрицательный контроль**
- Полоска D - Положительный образец (обнаружено присутствие антител к ВИЧ -1)



Диагностика ВИЧ

Диагноз ВИЧ-инфекции ставится лишь при наличии **одновременно двух положительных результатов**: ИФА и иммуноблотинга.

ТТЦР - не только выявляют наличие вируса, но и определяют количество копий вируса в единице объема плазмы крови (вирусную нагрузку).

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

Оценка результатов по ВОЗ

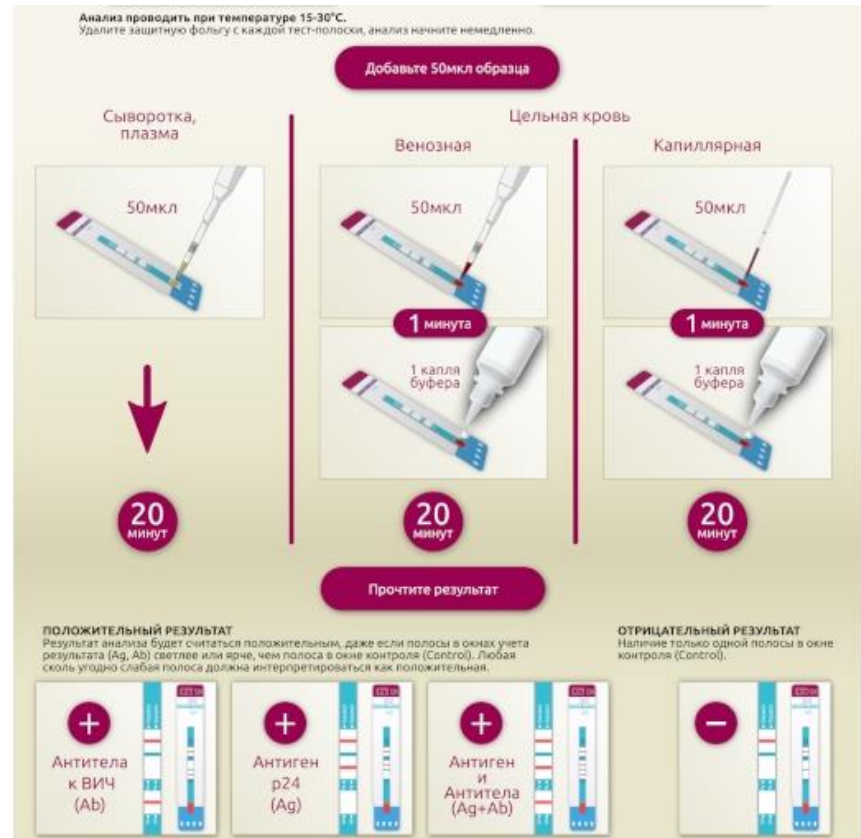
Положительный результат — обнаружение в сыворотке антител к двум вирусным белкам из 1 группы структурных белков (env) (gp160, gp120, gp41) с наличием или отсутствием антител к другим структурным генам (gag, pol);

Отрицательный результат — отсутствие антител к вирус специфическим белкам;

Неопределенный результат — обнаружение в сыворотке антител к белкам из групп gag, pol.

Экспресс-тесты

Иммунохроматографические тесты - выявление антител к ВИЧ в слюне, сыворотке/плазме или цельной крови



Профилактика

- При работе с пациентами - использование индивидуальных средств защиты (перчатки, маска, очки)
- В случае аварийной ситуации (попадание крови и др. биологических жидкостей больного на поврежденную кожу и слизистые) - немедленно промыть и обработать кожу/слизистые антисептиками
- Использование одноразовых шприцев и инструментария
- Соблюдение режима стерилизации
- Переливание только обследованной донорской крови
- Всеобщее обязательное тестирование на ВИЧ.
- Обеспечение всех нуждающихся современными противовирусными препаратами.
- Информирование населения о пред- и постэкспозиционной противовирусной профилактике ВИЧ, обеспечение доступности препаратов.

Профилактика передачи ВИЧ от матери к ребенку

- Высокоактивная антиретровирусная терапия во время беременности (при соблюдении режима вероятность передачи ВИЧ - 1,2%)
- Родоразрешение путем кесарева сечения
- Отказ от грудного вскармливания

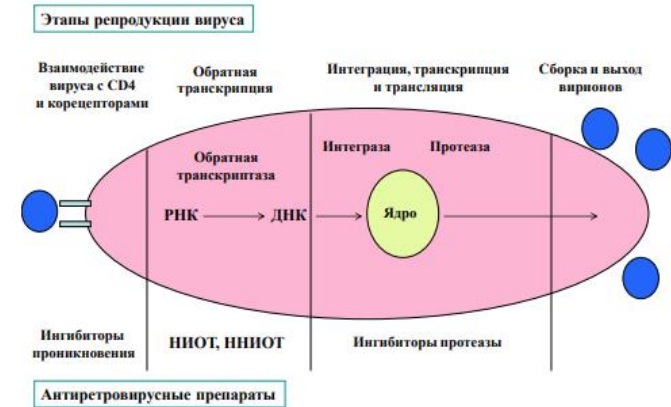


Специфическая терапия

Высокоактивная антиретровирусная терапия **ВААРТ** – комбинация 3-х и более противовирусных препаратов.

- 1) Ингибиторы обратной транскриптазы (нуклеозидные и нуклеотидные, ненуклеозидные)
- 2) Ингибиторы протеазы
- 3) Ингибиторы слияния вирусной и клеточной мембран
- 4) Ингибиторы интегразы
- 5) Антагонисты рецепторов

При эффективной противовирусной терапии в 96% случаев ВИЧ-инфицированный не представляет эпидемической опасности



Контрольный вопрос



Почему

вакцинация против вирусного гепатита В

- защищает против вирусного гепатита D,
- является профилактикой развития рака печени.



Спасибо за внимание!

ВСЕМИРНЫЙ ДЕНЬ
БОРЬБЫ С ГЕПАТИТОМ!



ВСЕМИРНЫЙ
ДЕНЬ

1
ДЕК

БОРЬБЫ СО
СПИДОМ

