

Документ подписан простой электронной подписью
Информация о владельце:
ФИО: Куижева Саида Казбековна
Должность: Ректор
Дата подписания: 16.04.2023 13:23:00
Уникальный программный ключ:
71183e1134ef9cfa69b206d480371b3c1a975e6f

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Майкопский государственный технологический университет»**

Медицинский институт

Факультет послевузовского профессионального образования

**МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ
по учебной дисциплине «Вич-инфекция»,
для обучающихся по программам подготовки кадров высшей
квалификации
(Ординатура)**

Майкоп 2020г.

УДК 612.017(07)
ББК 52.5
М-54

Рецензент: доцент, кандидат медицинских наук **Дударь М.М.**

Составитель: доцент, кандидат медицинских наук **Намитоков Х.А.**

Методические указания по дисциплине «ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ» посвящены вопросам этиологии, патогенеза, лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции. Представлены современные данные о возможных путях передачи, иммунопатогенезе вируса иммунодефицита человека, классификация (ВОЗ) ВИЧ-инфекции, отражены успехи в фундаментальных и клинических исследованиях по проблеме ВИЧ-СПИДа. Методические указания содержит перечень основных нормативных правовых, организационно-распорядительных и методических документов. Детально отражены вопросы клинических проявлений и лабораторных методов диагностики на наличие ВИЧ-инфекции.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИЧ ИНФЕКЦИИ	5
2. СТРУКТУРА ВИЧ	8
3. АНТИГЕННАЯ СТРУКТУРА И ЖИЗНЕННЫЙ ЦИКЛ ВИЧ	11
4. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ	13
5. ВОПРОСЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ВИЧ И КЛЕТОК-ХОЗЯИНА	15
6. КЛАССИФИКАЦИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВИЧ ИНФЕКЦИИ	17
7. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ВИЧ- ИНФЕКЦИИ	20
8. ТРЕНИРОВОЧНЫЕ ТЕСТЫ	29
9. СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	36

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).

Несмотря на огромные финансовые средства, потраченные в последние годы на борьбу со СПИД, Организация Объединенных Наций была вынуждена признать, что проводимые мероприятия пока не принесли ожидаемых результатов (The Global State of Harm Reduction, 2013).

Случаи ВИЧ-инфекции не могут исчезнуть в обозримом будущем, но эпидемию СПИДа как угрозу глобальному здоровью можно остановить (ЮНЕЙДС). Для достижения этого к 2030 году число новых ВИЧ-инфекций и смертей, обусловленных СПИДом, необходимо будет снизить на 90% по сравнению с 2010 годом.

Основными инструментами достижения этой амбициозной цели ЮНЕЙДС выдвигает: выявление 90% всех ВИЧ-инфицированных лиц, 90% из которых должны быть охвачены ВААРТ и проходить регулярные медицинские осмотры с проведением лабораторного мониторинга эффективности лечения и у 90% получающих ВААРТ должна быть неопределяемая вирусная нагрузка, т. е. они должны быть практически безопасны в эпидемическом плане.

Стратегия ЮНЭЙДС является дорожной картой для Объединенной программы, включающей конкретные цели, означающие важнейшие этапы на пути достижения видения ЮНЭЙДС: «Ноль новых ВИЧ-инфекций. Ноль дискриминации. Ноль смертей вследствие СПИДа».

Непрерывно появляются новые классы антиретровирусных препаратов, применение которых позволяют обеспечить у ВИЧ-инфицированных пациентов длительное подавление репликации вируса ВИЧ, продление качественной жизни и возможность быть безопасным в эпидемическом плане.

При использовании высокочувствительных и специфичных методов оценки содержания ВИЧ в крови можно достоверно оценивать эффективность противовирусной терапии.

По мере совершенствования наших знаний о ВИЧ-инфекции и расширения арсенала эффективных методов лечения медицинская помощь ВИЧ-инфицированным становится все более сложной и

высокотехнологичной, а успех лечения все более зависит от глубокого понимания процесса заболевания и особенностей его фармакотерапии.

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИЧ ИНФЕКЦИИ

Синдром приобретённого иммунодефицита впервые был описан в 1981 году в США. В 1984-1985 году была установлена этиологическая роль вируса иммунодефицита человека. Вирус был выделен двумя группами ученых независимо друг от друга Люк Монтанье (Франция) и Роберт Галло (США). ВИЧ принадлежит к семейству ретровирусов- сложных РНК-геномных вирусов, образующих с помощью обратной транскриптазы ДНК-копию генома, которая, интегрируя с геномом хозяина, вызывает интегральную инфекцию. Для включения вируса в семейство Retroviridae обязательны следующие признаки:

1. Наличие липидной оболочки и сердцевины (core) и характерная морфология, на основании которой их делят на типы В, С и D.

2. Наличие обратной транскриптазы внутри вириона

3. Геном в виде одонитевой линейной РНК, которая образует комплекс, состоящий из двух идентичных субъединиц (т.е. они представляют собой диплоидные организмы, каждый их вирион содержит две идентичные цепи РНК размером от 8 тыс. до 10 тыс. нуклеотидов, соединенных вблизи своих 5'-концов).

4. Репликация через стадию образования двунитевого ДНК-провируса, соответствующего по длине одной из субъединиц геномной РНК.

5. Интеграция ДНК-провируса с клеточным геномом и осуществление транскрипции клеточной РНК-полимеразой (после интеграции ретровирусная ДНК реплицируется как часть клеточной ДНК), созревание вириона путем почкования на клеточных мембранах.

Вирион ВИЧ сферический (диаметр 80-100 нм) оболочечный, с гликопротеиновыми поверхностными выступами (8 нм в длину). Внутреннее ядро включает сферический нуклеокапсид (нуклеоид), расположенный эксцентрично у представителей рода Betaretrovirus, по центру – у Alpharetrovirus, Gammaretrovirus, Deltaretrovirus и Spumavirus, и в виде стержня или усеченного конуса у представителей рода Lentivirus. Традиционно семейство разделяют на подсемейства ленти-, онкорна- и спумавирусов. ВИЧ относится к подсемейству лентивирусов (медленных). Это медленная, длительно протекающая инфекция. Вирус был назван HTLV-III (человеческий Т-лимфоцитарный вирус 3 типа), затем переименован в LAV (лимфоцит ассоциируемый вирус), затем в HIV (вирус иммунодефицита человека - ВИЧ). Начиная с 1985 года эпидемиология и течение ВИЧ инфекции, биологические свойства вируса интенсивно изучались, что позволило накопить огромный объём информации о новом заболевании и его возбудителе. ВИЧ -экзогенный ретровирус, т.е. он способен размножаться в клетке с формированием инфекционной частицы и передаваться как между клетками, так и многоклеточными хозяевами. Доказанным является факт, что геном человека на 45 % состоит из ретроэлементов (ретровирусов, ретротранспозонов и их производных), кодирующих обратную

транскриптазу и перемещаются по геному через образование РНК-транскрипта.

В вирусном геноме закодирован фермент обратная транскриптаза, или ревертаза, который обладает свойствами как РНК-зависимой, так и ДНК-зависимой ДНК-полимеразы. Обратная транскриптаза транслирует РНК в ДНК, которая внедряется в геном клетки-хозяина, что ведёт к развитию хронической инфекции.

ВИЧ, и в особенности антигены его оболочки, характеризуются значительной изменчивостью. Вскоре после первичного заражения, в организме инфицированного присутствует уже несколько различных вариантов ВИЧ, что свидетельствует об исключительной генетической изменчивости вируса.

Различные штаммы вируса ВИЧ, выделенные в разных районах Африки, Карибского бассейна и США, были секвенированы, и для них построены филогенетические деревья (одно из них показано на рис. 1). Это дерево указывает, что вирус ВИЧ существовал в Центральной Африке (Заир) до 1960 года, был занесён на Гаити до середины 70-х годов и в США до 1978 года. Иначе говоря, его истоки лежат в Африке, где в некоторых странах вирусоносители составляют до половины населения, хотя заболевание СПИД проявляется далеко не у всех.

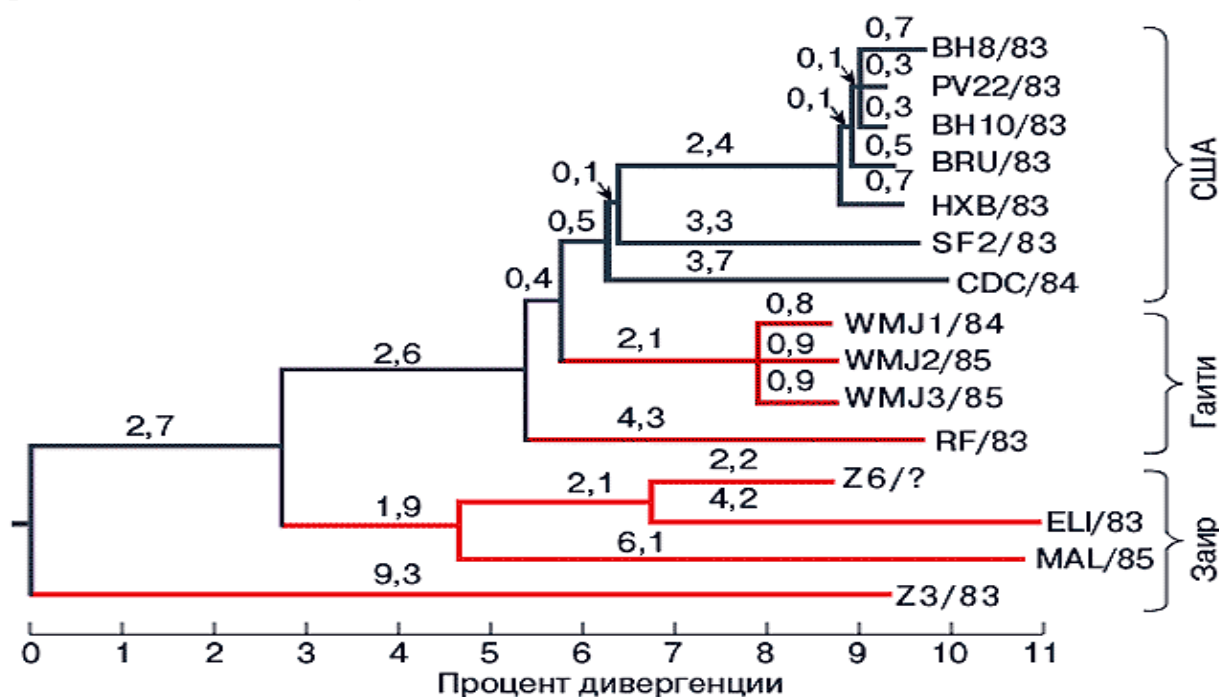


Рис. 1- Филогенетическое дерево штаммов вируса ВИЧ (HIV), вызывающего заболевание СПИД, Примечание: Числа вблизи ребер указывают процент дивергенции последовательностей. Справа указаны регионы, где изолированы штаммы.

Вирус ВИЧ сходен с некоторыми вирусами обезьян, поэтому многие учёные предполагают, что он возник в результате изменчивости этих вирусов и был занесён в популяцию человека извне относительно недавно. Выявлено

несколько основных типов ВИЧ: ВИЧ-1 широко распространён во всём мире, ВИЧ-2 обнаруживается преимущественно в Западной Африке.

С помощью филогенетического анализа нуклеотидных последовательностей генома ВИЧ-1 были выделены несколько подтипов вируса - А, В, С, D, Е, F, G, H, J и K, и три группы - М (main - главная), которая включает большинство подтипов, О (outlier - обособленная) и N (ни М, ни О). Разные подтипы преобладают в определенных географических районах.

Например, подтип В составляет подавляющее большинство штаммов вируса в Северной Америке и преобладает в Европе и Австралии. Подтип А, наиболее гетерогенный, преобладает в Западной Африке, подтип D - в Центральной Африке, подтип С обнаруживается в основном в Южной Африке и полуострове Индостан, подтип Е преобладает в Таиланде и соседних с ним странах.

Существуют рекомбинантные вирусы, примером которых служит подтип Е. Из вирусов, циркулирующих у животных, к ВИЧ-1 ближе всего вирус иммунодефицита обезьян, обнаруженный у шимпанзе (SIVcpz).

Отличие РНК ВИЧ-1 от ВИЧ-2 вируса состоит в том, что РНК ВИЧ обладает большим сходством с РНК вируса иммунодефицита обезьян (ВИО), чем ВИЧ-1. Среди ВИЧ-1 выделяют несколько вариантов. Особое значение имеет ВИЧ-1 вариант О. Антигенный состав его белков лишь на 70% идентичен с ВИЧ-1.

2. 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 2).

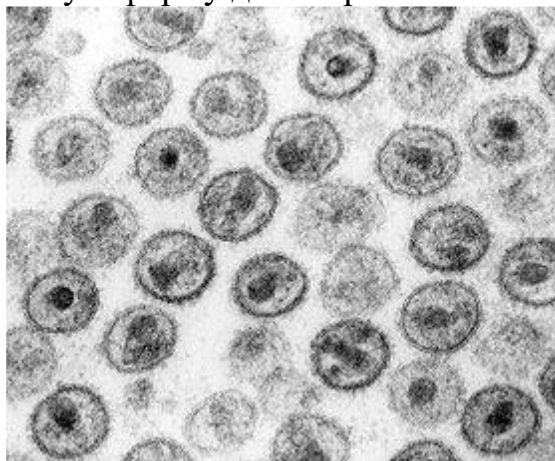


Рис.2 - Изображение ВИЧ, полученное с помощью трансмиссионного электронного микроскопа.

Снаружи ВИЧ имеет суперкапсидную двухслойную липидную оболочку, пронизанную гликопротеиновыми комплексами (шипами). Всего в суперкапсиде вириона 72 шипа, напоминающих по форме гриб. 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 р7. 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; интеграна 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 р7 служит для связи капсида с геномом. В капсиде находится также молекула затравочной РНК (тРНК lys).

Матриксный белок р17 окружает внутреннюю структуру вириона – нуклеокапсид или сердцевину (англ. – core), которая объединяет капсидный белок р24, две молекулы геномной РНК и ферменты (обратная транскриптаза, интеграна и протеаза). Внутри нуклеокапсида находится геном вируса в виде двух цепочек РНК, связанных белками р7 и р9, а также ферменты и затравочная тРНК.

С капсидом ВИЧ-1 (белком р24) связано 200 копий циклофилина А (СурА), заимствованного вирусом у зараженной клетки. Циклофилин А является белком (пептидолпролилизомеразой), участвующим в прикреплении белка р17 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.

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

3. АНТИГЕННАЯ СТРУКТУРА И ЖИЗНЕННЫЙ ЦИКЛ 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 сбоев обратной транскриптазы из организма больного можно выделить серологически различные клоны вируса.

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.

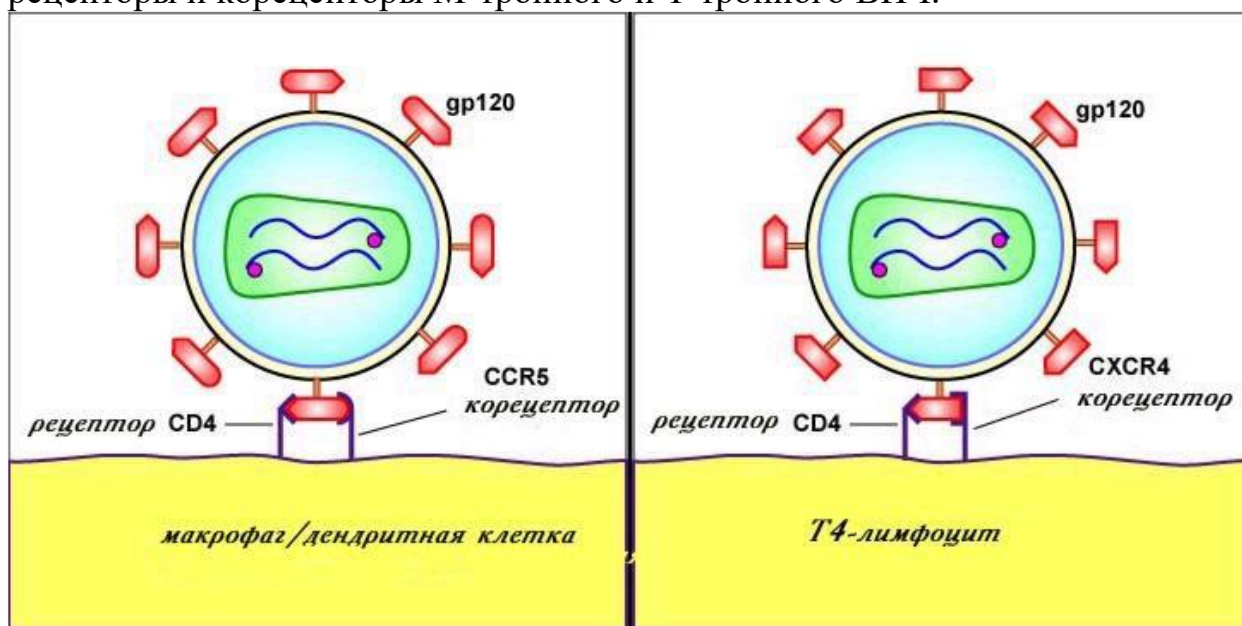


Рис. 3 – А – М-тропный ВИЧ; Б – Т-тропный ВИЧ. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

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

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.

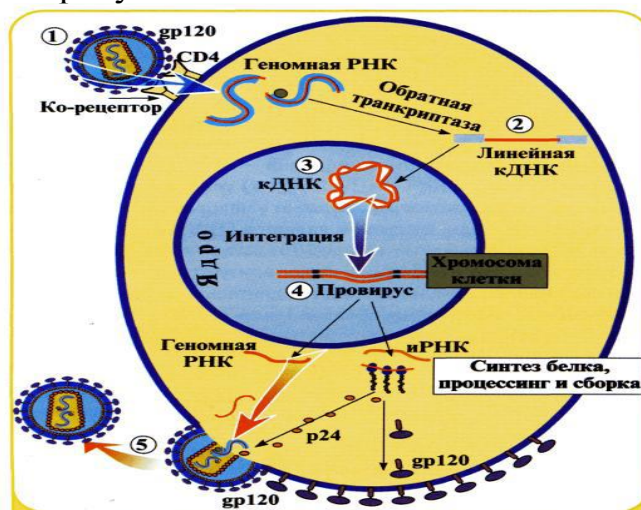


Рисунок 4 – Схема жизненного цикла ВИЧ: 1 – связывание гликопротеина gp120 с рецептором CD4 и корецептором; 2 – синтез комплементарной ДНК с помощью обратной транскриптазы; 3 – проникновение ДНК в ядро; 4 – встраивание ДНК в ядерную ДНК (образование провируса); 5 – выход вирионов из клетки путем почкования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

После выхода дочерних вирионов клетка погибает. Полный жизненный цикл вируса иммунодефицита человека представлен на рисунке 4.

4. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ

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 2015-2020 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.

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.

5. ВОПРОСЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ВИЧ И КЛЕТОК-ХОЗЯИНА

Ключевым вопросом патогенеза ВИЧ-инфекции является активация провируса. При этом активирующими факторами могут выступать различные антигены, цитокины, клеточные транскрипционные факторы, собственные и гетерологические трансаактиваторы и др. Процессы активации транскрипции и синтез белков-предшественников иногда принимают взрывообразный характер. Завершающим этапом морфогенеза ВИЧ является сборка вирусных частиц и выход их из клетки. Инфицированная клетка, в которой прошел цикл активной репликации вируса, подвергается прямой деструкции и цитолизу. Этот процесс, называемый еще цитонекрозом, есть один из основных феноменов цитопатогенного действия ВИЧ. Другими его компонентами являются образование синцитиев (в синцитий вовлекаются, с одной стороны, клетки, инфицированные ВИЧ и экспрессирующие на наружной мембране вирусные белки gp120 и gp 41, и, с другой, — клетки, необязательно инфицированные ВИЧ, но имеющие на наружной мембране молекулы CD4, патогенные эффекты отдельных белков вируса (gp120, секретируемый во внеклеточную среду в виде растворимых отдельных молекул), хроническая инфекция клеток без скоропостижного цитолиза (моноциты/макрофаги, клетки ЦНС и эпителиоциты кишечника).

Причиной уменьшения CD4-клеток могут быть цитокины, секретируемые инфицированными ВИЧ макрофагами: фактор некроза опухолей и интерлейкин-1. Их повышенная секреция запускает механизм запрограммированной гибели клетки — апоптоз. Активированные CD8-лимфоциты способны затормозить этот процесс посредством секреции других цитокинов. Полагают, что данный механизм определяет длительность бессимптомной фазы. Установлено также, что прогрессия ВИЧ-инфекции и цитолиз лимфоцитов обусловлены дисгармонией взаимодействия цитокинов, вырабатываемых субпопуляциями Th, за счет повышения продукции цитокинов Th 2-го типа (IL-4, IL -10) и уменьшения -Th 1-го типа (IL-2, γ -IFN). В процессе нарастания физического разрушения Т-хелперов (главная клетка-мишень для ВИЧ), соответственно возрастает количество CD8-лимфоцитов, причем уже в ранние периоды от начала инфекционного процесса, нарушается функциональное состояние Т-лимфоцитов, проявляющееся существенным снижением их способности реагировать на различные митогены и антигены еще задолго до очевидного паления Т-хелперов, достоверно уменьшается активность нормальных киллеров, отмечается не только нарушение морфологии макрофагально-моноцитарных клеток, а также выраженные изменения их функций. К настоящему времени установлено, что в основе иммуносупрессии существенную роль играет не только прямое цитопатическое действие вируса, но и ряд опосредованных процессов. В начальные сроки течения инфекции идет выработка противовирусных антител. Часть вирусного пула такие антитела инактивируют, но остановить прогрессию инфекционного процесса не

способны. Поликлональная активация В- лимфоцитов приводит к повышению общего содержания иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов. Однако при общем повышении уровня иммуноглобулинов продукция их различных классов разбалансирована. Циркулирующие иммунные комплексы, состоящие из вирусных антигенов и антител к ним, также способствуют распространению инфекции. В их составе вирусы могут беспрепятственно транспортироваться в кровь и ткани, сохраняя способность инфицировать чувствительные клетки.

По совокупности последствий иммунопатогенез при ВИЧ-инфекции преобладает над возможностями естественной защиты организма от этого вируса, неотвратимо наступает декомпенсация и в результате обеспеченного ВИЧ-иммунодефицита развиваются вторичные патологические процессы в виде оппортунистических (преимущественно условно-патогенных) инфекций и злокачественных опухолей.

ВИЧ проникает в ЦНС с макрофагами. Клетки макрофагальных линий составляют большинство из ВИЧ-1-инфицированных клеток мозга, которые формируют многоядерные гигантские клетки, гистопатологический признак продуктивной ВИЧ-1 инфекции в мозге. Инфицированные макрофаги (MF)/микроглия высвобождают различные нейротоксические субстанции. MMPs (matrix metalloproteinases) - матриксометаллопротеазы.

6. КЛАССИФИКАЦИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВИЧ ИНФЕКЦИИ

В Российской Федерации используется классификация ВИЧ-инфекции, предложенная В. И. Покровским, которая была принята в 1989 году. В 2001 году Покровским была составлена новая версия классификации. Согласно новой классификации, ВИЧ-инфекция в организме проходит 5 стадий:

Стадия инкубации (стадия 1):

С момента заражения до клинических проявлений острой инфекции и/или выработки антител (в среднем от 3 недель до 3 месяцев).

Стадия первичных проявлений (стадия 2):

2«А» - бессимптомная, когда клинические проявления ВИЧ-инфекции или оппортунистических заболеваний отсутствуют, а ответом на внедрение ВИЧ является выработка антител.

2«Б» - острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний (разнообразные клинические проявления, в большинстве своем похожие на симптомы других инфекций).

2«В» - острая ВИЧ-инфекция с вторичными заболеваниями (на фоне временного снижения Т-4 лимфоцитов развиваются вторичные заболевания – ангина, бактериальная пневмония, кандидоз, герпес – как правило, хорошо поддающиеся лечению). Продолжительность клинических проявлений острой ВИЧ-инфекции обычно составляет 2 - 3 недели.

Стадия латентная (стадия 3):

Медленное прогрессирование иммунодефицита. Единственным клиническим проявлением является увеличение лимфоузлов, которое может и отсутствовать. Длительность латентной стадии от 2 - 3-х до 20 и более лет, в среднем 6 - 7 лет. Отмечается постепенное снижение уровня Т-4 лимфоцитов.

Стадия вторичных заболеваний (стадия 4):

Продолжается репликация ВИЧ, приводящая к гибели Т-4 лимфоцитов и к развитию на фоне иммунодефицита вторичных (оппортунистических) заболеваний, инфекционных и/или онкологических. Симптомы на этой стадии имеют обратимый характер, то есть могут проходить сами по себе или в результате лечения. В зависимости от тяжести вторичных заболеваний выделяют следующие стадии.

4«А» - для нее характерны бактериальные, грибковые и вирусные поражения слизистых и кожных покровов, воспалительные заболевания верхних дыхательных путей.

4«Б» - более тяжелые и длительные кожные поражения, саркома Капоши, потеря веса, поражения периферической нервной системы и внутренних органов.

4«В» - тяжелые, угрожающие жизни оппортунистические заболевания.

В настоящее время к СПИД-индикаторным заболеваниям относятся:

1. Кандидоз трахеи, бронхов, легких.

2. Кандидоз пищевода.
3. Рак шейки матки (инвазивный)
4. Кокцидиомикоз (диссеминированный или внелегочный).
5. Криптококкоз внелегочный.
6. Криптоспоридиоз кишечника хронический (длительностью более 1 месяца).
7. ЦМВИ (поражение других органов, кроме печени, селезенки, лимфоузлов).
8. Цитомегаловирусный ретинит (с потерей зрения).
9. Энцефалопатия, обусловленная действием ВИЧ.
10. Простой герпес: хронические язвы, сохраняющиеся более 1 месяца, или бронхит, или пневмония, эзофагит.
11. Гистоплазмоз диссеминированный или внелегочный.
12. Изоспороз кишечника хронический (длительностью более 1 месяца).
13. Саркома Капоши.
14. Иммунобластическая саркома.
15. Лимфома Беркитта.
16. Лимфома мозга первичная.
17. Микобактериозы, вызванные *M.avium*, *m.kanzassi*, диссеминированные и внелегочные.
18. Туберкулез легких.
19. Туберкулез внелегочный.
20. Другие микобактериозы или недифференцированные микобактериозы, диссеминированные и внелегочные.
21. Пневмоцистная пневмония.
22. Пневмонии возвратные (2 и более раз в течение 12 месяцев).
23. Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия.
24. Сальмонеллезные септицемии.
25. Токсоплазмоз мозга.
26. Slim-синдром (синдром истощения, обусловленный воздействием ВИЧ).

Терминальная стадия (стадия 5):

Поражение органов и систем носят необратимое течение. Даже адекватно проводимые противовирусная терапия и лечение оппортунистических заболеваний не эффективны, и больной погибает в течение нескольких месяцев.

При всей полиморфности клинической картины ВИЧ-инфекции характерна определенная часто встречающаяся патология или нозология:

- Лимфоаденопатия - 100 %
- Поражение кожи - до 90 %: бактериальные поражения: стафилококк, синегнойная инфекция, бациллярный ангиоматоз, микобактериоз; вирусные: *herpes simplex*, *v. Zoster*, папиллома человека, контагиозный моллюск; поражения грибами: кандидоз, дерматофития; паразиты кожи: чесотка,

простейшие; неинфекционные поражения: ксероз, себорейный дерматит, саркома Капоши).

Пневмоцистная пневмония - 50 %

Поражение центральной нервной системы - 30 %

ВОЗ было предложено выделить 6 малых и 3 больших симптомов СПИДа:

Большие симптомы:

- Уменьшение массы тела на 10 % и более
- Хроническая диарея более 1 месяца
- Продолжительная лихорадка более 1 месяца.

Поражение органов и систем носят необратимое течение. Даже адекватно проводимые противовирусная терапия и лечение оппортунистических заболеваний не эффективны, и больной погибает в течение нескольких месяцев.

Малые симптомы:

Диагноз СПИДа выставляется при обнаружении не менее двух больших и по крайней мере одного малого симптома. Кроме того, обнаружение генерализованной саркомы Капоши или криптококкового менингита достаточно для постановки диагноза СПИДа. Симптомы:

1. Постоянный кашель более 1 месяца
2. Генерализованный зудящий дерматит
3. Повторный опоясывающий лишай
4. Ротоглоточный кандидоз
5. Хроническая персистирующая или диссеминированная инфекция вирусом простого герпеса
6. Генерализованная энцефалопатия

7. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ВИЧ- ИНФЕКЦИИ

Диагностика ВИЧ-инфекции в начальных стадиях болезни до развития СПИДа проводится на основании лабораторных исследований (выявление специфических антител или антигенов). Традиционным материалом для определения антител к ВИЧ продолжает оставаться сыворотка или плазма крови, хотя в настоящее время спектр биологических материалов расширен.

Диагностика ВИЧ-инфекции включает два этапа: установление инфицирования ВИЧ и определение стадии заболевания. Лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции осуществляется по четырем направлениям:

- индикация ВИЧ и его АГ
- обнаружение специфических АТ к АГ вируса
- выявление провирусной ДНК и РНК ВИЧ
- выделение вируса

Наиболее широко используются методы, направленные на обнаружение антител к ВИЧ. Серологическая диагностика осуществляется в специализированных лабораториях в два этапа: на первом этапе выявляют антитела против антигенов ВИЧ с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). На втором этапе в качестве подтверждающего теста используют метод вестерн-блоттинга/иммуноблоттинга, который позволяет определить антитела к отдельным вирусным белкам.

Для того, чтобы сделать диагностическое заключение, необходимо учитывать данные эпидемиологического анамнеза, иммунологических тестов и результатов клинического обследования.

Порядок освидетельствования на антитела к ВИЧ определен Федеральным законом «О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция)» от 24.02.95 (глава II, ст. 7, 8, 9), Постановлением Правительства РФ от 24.02.95 № 877 «Об утверждении перечня работников отдельных профессий, производств, предприятий, учреждений и организаций, которые проходят обязательное медицинское освидетельствование для выявления ВИЧ-инфекции при проведении обязательных предварительных при поступлении на работу и периодических медицинских осмотров», Приказом МЗ РФ от 30.10.95 № 295 «О введении в действие Правил проведения обязательного медицинского освидетельствования на ВИЧ и перечня работников отдельных профессий, производств и предприятий, учреждений и организаций, которые проходят обязательное медицинское освидетельствование на ВИЧ».

В соответствии с указанными документами освидетельствование на ВИЧ-инфекцию делится на обязательное и добровольное:

Обязательному тестированию на антитела к ВИЧ подлежат:

1. Доноры крови и гемокомпонентов, спермы и других биологических жидкостей, тканей и органов при каждом взятии донорского материала.

2. Врачи, средний и младший медицинский персонал центров по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями.

3. Врачи, средний и младший медицинский персонал лабораторий по диагностике СПИДа лечебно-профилактических учреждений, которые осуществляют скрининг (обследование) населения на ВИЧ-инфекцию и исследование крови и биологических материалов, полученных от инфицированных ВИЧ.

4. Врачи, средний и младший медицинский персонал, привлекаемый к непосредственному обследованию, диагностике, лечению, обслуживанию и к другой работе с инфицированными ВИЧ, имеющие с ними непосредственный контакт.

Процедура добровольного консультирования и тестирования на ВИЧ (ДКТ) должна быть стандартизована и предлагаться пациентам в следующих ситуациях:

- при желании пациента получить помощь, касающуюся профилактики передачи или заражения ВИЧ;
- при наличии медицинских показаний, выявленных при обследовании и лечении пациента;
- для профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку.

В то время как предложение пройти тестирование на антитела к ВИЧ при определенных обстоятельствах должно стать обязательным, само тестирование должно проводиться только после получения информированного согласия пациента и в условиях строгой конфиденциальности.

Процедура получения информированного согласия в различных медицинских учреждениях неизбежно будет отличаться, но ее основные компоненты неизменны:

- предоставление пациенту достаточной информации о ВИЧ-инфекции;
- осознание им положительных и отрицательных последствий определения своего ВИЧ-статуса;
- его свободный выбор в отношении тестирования на антитела к ВИЧ.

В соответствии с Федеральным законом от 30 марта 1995 г. N 38-ФЗ «О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)», приказом министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 октября 1995 г. № 295 «О введении в действие правил проведения обязательного медицинского освидетельствования на ВИЧ и перечня работников отдельных профессий, производств, предприятий, учреждений и организаций, которые проходят обязательное медицинское освидетельствование на ВИЧ», СП 3.1.5.2826-10 «Профилактика ВИЧ-инфекции», постановлением Госкомстата России от 05.05.99 № 30 «Сведения о результатах исследования крови на антитела к ВИЧ» обязательному медицинскому освидетельствованию подлежат:

1. Доноры крови, биологических жидкостей, органов и тканей.
2. Работники отдельных профессий, производств, предприятий, учреждений и организаций (медицинские работники, военнослужащие, сотрудники лабораторий, работающие с кровью и ее компонентами)
3. Иностранцы граждане и лица без гражданства
4. Лица, находящиеся в местах лишения свободы
5. Больные по клиническим показаниям:
6. Больные с подозрением или подтвержденным диагнозом наркомания (с парентеральным путем введения наркотиков);
7. Больные с подозрением или подтвержденным диагнозом заболевания, передающиеся половым путем;
8. Беременные;
9. Лица, обследованные при проведении эпидемиологического обследования;
10. Мужчины, имеющие секс с мужчинами.

Любой гражданин Российской Федерации может обследоваться на предмет наличия у него антител к ВИЧ:

- добровольно (п. 3 ст. 7 Закона № 38-ФЗ);
- бесплатно в учреждениях государственной и муниципальной систем здравоохранения (п. 7 ст. 7 Закона № 38-ФЗ);
- анонимно по желанию (п. 2 ст. 8 Закона № 38-ФЗ);
- с предварительным и последующим консультированием по вопросам профилактики ВИЧ-инфекции 50

Граждане Российской Федерации, отказавшиеся от обязательного медицинского освидетельствования, или в случае выявления у них ВИЧ-инфекции, не могут быть донорами крови, биологических жидкостей, органов и тканей.

1. Основным методом выявления ВИЧ-инфекции является проведение тестирования на антитела к ВИЧ с обязательным до- и послетестовым консультированием. Присутствие антител к ВИЧ является доказательством наличия ВИЧ-инфекции. Отрицательный результат тестирования на антитела к ВИЧ не всегда означает, что человек не инфицирован, поскольку существует период "серонегативного окна" (время между заражением ВИЧ и появлением антител, который обычно составляет около 3-х месяцев).

2. Тестирование и консультирование должно быть добровольным.

3. Пациент должен дать информированное согласие на проведение тестирования. Это означает, что

- ✓ ему предоставлено достаточное количество информации;
- ✓ он осознает положительные и отрицательные последствия определения своего ВИЧ-статуса;
- ✓ дал свое согласие в обстановке, исключающей принуждение.

4. При проведении до тестового консультирования необходимо заполнить форму информированного согласия на проведение освидетельствования на ВИЧ-инфекцию в двух экземплярах, одна форма

выдается на руки обследуемому, другая сохраняется в ЛПУ (приложение №1).

5. При до тестовом консультировании пациенту нужно рассказать о целях и процедуре тестирования, а также о возможностях лечения ВИЧ-инфекции и доступности различных видов социальной поддержки.

6. Результаты тестирования на ВИЧ освидетельствуемому сообщает консультант в ходе послетестового консультирования.

7. По возможности до- и послетестовое консультирование пациента проводит один и тот же специалист.

8. О результатах тестирования нужно сообщать конфиденциально, эта информация должна быть доступна только медицинским работникам, имеющим непосредственное отношение к оказанию помощи пациентам.

9. Пациенты с положительным результатом тестирования должны пройти консультирование и получить направления в службы медицинской и психосоциальной помощи.

10. Консультирование должно проводиться обученным специалистом (желательно врачом-инфекционистом, врачом-эпидемиологом и психологом).

11. При конфиденциальном тестировании персональные данные на пациента приводятся без сокращений (по паспорту или заменяющему его документу, удостоверяющему личность обследуемого): полные Ф.И.О., полная дата рождения, гражданство, адрес места жительства, код контингента.

12. При анонимном тестировании (без паспорта) указывается только цифровой код, включающий порядковый номер освидетельствуемого, год рождения, место жительства (субъект Российской Федерации). Фамилия, имя, отчество освидетельствуемого не указывается.

13. Результаты исследования по телефону не сообщаются.

14. Оказание психологического давления, принуждение, запугивание, осуждение и пренебрежительное отношение, должны быть исключены из взаимодействия медицинских работников с пациентами, т.к. использование таких приемов является барьером получению медицинской помощи.

Приоритетным направлением противодействия эпидемии ВИЧ/СПИДа является активное привлечение к обследованию на ВИЧ-инфекцию групп повышенного риска заражения.

Выявление ВИЧ-инфекции среди различных категорий населения, прошедших обследование, неодинакова. Выявляемость ВИЧ-инфекции регистрируется по-прежнему среди потребителей инъекционных наркотиков (102 код обследования), лиц, находящихся в местах лишения свободы (112 код обследования), обследование по клиническим показаниям (113 код обследования) и при эпидемических расследованиях (120 код обследования).

Известно, что лица употребляющие наркотики, имеющие опыт пребывания в пенитенциарных учреждениях, являются наиболее социально неадаптированными, и наиболее труднодоступными для обследования и

медицинского обеспечения, следовательно данная категория граждан и в дальнейшем будет служить резервуаром для развития эпидемии ВИЧ-инфекции в РФ.

Иммуноферментный анализ (ИФА, enzyme immunoassay) является основным, наиболее широко применяемым методом определения общих антител к вирусам. Для определения АГ и АТ методом ИФА используется твердофазный вариант с иммобилизацией одного из компонентов реакции на твердой фазе (пластиковых планшетах). В частности, АГ ВИЧ зафиксированы на дне лунок планшетов; при наличии АТ к ВИЧ в сыворотке крови происходит образование комплекса АГ-АТ. Эффективность иммобилизации АГ на пластике в лунках во многом зависит от качества этого материала, учитывая, что при проведении анализа дважды осуществляется отмывка планшетов. Прочность связывания АГ ВИЧ с пластиком влияет на чувствительность ИФА (важно, чтобы при промывке сохранялась прочная фиксация комплекса АГ-АТ на стенках лунок).

Принцип метода заключается в том, что исследуемый образец сыворотки крови инкубируется одновременно с сорбированной на твердой фазе смесью АГ ВИЧ-1, ВИЧ I (О), ВИЧ-2 и АТк ВИЧ-1 АГ и с конъюгатом (та же смесь ВИЧ антигенов/антител, меченых пероксидазой хрена). При наличии в образце АТк ВИЧ-1 и /или к ВИЧ-2 формируется твердофазный комплекс АГ + АТ+ меченый АГ, если в сыворотке присутствует ВИЧ-1 АГ (р 24), то образуется комплекс АТ+ АГ + меченое ферментом АТ. После отмывки комплекса проводится инкубация с ТМБ - субстратом. При наличии в образце анти ВИЧ- I, анти ВИЧ 1 группы О, анти ВИЧ-2 антител и/или ВИЧ-1 антигена, развивается интенсивная окраска, при отсутствии их окрашивания не происходит.

При постановке ИФА в случае получения положительного результата анализ проводят еще 2 раза (с той же сывороткой от больного). При получении хотя бы еще одного положительного результата диагностика ВИЧ-инфекции продолжается более специфичным методом иммунного блоттинга (ИБ), позволяющего выявить антитела к отдельным белкам ретровируса. Только после положительного результата в ИБ возможно заключение об инфицированности лица ВИЧ.

Для тест-систем ИФА важным условием эффективного использования является качество АГ ВИЧ. Часто применяются вирусные лизаты, однако более предпочтительны наборы с иммобилизацией рекомбинантных вирусных белков, позволяющие повысить чувствительность и специфичность теста. Существует четыре поколения тест-систем ИФА:

- первое поколение (лизатные тесты): на стенки лунок пластикового планшета в качестве АГ иммобилизованы лизаты культуры лимфоцитов, зараженных ВИЧ;

- второе поколение: в качестве АГ на планшетах используются рекомбинантные белки и/или пептиды; определяются АТ как к ВИЧ-1, так и к ВИЧ-2, эти наборы более специфичны, чем тест-системы первого

поколения, чувствительность – та же;

- третье поколение: тесты на основе рекомбинантных белков и/или синтетических пептидов; определяются IgM и IgG к ВИЧ, улучшена чувствительность и специфичность (не менее 95–97%);

- четвертое поколение: совмещенные тесты с иммобилизацией АГ и рекомбинантных АТ. Тест-системы позволяют определять р24-АГ и АТ к нему, чувствительность и специфичность – не менее 99%.

Тесты ИФА третьего и особенно четвертого поколения позволяют сократить интервал времени от момента инфицирования пациента до момента возможности выявления АТ (высокочувствительные тест-системы). При тестировании образцов крови в тест-системах ИФА преследуются три цели:

1. Обеспечение безопасности трансфузии крови и ее препаратов;
2. Эпиднадзор, мониторинг распространности ВИЧ-инфекции;
3. Диагностика ВИЧ-инфекции.

Чувствительность наборов ИФА находится в пределах 93–99%; большинство тест-систем ИФА для определения АТ к ВИЧ, выпускаемых в странах Западной Европы, имеют чувствительность около 99%. Алгоритм диагностики ВИЧ-инфекции методом ИФА представлен на рис. 1. Результаты ИФА интерпретируются как положительные, отрицательные и неопределенные. ВОЗ рекомендует проводить дополнительный тест с использованием тест-наборов ИФА с отличающейся антигенной специфичностью[4]. Подтверждающим тестом положительных реакций в ИФА является ИБ.

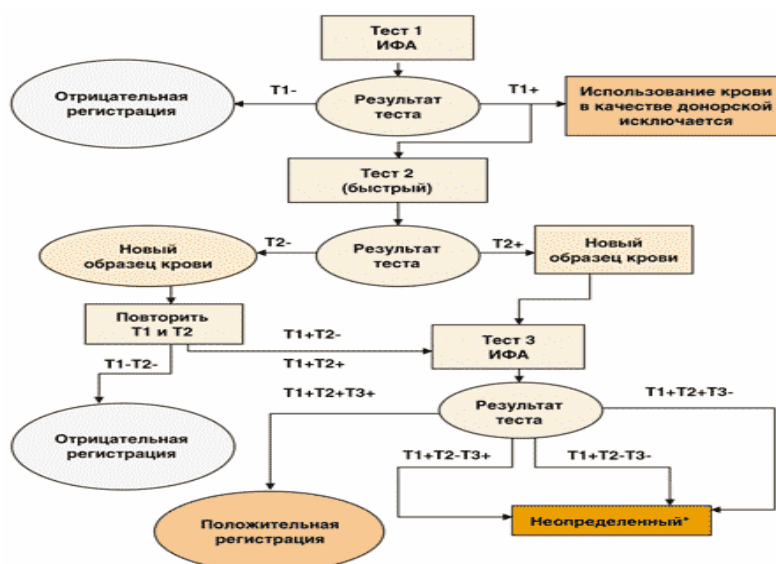


Рисунок 5

Определение маркеров ВИЧ-инфекции с использованием ИФА-диагностик ИФА–ВИЧ–АТ/АГ

В последнее время часто стали широко использоваться экспресс-методы диагностики, основанные на принципах ИФА. При работе с большинством наборов результаты могут быть получены в течение 10–15 мин.

Методы экспресс-диагностики ВИЧ подразделяются на 3 группы:

- основанные на принципе проточной цитофлуорометрии
- агглютинационные методы
- с использованием капиллярного потока (иммунохроматографические)

Наиболее современные тест-системы для экспресс-диагностики основаны на принципе капиллярного потока (иммунохроматографические). При этом вирусные АГ конъюгируются с коллоидным золотом или селеном. Капля крови или другой жидкости наносится на абсорбирующую полосу, содержащую необходимые реагенты и конъюгаты. В результате капиллярного потока образца при наличии противовирусных АТ в крови или другой исследуемой жидкости на тестовой полоске возникает цветная реакция. При положительном результате правильность проведения теста подтверждает появление контрольной полоски. При отрицательном результате правильно проведенного теста появляется только контрольная полоска.

Исследование слюны на наличие АТ к ВИЧ

При необходимости обследования значительного контингента населения на наличие в слюне АТ к ВИЧ (чаще эпиднадзор для суждения о распространенности ВИЧ в конкретном регионе) используется экспресс-тест, основанный на принципе ИФА. К часто используемым тест-системам относятся Oral Specimen Collection Device (SmithKline Beecham), Omni-SAL (Saliva Diagnostic Systems), GAC ELISA (IgG antibody capture ELISA) и др. Чувствительность и специфичность тестов – около 99%. На втором этапе положительные результаты этих тестов подтверждаются ИБ.

Иммуноблот

Окончательный диагноз ВИЧ-инфекции устанавливается при положительных результатах ИБ (рис. 9). При проведении этого метода используется нитроцеллюлозная полоска с нанесенными на нее вирусными белками. После инкубации сыворотки определение наличия АТ к некоторым белкам ВИЧ проводится с использованием иммуноферментного метода. В соответствии с критериями American CDC результат ИБ считается положительным при наличии двух из трех полосок: gp41, p24, gp120/gp160; American FDA – трех полосок: p24, p31 и одной из двух – gp41 или gp120/gp160.

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 ненуклеозидные 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.

Профилактика

Специфическая профилактика ВИЧ-инфекции не разработана. Основное внимание в профилактике ВИЧ-инфекции в настоящее время отводится противоэпидемическим 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).

8. 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
- + vpu
- 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. Коррецепторами 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:

- инаktivированную 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
- + ненуклеозидные ингибиторы ОТ
- антибиотики

+ ингибиторы протеазы

- арбидол

Примечание: знаком “+” отмечены правильные ответы.

9. СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Основная литература

1. ВИЧ-инфекция и СПИД [Электронный ресурс]: национальное руководство / под ред. Покровского В.В. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 696 с. - ЭБС «Консультант врача» - Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970454213.html>;
2. ВИЧ-инфекция и СПИД [Электронный ресурс]: клинические рекомендации / под ред. В.В. Покровского. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 160 с. - ЭБС «Консультант врача» - Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970448694.html>.

Дополнительная литература

1. Хрянин, А.А. ВИЧ-инфекция в терапевтической практике [Электронный ресурс] / Хрянин А.А., Решетников О.В. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 88 с. - ЭБС «Консультант врача» - Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970447352.html>;
2. ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство [Электронный ресурс]: краткое издание / под ред. В.В. Покровского - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 528 с. - ЭБС «Консультант врача» - Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970428917.html>;

Информационно-телекоммуникационные ресурсы сети «Интернет»

1. Образовательный портал ФГБОУ ВО «МГТУ» - <https://mkgtn.ru/>;
2. Официальный сайт Правительства Российской Федерации - <http://www.government.ru>;
3. Информационно-правовой портал «Гарант» - <http://www.garant.ru/>;
4. Научная электронная библиотека www.eLIBRARY.RU - <http://elibrarv.ru/>;
5. Электронный каталог библиотеки - <http://lib.mkgtn.ru:8004/catalog/fol2>;
6. Единое окно доступа к образовательным ресурсам - <http://window.edu.ru/>;
7. Федеральная электронная медицинская библиотека - <http://www.femb.ru/>;
8. Портал непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России - <https://www.edu.rosminzdrav.ru/>;
9. Социальная сеть для врачей - <https://vrachivmeste.ru/>;
10. Лучшие медицинские сайты: Режим доступа: <https://links-med.narod.ru/>.