Лекция по микробиологии.

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ.

Возбудителем ВИЧ-инфекции является вирус иммунодефицита человека: ВИЧ (1,2) - он может быть двух типов (1 и 2) (по английски HIV).

Заболевание которое вызывает ВИЧ называется ВИЧ-инфекцией. Под термином СПИД подразумевается конечная -- терминальная стадия ВИЧ - инфекции. Поэтому правильно говорить ВИЧ, а не вирус СПИДа.

Возбудитель ВИЧ- инфекции относится к семейству Retroviridae. Представители этого семейства поражают самых различных животных -- грызунов, птиц, млекопитающих, человека. Вирусы входящие в это семейство являются РНК-овыми, они способны с помощью обратной транскриптазы образовывать ДНК на матрице вирусной РНК. ДНК затем способна встраиваться в хромосому клетки и существовать там. Этим обусловлены особенности эпидемиологии ретровирусных инфекций -- наличие как горизонтального, так и вертикального пути передачи. Вертикальный путь передачи это путь передачи потомству в составе хромосомы (не в процессе родов, а по наследству во время формирования зиготы).

Возбудитель ВИЧ- инфекции относится к роду Lentovirus, который включает в себя тех представителей семейства ретровирусов, которые вызывают медленные вирусные инфекции.

ВИЧ-1 был открыт в 1982 году Галло и параллельно Мортанье. ВИЧ-2 был открыт в 1985 году, впервые описан в Западной Африке. Структурно ВИЧ-1 отличается от ВИЧ-2 по строению гликопротеидов мембраны. Чаще всего встречается ВИЧ-1. Клиника, патогенез заболеваний вызываемых вирусами одинаковы.

Строение вируса. В центре вирусной частицы находятся 2 зигзагообразных молекулы РНК. Вместе с молекулами РНК находятся 2 молекулы обратной транскриптазы (или ревертазы). Они упакованы с помощью белков: р-15, р-24. Вирус имеющее внешнюю оболочку, представленную белком р-18 и липопротеидную оболочку -- суперкапсид. Липопротеид имеет антигенные детерменанты -- молекулы гликопротеидов, напоминающие гриб, ножка которого погружена в мембрану суперкапсида, а шляпка обращена наружу. Шляпка образована так называемым гликопротеидом р-120, а ножка представлена gp-41. Весь гликопротеидный рецептор, включающий в себя и шляпку и ножку называется gp-160.  
Вирус имеет округлую форму, средние размеры 100-140 нм, вирус является сложным (окружен суперкапсидом и белковыми оболочками). Геном вируса содержит 9 генов из них 3 структурных и 6 регуляторных. Геном является очень изменчивым: постоянно идет процесс антигенного дрейфа. Существует несколько серологических рас вируса: 8 уже сформированных антигенных вариантов: A B C D E F G H. Значение варианта вируса позволяет предположить источник заражения. Так например в Африке чаще всего встречается антигенные варианты F G H, В чаще всего передается среди гомосексуалистов.

Высокая изменчивость, текучесть антигенного состава крайне затрудняет разработку специфической профилактики -- разработку вакцины.

Культивирование вируса: in vitro культивируется в 2 биологических средах -- в культуре клеток, лимфоцитов хелперов с добавлением различных стимуляторов роста -- фитогемагглютинина и других, существует эффект цитопотического действия, который выражается в образовании симпласта, то есть стабильной клетки из Т-лимфоцитов, межклеточные перегородки которых сливаются образуя огромные пласты или сети, представляющие как бы одну клетку имеющую 200-300-500 ядер. В культуре накапливаются миллионы и миллиарды копий вируса. Подобная культура используется для накопления вирусов с целью получения диагностических препаратов. Второй биологической моделью для культивирования вируса являются животные -- специальные чистолинейные кролики, шимпанзе, гиббоны. Вирус в лабораторных животных размножается, но каждое из них является тупиком: от одного к другому животному и от животного к человеку этот вирус не передается, но вирус можно накапливать, можно моделировать патогенез заболевания .

Устойчивость вируса. Вирус обладает средней для сложных вирусов устойчивостью. Он мгновенно погибает при кипячении, но для того чтобы гарантировать что вирус погиб нужно кипятить 20-30 мин, очень быстро погибает под действием различных дезинфектантов -- перекись водорода, глутаральдегид, хлор- , фенол-содержащих препаратов. Для обработки рук и антисептических процедур рекомендуют применять хлоргексидин, спирт не очень быстро убивает вирус (70% за 10 мин). При нагревании до 180 вирус в течении часа погибает на 100%, при автоклавировании на 100%. В настоящее время методы которые реально могут гарантировать нам уничтожение ВИЧ это автоклавирование и воздушная стерилизация. Все остальные методы являются методами интенсивной дезинфекции, но не стерилизации, поскольку никто не знает чем покрыты вирионы в том материале который обрабатывается. Вирионы могут находится внутри комка биологической жидкости и переживать обработку дезинфектантами.

Взаимодействие вируса с клетками организма.

В организме вирусы взаимодействуют с СД-4 рецепторами которые располагаются на поверхности иммунокомпетентных клеток -- лимфоцитов, макрофагов, а также все клетки имеющие отношение к макрофагальной системе. Взаимодействия вируса с клеткой мишенью включает 6 стадий: адсорбция к СД-4 рецепторам, прокол клетки, затем эндоцитоз, депротеинизация с участием протеинкиназ клетки хозяина, синтез ДНК на матрице (--) РНК с участием обратной транскриптазы, на матрице ДНК затем может происходить синтез вирусной РНК. ДНК вируса включается в геном клетки, затем происходит синтез вирусных компонентов -- белков, затем происходит самосборка вириона и его отпочкование, в ходе которого вирус приобретает суперкапсид. Процесс взаимодействия вируса с чувствительной клеткой происходит с различной скоростью: вирус может персистировать в клетке ничем себя не проявляя, у него может отсутствовать синтез нуклеиновых кислот и белков, второй тип взаимодействия соответствует медленному размножению и отпочкованию вируса и инфецированию новых клеток. Третий вариант -- быстрое размножение вируса в клетке, гибель ее и выход вируса. Обычно в одной клетке образуется 10000 новых вирусов.

На использовании этих этапов взаимодействия вирусов и клеток основаны методы лечения и профилактики.

Эпидемиология ВИЧ- инфекции.

Предполагают что вирус существовал в человеческой популяции до того как началась пандемия. Уже после открытия вируса было установлено по сохранившимся сывороткам что вирус был в 1976 году в Англии, в 1966 году в Африке, в 1952 - в Африке. Однако групповых вспышек не было зарегистрировано.

ВИЧ присутствует у больного человека во всех клетках где есть СД-4 рецепторы -- это Т-хелперы, тканевые макрофаги, в клетках кишечника, слизистых и т д. У инфецированного человека вирус выделяется со всеми биологическими жидкостями: максимальное количество его находится в крови в семенной жидкости. Среднее количество вируса - в лимфе, ликворе, влагалищном отделяемом (100-1000 вирионов на 1 мл). Еще меньше вируса в молоке кормящей матери, в слюне, слезах, поте. Содержание вируса в них таково что этого недостаточно чтобы вызвать инфекцию.

Механизм , пути передачи вируса. Из горизонтальных путей передачи аэрозольный, фекально-оральный пути отсутствуют, трансмиссивный путь не был установлен, хотя было зарегистрировано присутствие вируса в клопах. Контактно-бытовым путем вирус также не передается. Таким образом, вирус передается половым путем -- гомо- и гетеросексуальным способом.

Описан артифициальный механизм передачи ВИЧ -- это искусственный путь передачи через хирургическое или искусственное воздействие, с повреждением кожных покровов или слизистых. В медицине -- это хирургические вмешательства, уколы и т д. Кроме того артифициальный путь возможен в парикмахерских а также при пользовании зубными щетками при нанесении татуировок.

Во всем мире зарегистрировано 19,5 млн ВИЧ- инфецированных (на самом деле их приблизительно в 5 раз больше), из них 18 млн взрослых и 1,5 млн детей, 6 млн больных СПИДом. В России -- около 1000 ВИЧ- инфецированных, из них около 100 в Петербурге и области. Пандемия развивается не так интенсивно как предполагали. На 1995 год прогнозировали 500 млн ВИЧ- инфецированных. В Америке основным путем распространения (70%) является гомосексуальный, 20% больных наркоманы. В Японии, Китае основной путь заражения через переливание крови, в России 30% больных составляют гомосексуалисты, в 30% заражение произошло гетеросексуальным путем, 10% через переливание крови, остальное через общий шприц и другими путями.

Существуют профессиональные заражения среди медицинских работников. Риск заражения у мед работников, имеющих дело со специальными манипуляциями, связанными с повреждением пациента составляют 0,5-1%. В основном это врачи хирурги, акушеры, стоматологи. При переливании крови инфецированного ВИЧ риск заболеть составляет почти 100%. Если человек пользуется общим шприцем с больным ВИЧ- инфекцией риск составляет 10%. Гетеросексуальные контакты с точки зрения эпидемиологии более безопасны: при единственном контакте с инфецированным ВИЧ риск заболевания составляет 0,1%. При гомосексуальном контакте риск составляет от 10 - 50% при единственном контакте.

Патогенез. Инфекция начинается с внедрения вируса в организм человека. Патогенез ВИЧ- инфекции включает в себя 5 основных периодов. Инкубационный период продолжается от инфецирования до появления антител и составляет от 7 до 90 дней. Вирус размножается экспотенциально. Никаких симптомов не наблюдается. Человек становится заразным через неделю. Стадия первичных проявлений характеризуется взрывообразным размножением вируса в различных клетках, содержащих СД-4 рецептор. В этот период начинается сероконверсия. Клинически эта стадия напоминает любую острую инфекцию: наблюдается головная боль, лихорадка, утомляемость, может быть диарея, единственным настораживающим симптомом является увеличение шейных и подмышечных лимфоузлов. Эта стадия продолжается 2-4 недели, затем начинается латентный период. В этот период вирус замедляет свою репликацию и переходит в состояние персистенции. Латентный период длится достаточно долго - 5-10 лет, у женщин до 10 лет, у мужчин в среднем 5 лет. В этот период единственным клиническим симптомом является лимфаденопатия -- длительная, генерализованная и необратимая (то есть увеличение практически всех лимфоузлов). Уменьшается количество Т-хелперов по отношению к Т-супрессорам, исчезают реакции гиперчувствительности замедленного типа (например, реакция Манту). Четвертый период включает в себя СПИД-ассоциированный комплекс (или пре-СПИД). Вирус начинает интенсивно размножаться во всех тканях и органах, взрывообразно реплицироваться с повреждением клеток. Наиболее сильно повреждаются Т-хелперы, происходит и полная деструкция, что приводит к дерегуляции всей иммунной системы, резко снижается иммунитет как гуморальный так и клеточный. На этот фоне развиваются инфекционные и неинфекционные проявления: саркома Капоши -- это злокачественная опухоль нижних конечностей, которая встречается крайне редко, а у больных ВИЧ- инфекцией она поражает 80% больных, лимфома, инфекции и инвазии крайне разнообразны и представляют непосредственную угрозу жизни больного: вирусные инфекции -- вирус герпеса, из бактерий активизируются микобактерии туберкулеза, стафилококки, стрептококки, легионеллы. Грибковые инфекции: кандидоз, из заболеваний , вызванных простейшими -- пневмокониоз, криптоспоридиоз, и один гельминтоз -- стронгилоидоз.

На пятом этапе -- собственно СПИД -- наблюдается полное отсутствие иммунного ответа. Длительность примерно 1-2 года, непосредственной причиной смерти являются вторичные инфекции.

Лабораторная диагностика: 1. Скрининг антител против ВИЧ с помощью иммуноферментного анализа (от начала второго периода и до смерти инфецированного). Если реакция положительна, ставится повторная с другой сывороткой и на более совершенной системе (разрешающая способность около 85%). Затем проводится иммуноблодинг, который совмещает разрешающую способность электрофореза и иммуноферментного анализа. Мы получаем разгонку антигенов вируса на геле или бумаге при помощи электрофореза, затем обрабатываем сывороткой больного и меченой ферментом сывороткой против сыворотки человека. При подозрении на ВИЧ- инфекцию и при отрицательных реакциях на ВИЧ- 1 используется диагностикум ВИЧ-2. За рубежом также применяется лабораторная диагностика на нахождение вирусного генома в полимеразной цепной реакции.

Лечение и профилактика. Разработано 3 направления в лечении:

1. этиотропная терапия. Используют следующие препараты: 1. Азидотимизин (АЗТ), инактивирующий обратную транскриптазу вируса. Этот препарат токсичный и дорогой, но он продлевает жизнь больному. 2. Альфа - интерферон вместе с АЗТ удлиняет латентный период, подавляя репликацию.
2. Иммуностимуляция. Вводят интерлейкин -2, интерфероны и иммуноглобулины.
3. Лечение опухолей, вторичных инфекций и инвазий (применяют ацикловир и др).

Профилактика. Только неспецифическая. Кровь для переливания должна обязательно тестироваться на содержание ВИЧ. Попытки создать вакцины, в том числе генноинженерия, производящиеся во всем мире пока успеха не имеют.