

ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России
Кафедра микробиологии, вирусологии,
иммунологии и клинической лабораторной диагностики

И.И. Долгушин, О.А. Гизингер, Ю.С. Шишкова, А.Ю. Савочкина, О.С.
Абрамовских, Л.Ф. Телешева, М.В. Радзиховская, С.И. Марачев, Е.А.
Мезенцева, А.А. Аклеев, Н.Н. Кузюкин

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Учебное пособие предназначено для студентов, обучающихся по специальностям:
060101-лечебное дело, 060103-педиатрия, 060105-медико-профилактическое дело, 060201-
стоматология, 060301-фармация

Челябинск, 2015

УДК: 616-097-022-074/078

ББК: 55.14

Г 46

Авторы:

Работники кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России: зав. каф. д.м.н, профессор И.И. Долгушин, профессор д.б.н О.А. Гизингер, профессор, д.м.н. Ю.С. Шишкова, профессор, д.м.н. А.Ю. Савочкина, профессор, д.м.н. О.С. Абрамовских, д.м.н. профессор Л.Ф. Телешева, доцент, к.м.н. С.И. Марачев, к.м.н., доцент Е.А. Мезенцева, ассистент, к.м.н. А.А. Аклеев

Главный врач ГБУЗ «Областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями», к.м.н., М.В.Радзиховская

Заведующий отделом эпидемиологии ГБУЗ «Областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями», Н.Н. Кузюкин

Рецензенты:

Зам. начальника отдела эпидемиологии Роспотребнадзора по Челябинской области О.Н. Степанова

Зав. каф. Инфекционных болезней ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, д.м.н., профессор Л.И. Ратникова

Учебное пособие посвящено вопросам этиологии, патогенеза, лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции. Представлены современные данные о возможных путях передачи, иммунопатогенезе вируса иммунодефицита человека, классификация (ВОЗ) ВИЧ-инфекции, отражены успехив фундаментальных и клинических исследованиях по проблеме ВИЧ-СПИДа. Пособие содержит перечень основных нормативных правовых, организационно-распорядительных и методических документов. Детально отражены вопросы клинических проявлений и лабораторных методов диагностики на наличие ВИЧ-инфекции.

Пособие составлено с учётом требования стандартов: Федерального государственного образовательного стандарта высшего профессионального образования по специальности 060101-лечебное дело, утверждённого приказом Министерства образования и науки Российской Федерации от 8 ноября 2010 года №1118, Федерального государственного образовательного стандарта высшего профессионального образования по специальности 060103-педиатрия, утверждённого приказом Министерства образования и науки Российской Федерации от 8 ноября 2010 года №1122, Федерального государственного образовательного стандарта высшего профессионального образования по специальности 060105- медико-профилактическое дело, утверждённого приказом Министерства образования и науки Российской Федерации от 12 августа 2010 года №847, Федерального государственного образовательного стандарта высшего профессионального образования по специальности 060201-стоматология, утверждённого приказом Министерства образования и науки Российской Федерации от 14 января 2011 года №16. Пособие предназначено для студентов, обучающихся по специальностям: 060101-лечебное дело, 060103-педиатрия, 060105-медико-профилактическое дело, 060201-стоматология, 060301-фармация

Пособие утверждено на заседании Учёного совета ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава РФ от 24 октября (протокол № 2)

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|----|
| ВВЕДЕНИЕ..... | 4 |
| 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИЧ ИНФЕКЦИИ | 8 |
| 2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ | 13 |
| 3. ЭТИОЛОГИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ | 18 |
| 4. ПАТОГЕНЕЗ ВИЧ - ИНФЕКЦИИ | 21 |
| 5. СТРУКТУРНЫЕ И НЕСТРУКТУРНЫЕ ГЕНЫ ВИЧ..... | 28 |
| 6. ВОПРОСЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ВИЧ И КЛЕТОК-ХОЗЯИНА | 33 |
| 7. КЛАССИФИКАЦИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВИЧ ИНФЕКЦИИ | 40 |
| 8. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ВИЧ- ИНФЕКЦИИ | 46 |
| 8.1. Порядок освидетельствования на антитела к ВИЧ..... | 46 |
| 8.1.1. Обязательное тестирование на антитела к ВИЧ | 47 |
| 8.1.2. Добровольное медицинское освидетельствование..... | 48 |
| 8.2 Иммуноферментный анализ в диагностике ВИЧ-инфекции | 53 |
| 8.3 Экспресс-методы в диагностике ВИЧ-инфекции | 57 |
| 8.4 Исследование слюны на наличие АТ к ВИЧ..... | 57 |
| 8.5 Иммуноблот | 58 |
| 8.6 Ранняя диагностика ВИЧ-инфекции | 59 |
| 8.7 Полимеразная цепная реакция в диагностике ВИЧ- инфекции | 61 |
| 8.8 Острая, ранняя и текущая ВИЧ-инфекция как стадии лабораторной классификации..... | 62 |
| 9. Современные подходы к терапии ВИЧ - инфекции | 67 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ И ПРОГНОЗ ВИЧ ИНФЕКЦИИ | 75 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ 1 | 76 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ 2 | 79 |
| ЛИТЕРАТУРА ОСНОВНАЯ | 80 |
| ЛИТЕРАТУРА ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ..... | 81 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ..... | 83 |

ВВЕДЕНИЕ

ВИЧ-инфекция -заболевание, развивающееся в результате заражения вирусом иммунодефицита человека, в настоящее время из смертельных заболеваний перешла в разряд медленно текущих, управляемых инфекций.

Эпидемия ВИЧ-инфекции уже в течение первых лет серьезно насторожила человечество, поскольку число живущих с ВИЧ жителей планеты неуклонно возрастает, что потенциально угрожает обществу и его дальнейшему развитию [1,27].

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). Согласно оценкам Объединенной программы ООН по ВИЧ/СПИДу (ЮНЕЙДС), в 2014 году в мире более 40 миллионов человек умерли от болезней, связанных со СПИДом. Общая численность живущих с ВИЧ в мире составила более 40 миллионов человек.

В России по данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом зарегистрировано на 01.01.2015 г. более 907 тыс. чел., инфицированных ВИЧ. Особенности распространения ВИЧ-инфекции в России является более позднее проникновение вируса в популяцию в связи с закрытостью общества в социалистический период, и взрывное развитие эпидемии после проникновения вирусов в среду наркопотребителей. В настоящее время все большее значение приобретает гетеросексуальный путь передачи заболевания, в ряде территорий РФ он достигает до 70%. Таким образом, оправдываются самые неблагоприятные прогнозы развития эпидемии в России: при сочетании высокой скорости распространения эпидемии в среде потребителей инъекционных наркотиков (что было характерно для России ранее) одновременно с нарастанием

преобладания полового пути передачи вируса (характерно для Африки к югу от Сахары). При этом темпы развития эпидемии ВИЧ различны в каждом регионе РФ имеют свои закономерности в зависимости от отдельных территориальных и эпидемиологических особенностей, а также особенностей социально-экономического развития[10].

Случаи ВИЧ-инфекции немогут исчезнуть в обозримом будущем, но эпидемию СПИДа как угрозу глобальному здоровью можно остановить (ЮНЕЙДС)[28]. 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.

На четвёртом совещании министров здравоохранения стран БРИКС, которое состоялось 5 декабря 2014 г. Была признана важность искоренения эпидемии ВИЧ/СПИДа в качестве одной из целей ЮНЕЙДС. Министры подтвердили стремление к амбициозным целям **90•90•90** в лечении ВИЧ-инфекции к 2010 г., что должно привести к быстрому снижению показателя новых случаев инфицирования ВИЧ и смертности вследствие СПИДа, в том числе от туберкулеза, и кратчайшим путем привести к искоренению СПИДа к 2030 г. Сущность формулы **90•90•90**:

- 90 % людей, живущих с ВИЧ, знают свой ВИЧ-статус,
- 90 % людей, знающих свой ВИЧ-статус, получают лечение,
- 90 % людей, получающих лечение от ВИЧ-инфекции, имеют неопределяемую вирусную нагрузку, благодаря чему их иммунная система остается сильной и вирус от них не передается.

Такие целевые показатели «90–90–90» относятся как к детям, так и к взрослым, к мужчинам и женщинам, бедным и богатым, представляющим все группы населения; а среди беременных женщин необходимо достичь еще более высоких уровней охвата.

Достижение целей «90–90–90» до 2020 года будет означать, что в 2020 году у 27 % людей, живущих с ВИЧ, вирусная нагрузка будет оставаться на определяемом уровне. Поэтому инвестиции для более широкого применения стратегий профилактики ВИЧ-инфекции, доказавших свою эффективность, будут иметь решающее значение для воплощения в жизнь надежд на прекращение эпидемии СПИДа. «Ускоренные» целевые показатели для рекомендуемых профилактических программ (например, в рамках инвестиционного подхода) будут даже выше предложенных ранее.

При любых видах эпидемии потребуются очень высокий уровень охвата программами, направленными на формирование правильных навыков и постоянное пользование презервативами. В условиях с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции необходимо будет охватывать больше людей через средства массовой информации и индивидуальные консультации для разъяснения необходимости мер по снижению риска передачи ВИЧ половым путем. В регионах с очень высокой распространенностью ВИЧ-инфекции, как показывают новые данные, необходимо введение и существенное расширение программ выдачи денежной помощи для девочек/девушек.

В соответствии с Европейским планом действий по ВИЧ/СПИДу на 2015–2020 гг. поставлена задача оптимизации методов диагностики при тестировании на ВИЧ, сокращения числа выявленных в поздних стадиях случаев инфекции путем расширения доступа к обследованию, консультированию, повышению уровня обращаемости за этими услугами, особенно для ключевых групп высокого риска[1-7,19,22,27,29,34].

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»[30,32,33].

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[4].

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].

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИЧ ИНФЕКЦИИ

Сидром 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)[1-3]. 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 [6]:

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 [5,6]

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 [8]. 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 (Рис.1).

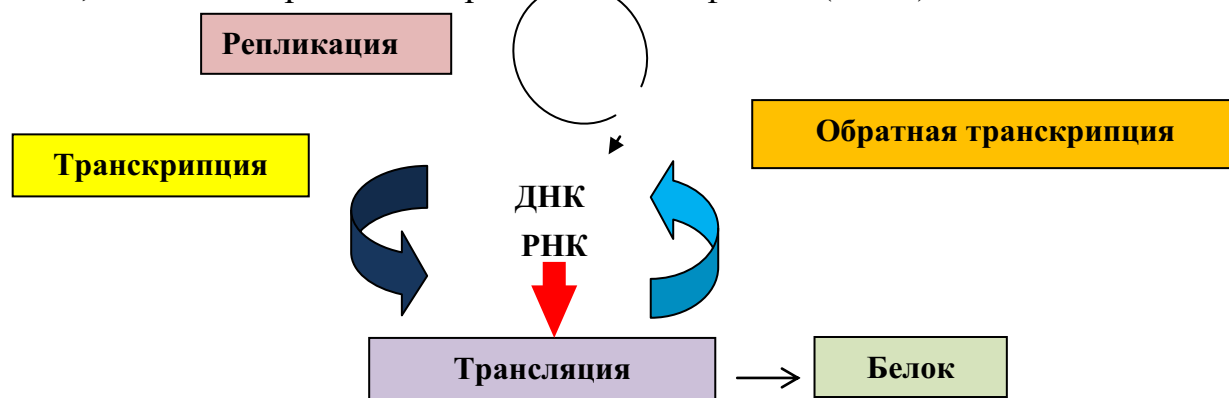


Рисунок 1

Роль обратной транскриптазы в передаче генетической информации от РНК к ДНК

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 [3,11].

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. 2). 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[5].

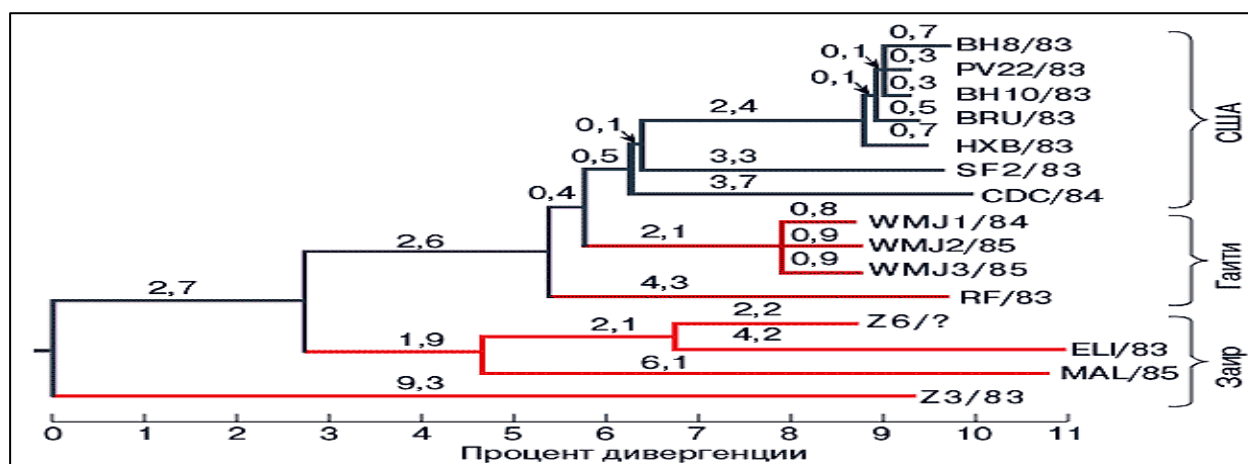


Рисунок 2

[по Y. N. Lee et al.] [http://wsyachina.narod.ru/biology/molecular_evolution.html]

Филогенетическое дерево штаммов вируса ВИЧ (HIV), вызывающего заболевание СПИД,

Примечание: Числа вблизи рёбер 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, E, 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 E преобладает в Таиланде и соседних с ним странах.

Существуют рекомбинантные вирусы, примером которых служит подтип E. 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[5,27].

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ К ГЛАВЕ 1

Выберите один или несколько правильных ответов

1. КЛЕТКА, УЧАСТВУЮЩАЯ В ГУМОРАЛЬНОМ ИММУННОМ ОТВЕТЕ И СИНТЕЗИРУЮЩАЯ IL-4:

- 1) Т-хелпер-2
- 2) В-лимфоцит
- 3) Т-хелпер-1
- 4) макрофаг
- 5) плазматическая клетка

2. ОРГАН ИММУННОЙ СИСТЕМЫ, В КОТОРОМ ПРОИСХОДИТ СОЗРЕВАНИЕ И АНТИГЕН-НЕЗАВИСИМАЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКА Т-ЛИМФОЦИТОВ:

- 1) тимус
- 2) костный мозг
- 3) пейеровы бляшки кишечника
- 4) селезенка
- 5) лимфатические узлы

3. РЕЦЕПТОР Т-ЛИМФОЦИТОВ - ГЛАВНЫЙ В РАСПОЗНАВАНИИ АНТИГЕНА:

- 1) CD2
- 2) CD8
- 3) CD3
- 4) CD4
- 5) TCR

4. АДГЕЗИЯ CD4 РЕЦЕПТОРА Т-ЛИМФОЦИТОВ ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ:

- 1) к HLA антигену I класса
- 2) к HLA антигену II класса
- 3) к чужеродному телу
- 4) к рецептору для IL-1
- 5) к рецептору для компонента C3

5. КЛЕТКИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ:

- 1) лимфоциты
- 2) нейтрофилы
- 3) макрофаги
- 4) дендритные клетки
- 5) все вышеперечисленные клетки

2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

По данным на 2014 год, в мире за всё время эпидемии ВИЧ-инфекции зарегистрировано более 80 миллионов человек, из них: 35 миллионов погибли, а 40 миллионов живут с ВИЧ-инфекцией [8]. В масштабе планеты эпидемическая ситуация стабилизируется, количество новых случаев ВИЧ-инфекции снизилось с 3,5 миллиона в 1997 году до 2,7 миллиона в 2013 году) [9]. По данным Федерального Центра по профилактике и борьбе со СПИДом на конец 2014 года, в России 758894 человек живут с ВИЧ-инфекцией, за период с 1986 по 2014 год умерло от разных причин 148713 ВИЧ-инфицированных граждан России[8].

В Челябинской области эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции неблагоприятная. В течение 2012 года выявлено 2676 новых случаев инфицирования ВИЧ, что на 20,6 выше показателей 2011 года, показатель пораженности населения составил 691,7 (по РФ – 437,6 на 100 тыс. населения). Основной причиной заражения ВИЧ-инфекцией в области продолжает оставаться внутривенное употребление наркотиков нестерильным инструментарием – более 60 % от всех новых случаев инфицирования. В настоящее время происходит смещение заражения ВИЧ-инфекцией в более старшие возрастные группы. Основной прирост новых случаев ВИЧ-инфекции отмечается в возрастной группе 30-40 лет (38,1% от новых случаев ВИЧ-инфекции) и 20-30 лет (46 %). Критическая ситуация по ВИЧ-инфекции сложилась среди молодых мужчин в возрастной группе 30-40 лет, где официально зарегистрировано 13,2% ВИЧ-инфицированных[15].

Данная ситуация свидетельствует об увеличении роли полового пути передачи ВИЧ-инфекции, так и о рискованном сексуальном поведении среди основного населения репродуктивного возраста и старших возрастных групп. Гетеросексуальные контакты, как основной путь заражения были указаны у 38% впервые выявленных в 2012 году. Особенностью современного этапа

развития эпидемии является интенсивное вовлечение в эпидемический процесс женщин. На данный момент среди ВИЧ-инфицированных преобладают мужчины - 63 %, однако доля женщин в последние годы значительно увеличивается. К концу 2012 г. кумулятивное количество инфицированных ВИЧ женщин возросло в 1,6 раза по сравнению с 2005 годом и составило 10543 человек, причем женщины фертильного возраста, инфицируются в основном половым путем и не относятся к группе риска.

За 2014 год выявлено 4141 новых случаев ВИЧ-инфекции у жителей Челябинской области. Всего на 01.01.2015г. с момента регистрации ВИЧ выявлено 36057 ВИЧ-инфицированных, при этом отмечается рост среди женского населения [15].

Источником инфекции являются инфицированные люди во всех клинических стадиях, включая инкубационный период. ВИЧ содержится в большой концентрации не только в крови, но и в первую очередь в сперме, а также в менструальных выделениях и вагинальном (цервикальном) секрете. Кроме того, ВИЧ обнаруживается в грудном молоке, слюне, слезной и цереброспинальной жидкости, в биоптатах различных тканей, поте, моче, бронхиальной жидкости, кале. Наибольшую эпидемиологическую опасность представляют кровь, сперма и вагинальный секрет, грудное молоко имеющие достаточную для заражения долю инфекта [1]. На данный момент выделяют следующие пути инфицирования ВИЧ [1-3,22]:

1. Естественные пути, которые реализуются при:

А) Незащищенном половом контакте (гомо- и гетеросексуальном половом контакте)

Факторами риска этого пути в Челябинской области на конец 2014 года являются половые контакты с потребителями инъекционных наркотиков (26,4%), беспорядочные половые контакты (36,2%), половые контакты с работницами коммерческого секса (4,1%), мужчины, практикующие секс с мужчинами (0,9%), незащищенные половые контакты с ВИЧ-

положительным партнером (39,2%), половые контакты с лицами, ведущими беспорядочную половую жизнь (3,1%). Пути профилактики-упорядочение половых связей, наличие одного полового партнёра, пользование барьерной контрацепцией, сексуальное просвещение детей и молодёжи, профилактика и лечение болезней, передающихся половым путём, а также заболеваний мочеполовой системы как у мужчин, так и женщин. Особенно интенсивная передача ВИЧ наблюдается при гомосексуальных половых контактах, при этом риск заражения пассивного гомосексуалиста в 3- 4 раза больше, чем активного. Большая вероятность заражения половым путем при би- и/или гетеросексуальных контактах с больными (носителями), причем инфицирование женщин от мужчин происходит несколько чаще, чем мужчин от женщин[1,4,15]

Б) Вертикальном пути инфицирования (трансплацентарный, от матери ребенку и при грудном вскармливании). Группы риска - плод и новорожденный. Инфицирование ребенка от ВИЧ-инфицированной женщины может произойти в любой период беременности, и родов, но наибольшая вероятность в последний триместр беременности, и при травматический родах. Для предотвращения инфицирования ребенка с 14 недели беременности проводят профилактику передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку согласно существующим клиническим рекомендациям[16].

В) Путь передачи от матери ребёнку при вскармливании грудным молоком. Группа риска - грудной ребёнок, ВИЧ-инфицированная кормящая мать. ВИЧ попадает в молоко из кровотока грудной железы через мацерированные участки кожи и слизистой, либо трещины соска. Опасность заражения существует для матери. В результате сосательного акта в грудной железе создается отрицательное давление и когда ребёнок отпускает грудь, вирус может проникать через трещину соска из ротовой полости младенца в кровоток матери [6,15,17, 24].

2. Артифициальный (искусственный) путь инфицирования

При потреблении инъекционных наркотических средств. Факторами риска являются многократное использование игл и шприцев, использование общей емкости для забора приготовленного раствора, длительный стаж потребления наркотических средств. При использовании нестерильного медицинского инструментария, несоблюдении требований санитарного законодательства. «Описаны случаи инфицирования при медицинских манипуляциях. С 2008 г. по 2014 г. зарегистрировано формирование 24 очагов внутрибольничного инфицирования ВИЧ в РФ» [из доклада Л.А. Деметьевой, заместителя начальника Управления эпидемиологического надзора Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека РФ, 2014 г.]. Пути профилактики - строгий контроль за этапами дезинфекции и стерилизации в медицинских организациях, использование инструментов разового назначения.

1. При переливании крови и ее компонентов. Группой риска являются реципиенты крови и её препаратов, гемофилики, лица работающие с кровью (табл.1)[12]

Таблица 1

Вероятность инфицирования ВИЧ в зависимости от способа передачи.

| Путь передачи | Количество случаев инфицирования на 10000 контактов |
|--|---|
| Переливание крови | 9000 |
| Вертикальный | 2500 |
| Совместное употребление наркотиков | 67 |
| Внутрикожный укол инфицированной иглой | 30 |
| Гомосексуальный | 5-50 |
| Гетеросексуальный от мужчины к женщине | 5-50 |
| Гетеросексуальный от женщины к мужчине | 1-5 |

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ К ГЛАВЕ 2

Выберите один или несколько правильных ответов

1. ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ОРГАНЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ:

- 1) костный мозг, тимус и селезенка
- 2) лимфатические узлы
- 3) тимус и костный мозг
- 4) мукозоассоциированная лимфоидная ткань
- 5) все вышеперечисленное

2. МЕТОД ОЦЕНКИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА:

- 1) определение количества CD3-лимфоцитов
- 2) определение CD4-лимфоцитов
- 3) определение CD8-лимфоцитов
- 4) определение соотношения CD4/CD8 лимфоцитов
- 5) все вышеперечисленное

3. НОРМА СОДЕРЖАНИЯ Т-ЛИМФОЦИТОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ВЗРОСЛОГО ЧЕЛОВЕКА (%):

- 1) 5-10
- 2) 11-16
- 3) 28-35
- 4) 40-60
- 5) 60-80

4. НОРМА СОДЕРЖАНИЯ Т-ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ ЛИМФОЦИТОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ВЗРОСЛОГО ЧЕЛОВЕКА (Г/Л):

- 1) 5-10
- 2) 20-30
- 3) 40-60
- 4) 60-70
- 5) 70-80

10. РОЛЬ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА:

- 1) в защите против внутриклеточных паразитов
- 2) в противовирусном и противогрибковом иммунитете
- 3) в реакциях отторжения трансплантата
- 4) в реакциях противоопухолевого иммунитета
- 5) все вышеперечисленное

3. ЭТИОЛОГИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Вирус иммунодефицита человека имеет размер 100-120 нм, примерно равен вирусу гриппа. Он имеет двухслойную наружную оболочку (суперкапсид) состоящую из липидов, через которую проходят поверхностные белки gp 160 состоящие из двух структурных субединиц: надмембранной- gp120 и трансмембранной - gp41(Рис.3). Различают и подмембранную часть, представленную концевой частью gp 41. Шипы вируса образована четырьмя молекулами белка. Эти гликопротеины подвергаются АГ-изменчивости, что определяет АГ неоднородность вириона внутри индивида. Белок gp120 на своей поверхности имеет углубление (каньон, карман), на дне которого находится набор полипептидов, способных распознавать комплементарные пептиды CD4-рецептора иммунокомпетентных клеток. Каньон имеет диаметр 2.5 нм. Он защищает распознающие пептиды от действия различных факторов. Учитывая, что молекула IgG имеет диаметр 3.5 нм, то можно представить, что АТ, образующиеся к ВИЧ не могут блокировать пептиды на дне колодца белка gp 120, не могут нейтрализовать ВИЧ. На рецепторе CD4 есть «петелька», состоящая из 12 аминокислот, которая вклиниваясь в каньон, распознается вирусом и вступает в комплементарную связь. В настоящее время перспективным является направление разработки медикаментозных средств, блокирующих распознающий рецептор вируса на дне каньона.

Под липидной оболочкой лежит слой матричного белка р 17, образующего футляр сферической формы. Белок р 17 имеет связь с gp 41. Сердцевина (капсид) вируса имеет вид конуса. Капсомеры образованы белком р 24, его намного больше, чем р 17. Капсид (сердцевина) ВИЧ имеет сложную икосаидр-спиралевидную симметрию. РНК генома имеет две цепи

и окружена белком р 7, р 9. Нуклеоид ВИЧ имеет две молекулы обратной транскриптазы, расположенных вблизи РНК[1,2,6,18].

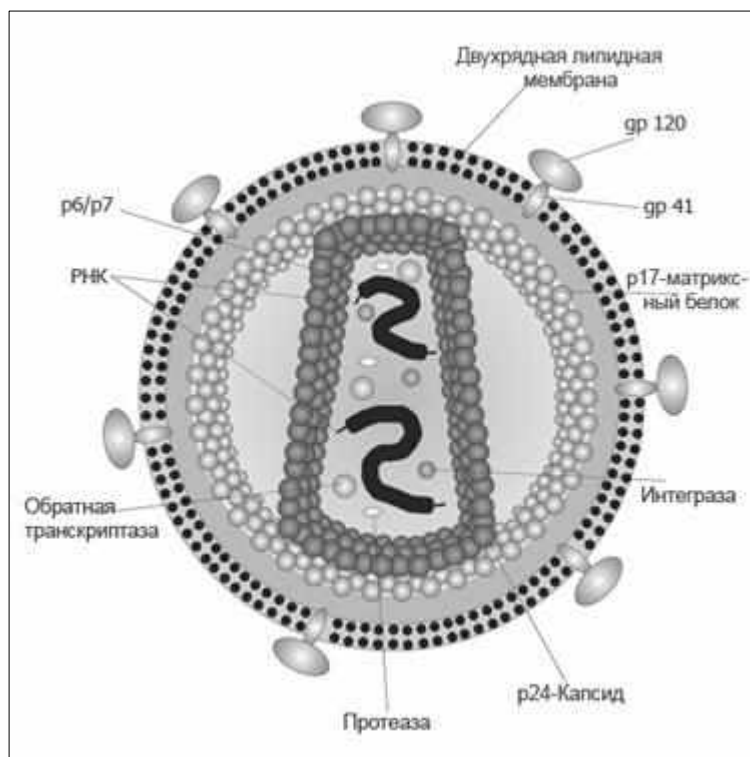
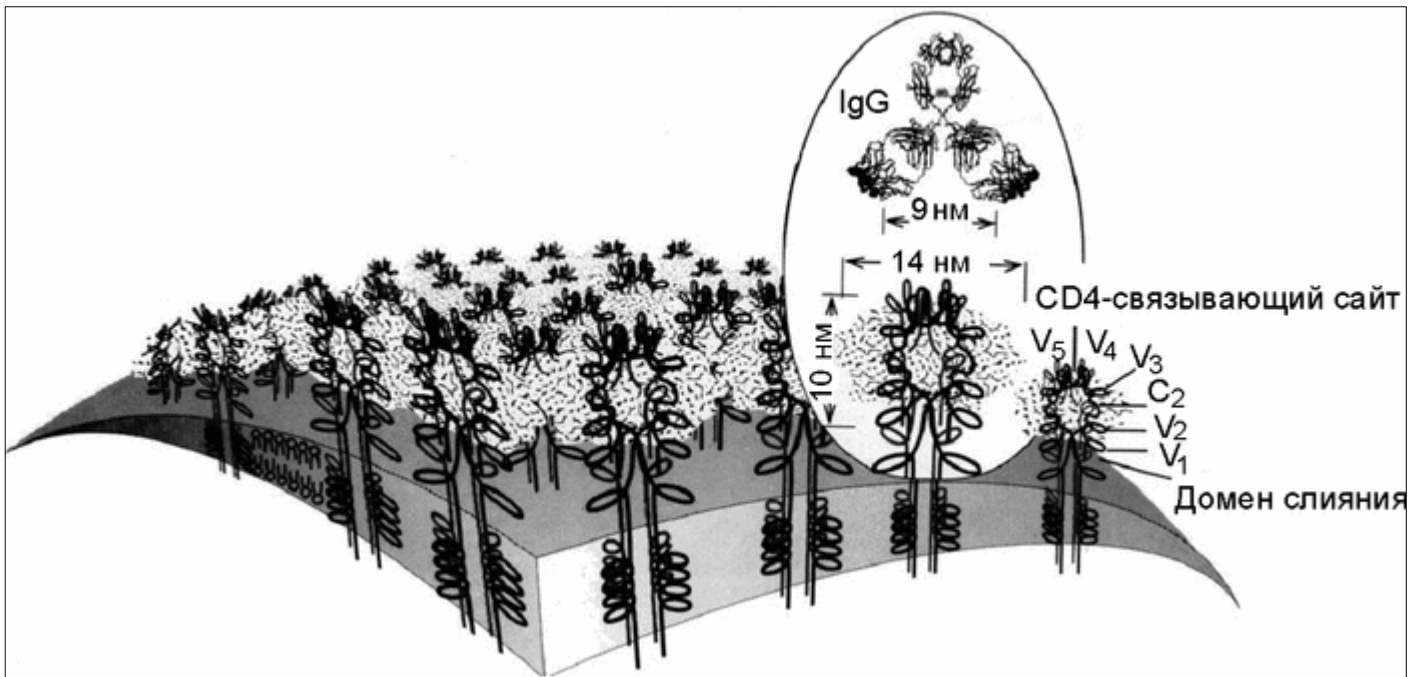


Рисунок 3 [<https://www.google.ru/.../B570%3B620>]

Строение вируса иммунодефицита человека

Гликопротеины имеют рецепторный сайт для CD4-молекулы, определяющей тропизм ВИЧ к CD4 Т-клетки; и второй сайт — связывающий вирус с хемокиновыми корецепторами, обычно с CCR5 и CXCR4. Поверхность кора gp120 закрыта карбонгидратами, а большая часть оставшейся не экранированной молекулы вовлечена во взаимодействие с gp41 или с другими единицами gp120 в трехмерном шипообразном выступе оболочки. Относительно консервативный сайт связывания с CD4 «заглублен» и малодоступен для антител. Консервативный корецепторный сайт является наиболее недоступным для антител даже на мономерном gp120. Роль gp120 в инфекционном процессе в основном заключается в связывании вируса с клетками-мишенями и обеспечении ему тесного соприкосновения с мембранами таких клеток. Трансмембранный белок gp41

играет ключевую роль на этой стадии взаимодействия вируса и клетки, так



как он вызывает слияние вируса с мембраной клетки-мишени и доставляет генетический материал в ядро клетки (Рис. 4).

Рисунок 4 [Nara P.L. et al., 1991]

Топография поверхности вириона ВИЧ-1

Примечание: Оболочечные гликопротеины (gp120/gp41) изображены как тетрамерные олигомеры. Карбонгидратный комплекс, включающий преимущественно олигоманнозу, изображен в виде «облака» вокруг гликопротеина. Показано антитело (IgG), нейтрализующее ВИЧ. Оно не может взаимодействовать с gp120/gp41, потому что гликопротеин экранирован карбонгидратным комплексом. В то же время сайт связывания с рецептором CD4 Т-лимфоцитов остается открытым (<http://supotnitskiy.ru/images/ris57-8.gif>).

Вариабельные последовательности оболочки ВИЧ концентрируются в оболочечных петлях (V1-V4), которые и являются главными целями для нейтрализующих антительных ответов иммунной системы человека. В оболочку ВИЧ входят также несколько белков человека. Но их роль как антигенов, незначительна [6,7,11].

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ К ГЛАВЕ 3

Выберите один или несколько правильных ответов

1. ГРУППА ИНТЕРЛЕЙКИНОВ, ПРОДУЦИРУЕМЫХ Th-1:
 - 1) IL-1, 6, 8
 - 2) IL-4, 5, 7
 - 3) IL-1, TNF-а
 - 4) IL-2, интерферон-гамма
 - 5) TGF- β

2. ТИМУС ПОСТАВЛЯЕТ В ПЕРИФЕРИЧЕСКУЮ КРОВЬ:
 - 1) В-лимфоциты
 - 2) Т-лимфоциты
 - 3) моноциты
 - 4) дендритные клетки
 - 5) все вышеперечисленные клетки

3. ПРИЗНАКИ НАРУШЕНИЙ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА:
 - 1) частые вирусные и грибковые инфекции
 - 2) частые бактериальные инфекции
 - 3) ангионевротический отек
 - 4) все перечисленное выше
 - 5) ничего из перечисленного

4. МЕСТО ПРИКРЕПЛЕНИЯ CD8 РЕЦЕПТОРА Т-ЛИМФОЦИТОВ:
 - 1) чужеродное тело
 - 2) HLA антиген I класса
 - 3) HLA антиген II класса
 - 4) рецептор для IL-1
 - 5) рецептор для комплемента C3

5. МЕХАНИЗМ КИЛЛИНГА Т-ЛИМФОЦИТАМИ:
 - 1) связан с действием агрессивных метаболитов кислорода
 - 2) связан с действием компонентов комплемента
 - 3) связан с действием перфорина
 - 4) связан с действием лизосомальных ферментов
 - 5) связан с действием простагландинов и лейкотриенов

4. ПАТОГЕНЕЗ ВИЧ - ИНФЕКЦИИ

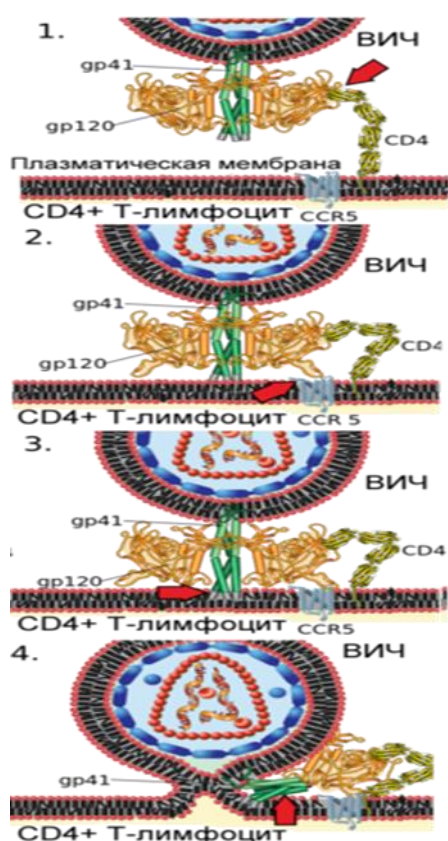
Заражение человека ВИЧ происходит при попадании вирусосодержащего материала непосредственно в кровь или на слизистые

оболочки. Проникнув в организм человека, возбудитель способен инфицировать разные типы дифференцированных клеток: прежде всего CD4-лимфоциты (хелперы), а также моноциты/макрофаги, альвеолярные макрофаги легких, клетки Лангерганса, кожи, фолликулярные дендритные клетки лимфатических узлов, клетки олигодендроглии и астроциты мозга, эпителиальные клетки кишки, клетки шейки матки. Основным способом попадания ВИЧ внутрь клетки является его связывание со специфическим рецептором клеточной оболочки-молекулой CD4 с последующей пенетрацией путем эндоцитоза или через плазматическую мембрану. После проникновения вирусного генома в цитоплазму информация с вирусной РНК с помощью обратной транскриптазы переписывается на ДНК. Затем к образовавшейся одностранный структуре ДНК с помощью того же фермента достраивается вторая нить ДНК, а линейная промежуточная форма ДНК транспортируется в ядро, где приобретает кольцевую форму, интегрируется в ДНК клетки, превращаясь в ДНК-провирус. Жизненный цикл ВИЧ включает несколько чётко очерченных стадий[24]:

- Адсорбция, для которой необходима прикрепление антигена вирусной оболочки gp 120 к CD 4 к рецептору клетки хозяина.
- Проникновение вируса внутрь клетки.
- Удаление белковой оболочки капсида и высвобождение вирусной РНК.
- Транскрипция РНК вируса в ДНК под действием ферментов обратной транскриптазы.
- Интеграция провирусной ДНК в геном клетки-хозяина.
- Синтез и гликолизирование вирусных протеинов.
- Сборка новых вирионов и высвобождение их путём отшнуровки от цитоплазматической мембраны клетки-хозяина (Рис. 5)

Адсорбция- узнавание специфического рецептора CD4 на поверхности иммунокомпетентных клеток. Рецептор CD4 имеется в большом количестве на Th. Это самые чувствительные к ВИЧ клетки, под его действием Th

быстро разрушаются. Моноциты и макрофаги тоже имеют рецептор CD 4, но в значительно меньшем количестве. Взаимодействие вируса с моноцитами и макрофагами имеет несколько другой механизм. На эти клетки вирус не оказывает цитопатического действия, однако они являются «резервуаром» ВИЧ, разнося возбудителя по органам и тканям макроорганизма, а также защищая вирус от действия факторов иммунной системы и противовирусных препаратов. При взаимодействии с вирусом происходит блокада рецептора CD4, что ведёт к нарушению функции Th (рис.5)



Механизм слияния вириона ВИЧ и плазматической мембраны клетки:

1. Взаимодействие вирусного белка gp120 с клеточным рецептором CD4.
2. Конформационные изменения вирусного белка gp120 обеспечивают связывание с клеточным рецептором CCR5
3. Дальние концы вирусного белка gp41 проникают в плазматическую мембрану клетки.
4. Вирусный белок gp41 подвергается значительным конформационным изменениям, складывается пополам и образует спираль, что приводит к сближению и слиянию мембран вириона и клетки

Рисунок 5[<https://www.google.ru/search?....B813%3B610>]

Проникновение вируса внутрь клетки. Вирус проникает внутрь клетки тремя путями:

- **С помощью эндоцитоза**

На поверхности клеток макрофагов есть специфические рецепторы к определённым объектам. Эти рецепторы находятся в ямках, дно которых

образовано специальным белком, получившим название клатрина. Вирус, соединившись с клатрином, инвагинируется внутрь клетки. Образуется фагосома, покрытая вакуолью. Клатрин, выполнив свою функцию, возвращается на поверхность клетки. Фагосома превращается в рецептосому. Рецептосома, содержащая поглощённый объект эндоцитоза, в подобных случаях превращается во вторичную лизосому, где переваривается потащенная частица. Однако ВИЧ в лизосому не попадает. В составе обратной транскриптазы есть фермент, который расщепляет мембрану рецептосомы. Вирус «выпрыгивает на ходу» из рецептосомы, избегая переваривания[3].

- **Путём слияния вируса с клеткой**

При взаимодействии комплементарных пептидов рецептора CD4 и белка вируса gp120, происходит конформационное изменение структуры белка gp41, который получает свойства энзима, разрушающего мембрану клетки, образуется канал, через который сердцевина ВИЧ попадает внутрь цитоплазмы клетки-хозяина, а вирусная мембрана входит в состав клеточной мембраны Th. На поверхности поражённой клетки появляются поверхностные вирусные белки. Таким образом, поверхностные гликопротеиновые белки ВИЧ несут функции распознавания (gp120) и проникновения в клетку - белки слияния (gp41). Они названы env- белки (от слова envelope-конверт). Белки env синтезируются как белки - предшественники (gp160). С помощью клеточной трипсиноподобной протеазы белок gp160 расщепляется на два белка: gp120 и gp41. При нарезании этих белков у gp41 образуется вновь образованный конец, который и определяет активность белка слияния. После распознавания CD-4 рецептора белком gp120 происходит экспансирование gp41 в результате чего происходит слияние вирусной оболочки с клеточной оболочкой Th. В результате слияния вируса с клеткой CD4 на клеточной мембране появляются поверхностные белки gp120, которые взаимодействуют с

рецептором CD4 интактных лимфоцитов. Белок gp41 разрушает мембрану клетки и происходит их слияние. Образуются многоядерные функционально неспособные клетки- синцитий [2].

В состав синцития входят сотни лимфоцитов и Мф, большинство из них незараженные. Синцитий -«кладбище» иммунных клеток [1] - основная причина ИДС при ВИЧ и инфекции. В составе синцития Лф не делятся и погибают в течение 48 или 72 часов. Это кладбище лимфоцитов. Клетки синцития вирус не синтезируют. В состав синцития могут входить и макрофаги и клетки костного мозга. При поражении лимфоидных стволовых клеток происходит поражение потомков иммунокомпетентных клеток. ВИЧ может поражать некоторые клоны В - лимфоцитов, что в свою очередь ведёт к синтезу «бракованных» АТ. Клетки синцития образуются в тканях, (в крови не образуются) поэтому остаются незамеченными.

- **Через цитоплазматические мостики.**

Вирусом пораженный и интактный лимфоциты при встрече могут вытягивать навстречу друг другу псевдоподии. Между мостиками образуется канал через который сердцевина вируса проникает в цитоплазму здоровой клетки. Такой путь проникновения ВИЧ из клетки в клетку, не выходя во внеклеточную среду является одной из основных причин неэффективности лекарственных противовирусных препаратов при лечении ВИЧ инфекций.

Удаление белковой оболочки и высвобождение вирусной РНК в цитоплазму клетки. При проникновении сердцевины вируса в клетку происходит её расщепление под действием клеточных протеаз. В свободном состоянии в цитоплазме клетки оказывается вирусная РНК и обратная транскриптаза.

Транскрипция РНК вируса в ДНК под действием ферментов обратной транскриптазы. Обратная транскриптаза, обладая свойством ДНК - полимеразы (р66) списывает генетическую информацию с РНК и строит комплементарную ей минус нить ДНК. Обладая свойством РНК-азы (р 51)

ОТ расщепляет РНК, а р66 списывает информацию с минус нити и строит комплементарную ей плюс нить ДНК.

Через 3-5 часов после внедрения вируса в клетку образуется двухнитчатая линейная ДНК вируса. Линейная ДНК скручивается в кольцо. ОТ обладая свойством интегразы (р 31) расщепляет хромосому клетки на два участка. Кольцевая ДНК раскручивается и встраивается в хромосому клетки. В кольцевой форме вирусная ДНК может находиться 12 и более часов. Предполагают, что в макрофагах не происходит интеграции ДНК в ядре клетки, т.е. вирус размножается без интеграции кольцевой вирусной ДНК в геном клетки.

В ядрелимфоцита происходит интеграция вирусной ДНК. Кольцевая ДНК раскручивается и выстраивается в виде провируса в хромосому клетки. Группа вирусных генов становится частью клеточного генома при этом вегетативная, РНК-содержащая форма вируса, превращается в латентную ДНК - содержащую форму.

Лимфоциты, размножаясь, передают провирус дочерним клеткам, который, подобно «молчащему» гену, длительно находится в неактивном состоянии (месяцы и даже десятки лет). Стадия провируса не гарантирует полного отсутствия вирионов в организме. Даже в латентном периоде происходит незначительная репродукция вирусов.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ К ГЛАВЕ 4

Выберите один или несколько правильных ответов

1. ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ОРГАНЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ:

- 1) селезенка
- 2) лимфатические узлы
- 3) иммуноциты периферической крови
- 4) мукозоассоциированная лимфоидная ткань
- 5) все вышеперечисленное

2. CD-ТИПИРОВАНИЕ ЛИМФОЦИТОВ:

- 1) проводят следующим методом - радиоиммунным
- 2) проводят следующим методом - иммунофлюоресцентным
- 3) проводят следующим методом - преципитацией
- 4) проводят следующим методом - РСК
- 5) всеми вышеперечисленными методами

3. НОРМА СОДЕРЖАНИЯ Т-ХЕЛПЕРОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ВЗРОСЛОГО ЧЕЛОВЕКА (%):

- 1) 15-20
- 2) 28-35
- 3) 40-60
- 4) 60-70
- 5) 70-80

4. НОРМА СООТНОШЕНИЯ CD4/CD8 ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ВЗРОСЛОГО ЧЕЛОВЕКА:

- 1) 1,0
- 2) 0,5 - 1,0
- 3) 1,0 - 1,5
- 4) 1,5 - 2,2
- 5) 0

5. НА КАКОЙ СТАДИИ ЛИМФОЦИТЫ ПОКИДАЮТ ТИМУС?

- 1) CD3+CD4+CD8+
- 2) CD3-CD4-CD8-
- 3) CD3+CD4+CD8- или CD3+CD4-CD8+
- 4) CD19+CD20+CD21+CD22+

pol– структурный ген, кодирующий белки обратной транскриптазы, полимеразы. Белком- предшественником этого гена является p130. Из него нарезается четыре белка: **p 11** - протеаза, осуществляющая нарезание всех белков, контролируемых *qac* и *pol* генами; **p 31** - интегразы - фермент, осуществляющий интеграцию (встраивание) провируса в геном клетки; **p 51/66** - обратная транскриптаза, осуществляющая синтез ДНК из вирусной РНК. Она состоит из двух единиц p 51 - РНК-за и p 66-ДНК-полимераза. Белки p 11, p 51, p 66 являются важной мишенью для синтеза перспективных лекарственных веществ. При отсутствии p31 не происходит разреза хромосомы клеток и встраивания в её состав провируса ВИЧ.

env– структурный ген, осуществляющий кодирование наружных вирусных белков. Белком- предшественником этого гена является белок gp 160. Под действием клеточных протеаз из этого белка нарезаются: **gp120**– поверхностный рецепторный белок, **gp41**–белок слияния. Неструктурные гены ВИЧ кодируют регуляторные белки клетки- хозяина (рис 6).

Gag-белок

Полипротеин-предшественник Gag/p55 синтезируется с полноразмерной геномной РНК (которая в данном случае служит в качестве мРНК) в процессе стандартной кэп-зависимой трансляции, но синтез возможен и с помощью IRES, расположенного в 5'-нетранслируемой области мРНК. Локализация отдельных белков Gag, на которые расщепляется Gag/p55, следующая: p17...p24...p2...p7...p1...p6. Нерасщеплённый протеазой Gag/p55 содержит три основных домена: домен мембранной локализации (M- membrane targeting), домен взаимодействия (I- interaction) и «поздний» домен. Домен M, расположенный внутри области p17/MA направляет Gag/p55 к плазматической мембране. Домен I, находящийся внутри области p7/NC, отвечает за межмолекулярные взаимодействия отдельных мономеров Gag/p55. Домен L, также локализованный в области

p7/NC, опосредует отпочковывание вирионов от плазматической мембраны; в этом процессе участвует также р6 область полипротеина Gag/p55.

Vpr-белок

Двумя важными функциями белка Vpr являются: 1) разрушение клеточного рецептора CD4 в эндоплазматическом ретикулуме путём привлечения убиквитин-лигазных комплексов, и 2) стимуляция выделения дочерних вирионов из клетки, путём инактивации интерферон-индуцируемого трансмембранного белка CD317/BST-2, получившего также название «tetherin» за его способность подавлять выделение вновь образовавшихся дочерних вирионов посредством их удержания на поверхности клетки[10].

Vpr-белок

Белок Vpr необходим для репликации вируса в неделящихся клетках, в том числе макрофагах. Этот белок, наряду с другими клеточными и вирусными белками, активирует длинные концевые повторы генома ВИЧ. Белок Vpr играет важную роль в переносе провируса в ядро и вызывает задержку деления клетки в периоде G2.

Vif-белок

Белок Vif играет важную роль в поддержке репликации вируса. Штаммы, лишённые этого белка, не реплицируются в CD4+ лимфоцитах, некоторых линиях Т-лимфоцитов («недоступных клетках») и макрофагах. Эти штаммы способны проникать в клетки-мишени и начинать обратную транскрипцию, однако синтез провирусной ДНК остаётся незавершённым.

Nef-белок

Белок Nef выполняет несколько функций. Он подавляет экспрессию молекул CD4 и HLA классов I и II на поверхности инфицированных клеток, и тем самым позволяет вирусу ускользать от атаки цитотоксических Т-лимфоцитов CD8 и от распознавания лимфоцитами CD4. Белок Nef может

также угнетать активацию Т-лимфоцитов, связывая различные белки — компоненты систем внутриклеточной передачи сигнала.

У инфицированных вирусом иммунодефицита обезьян макак-резус активная репликация вируса и прогрессирование болезни возможны только при интактном гене *nef*. Делеции гена *nef* были обнаружены в штаммах ВИЧ, выделенных у группы австралийцев с длительным непрогрессирующим течением инфекции[14]. Однако у части из них со временем появились признаки прогрессирования инфекции, в том числе снижение числа лимфоцитов CD4. Таким образом, хотя делеции гена *nef* и могут замедлять репликацию вируса, гарантией от того, что заражение ВИЧ-инфекцией не произойдет, они не являются[12].

Tat и Rev-белки. Регуляторные белки Tat и Rev накапливаются в ядре клетки и связывают определённые участки вирусной РНК: первый - трансактивируемый регуляторный элемент (TAR) в области длинных концевых повторов, второй - Rev-чувствительный регуляторный элемент (RRE) в области гена *env*. Белок Tat активирует транскрипцию промоторной области длинных концевых повторов и необходим для репликации вируса почти во всех культурах клеток. Белок Tat нуждается в клеточном кофакторе — циклине T1. Белки Tat и Rev стимулируют транскрипцию провирусной ДНК в РНК, элонгацию РНК и транспорт РНК из ядра в цитоплазму и необходимы для трансляции. Белок Rev обеспечивает также транспорт компонентов вируса из ядра и переключение синтеза регуляторных белков вируса на синтез структурных белков. Концевые участки вирусного генома провируса отделяют его от генома клетки-хозяина. Они получили название LTR /Long terminal repeat/ длинные концевые повторы. С левой стороны 5' LTR, справа- 3' LTR. 5' LTR получил название «административно-командный аппарат вируса», это «мозг» вирусной частицы. Он быстро реагирует на любые процессы, происходящие в вирионе. Любой фактор активирующий или блокирующий должен подействовать на

5'LTR, а последний даст команду любому из своих генов на активацию либо блокирование его функции.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ К ГЛАВЕ 5

Выберите один или несколько правильных ответов

1. ВИРУС ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА:

- 1) был открыт и выделен 1983 году
- 2) был открыт и выделен 1988 году
- 3) был открыт и выделен 1990 году
- 4) был открыт и выделен 1999 году
- 5) был открыт и выделен 2000 году

2. ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ В РФ:

- 1) впервые была выявлена 1981 году
- 2) впервые была выявлена 1987 году
- 3) впервые была выявлена 1990 году
- 4) впервые была выявлена 1988 году
- 5) впервые была выявлена 1990 году

3. ЗАКОН РФ "О ПРЕДУПРЕЖДЕНИИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ НА ТЕРРИТОРИИ РФ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВЫЗЫВАЕМОГО ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА (ВИЧ-ИНФЕКЦИИ)":

- 1) действует с 1991 года
- 2) действует с 1999 года
- 3) действует с 1993 года
- 4) действует с 2014 года
- 5) действует с 1998 года

4. ОТВЕТСТВЕННОСТЬ, ПРЕДУСМОТРЕННАЯ В СЛУЧАЕ УМЫШЛЕННОГО ЗАРАЖЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ ДРУГОГО ЛИЦА:

- 1) гражданская
- 2) уголовная
- 3) административная
- 4) нет ответственности
- 5) все виды ответственности

5. ВИРУС ВИЧ ОТНОСИТСЯ:

- 1) к семейству энтеровирусов

- 2) к семейству аденовирусов
- 3) к семейству ретровирусов
- 4) к семейству стрептококков
- 5) к семейству герпесвирусов

6. 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 трансактиваторы 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)[14].

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[9]. 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.

Взаимодействие ВИЧ и клеток ЦНС

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 (МФ)/микроглия высвобождают различные нейротоксические субстанции. MMPs (matrix metalloproteinases) - матриксметаллопротеазы. (Рис 7)

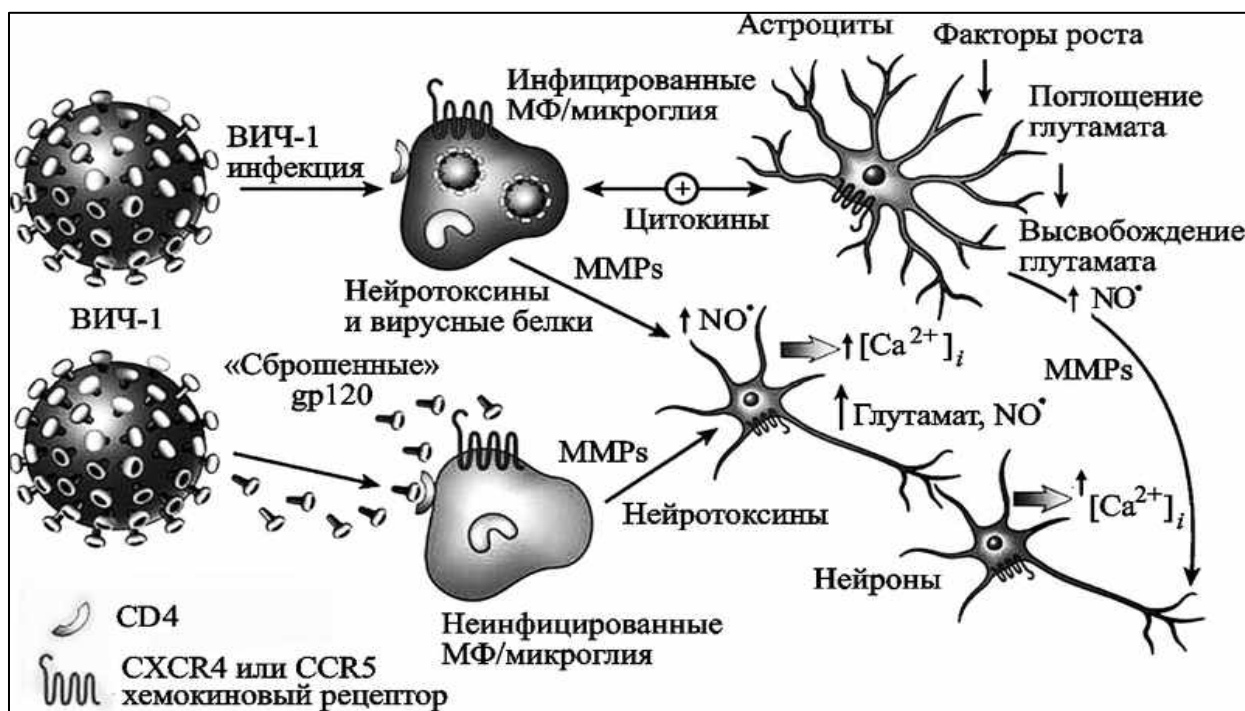


Рисунок 7.

Современная модель повреждения и смерти нейронов под воздействием ВИЧ-1-инфекции [по Kaul M. et al., 2005]

Существуют следующие компоненты патогенеза повреждения мозга при данном заболевании: нейротоксичность растворимого вирусного белка gp120; прямое цитопатогенное действие вируса на инфицированные им клетки нервной системы; повреждающее действие противовирусных

антител и сенсibilизированных лимфоцитов против собственных мозговых антигенов; поражение мозга оппортунистическими инфекциями и опухолями. Необходимо отметить, что существенной причиной нарушения функций нервной системы, особенно на ранних стадиях болезни, является реакция личности на заражение и заболевание, поскольку сам факт наличия ВИЧ-инфекции у больного следует рассматривать как выраженный патологический стресс. Слизистые оболочки и кожа, содержащие клетки Лангерганса, эпителиальные клетки желудочно-кишечного тракта также вовлекаются в патологический инфекционный процесс. Можно предполагать, что прямое повреждающее действие ВИЧ существует в отношении тех типов клеток (и, соответственно, тканей и органов), про которые известно, что вирус способен их инфицировать, интегрироваться в геном и выходить в репликацию при подходящих условиях[1].

Активация провируса ВИЧ

При внедрении провируса в геном CD4Th переходит в латентную (покоящуюся) фазу. Активизация провируса стимулирует размножение вирусных частиц, выход которых из клетки носит взрывообразный характер. Мгновенно из клеток выбрасывается огромное количество вирусных частиц. Одна клетка способна за 5 минут синтезировать до 5 тысяч вирусных частиц. В данном же периоде в состоянии провируса находятся тысячи вирус-пораженных клеток. Синтезированные вирусные частицы внедряются в иммунокомпетентные клетки и наносят летальный удар по иммунной системе, вызывая развитие СПИДа[11,20].

Фактором, вызывающим активацию провируса является белок NFκB. При попадании бактериального агента в организм происходит распознавание его как «чужого» антиген - представляющей клеткой, которая захватывает антиген, переваривает его, переводя в суперантигенную форму. Суперантиген экспрессируется на поверхность клеточной мембраны. Переварив антиген, макрофаг подает неспецифический сигнал IL-1, который

воспринимается CD4 рецептором Th. Th, получив сигнал IL-1, активирует свой метаболизм и готовится к размножению (пролиферации).

В результате активации в цитоплазме Th появляются новые белки, структура которых сегодня изучена крайне недостаточно. Один из этих белков назван NFkB. Белок, действуя непосредственно на 5'LTRучасток генома, обуславливает активизацию tat-гена, который провоцирует резкое повышение репликации вирусов. Когда Th получит от макрофага сигнал в виде суперантигена, он переходит в фазу пролиферации и размножения и передает своим дочерним клеткам вместе со своим генетическим аппаратом активированный провирус. Поражённые вирусом клетки начинают реплицировать вирионы в большом количестве. **Синтез и сборка вирусных частиц**

В результате активации провируса происходит активация неструктурных и структурных генов. Рибосомы клетки начинают нарабатывать вирусные белки. Образовавшиеся структуры по эндоплазматическому ретикулуму направляются к месту сборки вирусных частиц, на внутренней поверхности плазматической мембраны.

Сначала собирается сердцевина вируса, которая давит на клеточную мембрану изнутри, образуется «почка». Через липидную мембрану прорезываются поверхностные вирусные белки. **Vpu**-ген даёт команду и вирус отпочковывается от клетки, забрав с собой часть клеточной мембраны. В результате отпочковывания от клетки вирус может с собой захватить HLA-белки лимфоцита-хозяина. Белки оболочки лимфоцита в составе суперкапсида ВИЧ могут стать причиной ложноположительных реакций при проведении иммуноферментного анализа.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ К ГЛАВЕ 6

Выберите один или несколько правильных ответов

1. РАННИЙ СРОК ОБНАРУЖЕНИЯ АНТИТЕЛ К ВИЧ ПОСЛЕ ИНФИЦИРОВАНИЯ:

- 1) 3 месяца
- 2) 2 недели
- 3) 6 месяцев
- 4) 4 недели
- 5) 10 месяцев

2. ОПАСНАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ ВИРУСА ВИЧ:

- 1) содержится в слюне, поте
- 2) содержится в крови, семенной жидкости, грудном молоке
- 3) содержится в моче
- 4) содержится в кале
- 5) содержится во всех биологических жидкостях

3. МАКСИМАЛЬНЫЙ СРОК ХРАНЕНИЯ КРОВИ, ПРЕДНАЗНАЧЕННОЙ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ НА ВИЧ, ПРИ ТЕМПЕРАТУРЕ ОТ +4 ДО +8С:

- 1) 3 часа
- 2) 12 часов
- 3) 24 часа
- 4) 10 часов
- 5) 1 час

4. МИНИМАЛЬНОЕ КОЛИЧЕСТВО КРОВИ, ДОСТАТОЧНОЕ ДЛЯ ЛАБОРАТОРНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ НА НАЛИЧИЕ АНТИТЕЛ К ВИЧ:

- 1) 7-10 мл
- 2) 3-5 мл
- 3) 1-2 мл
- 4) 200 мкл
- 5) 100 мкл

5. ОСНОВА ПАТОГЕНЕЗА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ:

- 1) поражение иммунокомпетентных клеток
- 2) прогрессирующая дистрофия
- 3) оппортунистические инфекции

- 4) вирусная агрессия
- 5) урогенитальная патология

7. КЛАССИФИКАЦИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВИЧ ИНФЕКЦИИ

В Российской Федерации используется классификация ВИЧ-инфекции, предложенная В. И. Покровским, которая была принята в 1989 году [1-3,12]. 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. Кокцидиомиокоз (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[19,20].

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[19,24,25]:

Большие симптомы:

Уменьшение массы тела на 10 % и более

Хроническая диарея более 1 месяца

Продолжительная лихорадка более 1 месяца

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.

Постоянный кашель более 1 месяца

Генерализованный зудящий дерматит

Повторный опоясывающий лишай

Ротоглоточный кандидоз

Хроническая персистирующая или диссеминированная инфекция вирусом простого герпеса

Генерализованная энцефалопатия

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ К ГЛАВЕ 7

Выберите один или несколько правильных ответов

1. ГРУППА ПОВЫШЕННОГО РИСКА ПО ВИЧ-ИНФЕКЦИИ:

- 1) лица, часто болеющие ИППП
- 2) лица, употребляющие наркотики внутривенно
- 3) лица с беспорядочными половыми связями
- 4) все перечисленные категории
- 5) беременные женщины

2. ТРОПНОСТЬ ВИЧ ОБЛАДАЕТ НАИБОЛЬШИМ ТРОПИЗМОМ:

- 1) наибольшая к CD 4 Т-лимфоцитам
- 2) наибольшая к НК клеткам
- 3) наибольшая к макрофагам
- 4) наибольшая к нейтрофилам
- 5) наибольшая к базофилам

3. ИНКУБАЦИОННЫЙ ПЕРИОД ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ:

- 1) составляет 7 дней
- 2) составляет от 6 до 12 месяцев
- 3) составляет от 3-6 недель до 3-6 месяцев
- 4) составляет от 1 года
- 5) составляет до 10 лет

4. ПУТИ ПЕРЕДАЧИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ:

- 1) трансмиссивный
- 2) половой
- 3) парентеральный
- 4) воздушно-капельный
- 5) контактно-бытовой

5. ДЛЯ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ДИАГНОЗА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ ИСПОЛЬЗУЮТ СЛЕДУЮЩИЕ МЕТОДЫ:

- 1) вирусологический
- 2) серологический
- 3) биологический
- 4) молекулярно-генетический
- 5) бактериологический

8. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ВИЧ- ИНФЕКЦИИ

В настоящее время существует 4 группы методов лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции, направленных на выявление[11]:

- **Вируса в биологических субстратах** (кровь, пунктаты лимфатических узлов и др.) инфицированных людей с помощью вирусологических методов (ВИЧ-культура)
- **Вирусных антигенов** (конкурентный ИФА, реакция иммунофлуоресценции и др.)
- **Антител к ВИЧ:** ИФА, иммуноблотинг (вестерн-блотинг), радиоиммунопреципитация, метод агглютинации с использованием различных носителей, метод иммунофлуоресценции и др.;
- **Генетического материала ВИЧ:** молекулярная гибридизация, полимеразная цепная реакция.

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-блотинга/иммуноблотинга, который позволяет определить антитела к отдельным вирусным белкам [1,2,7,16,17].

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

8.1. Порядок освидетельствования на антитела к ВИЧ

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:

8.1.1. Обязательное тестирование на антитела к ВИЧ

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.

8.1.2. Добровольное медицинское освидетельствование

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 иностранные 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

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.

Обязательные требования к процедуре консультирования и тестирования на антитела к ВИЧ

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 дотестового 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 дотестовом 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.

15. 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. В Челябинской области, как территории с

высоким распространением заболевания ВИЧ, ежегодно увеличивается количество проведенных обследований на ВИЧ-инфекцию, объем которых составляет не менее 19% от населения области. За 2008-2014 гг. количество проведенных исследований увеличилось на 10%, включая иностранных граждан, находящихся на территории Челябинской области, при этом также отмечается неуклонный рост выявляемости ВИЧ-инфекции среди населения области в целом, за анализируемый период на 14,2% (табл.4). Так в 2008 году количество положительных (серопозитивных) сывороток составило 377,1 на 100 тыс. обследований, а в 2013 году – 440,0 на 100 тыс. обследований, что однозначно свидетельствует о дальнейшем увеличении темпов развития эпидемии в области[15].

Выявление ВИЧ-инфекции среди различных категорий населения, прошедших обследование, неодинакова. Как следует из представленных данных таблице 2, наибольшая 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) [12].

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 Челябинской области[15].

Таблица 2

Динамика общего числа проведенных скрининговых анализов на ВИЧ-инфекцию среди населения Челябинской области и показателя выявляемости на 100 тыс. исследований (2008-2013 гг.)

| Показатель | 2008 г. | 2009 г. | 2010 г. | 2011 г. | 2012 г. | 2013 г. |
|--|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Общее число проведенных обследований на ВИЧ-инфекцию | 631300 | 674791 | 680567 | 659999 | 697287 | 699178 |
| Выявляемость на 100 тыс. исследований | 377,1 | 381,0 | 382,4 | 381,6 | 432,6 | 440,0 |

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

8.2 Иммуноферментный анализ в диагностике ВИЧ-инфекции

Иммуноферментный анализ (ИФА, enzyme immunoassay) является основным, наиболее широко применяемым методом определения общих антител к вирусам [2,31]. 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 (O), 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 O, 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 позитивного результата диагностика ВИЧ-инфекции продолжается более специфичным методом иммунного блотинга (ИБ), позволяющего выявить антитела к отдельным белкам ретровируса. Только после положительного результата в ИБ возможно заключение об инфицированности лица ВИЧ[27].

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 p24-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:

- обеспечение безопасности трансфузии крови и ее препаратов;
- эпиднадзор, мониторинг распространности ВИЧ-инфекции;
- 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 [5,11,31].

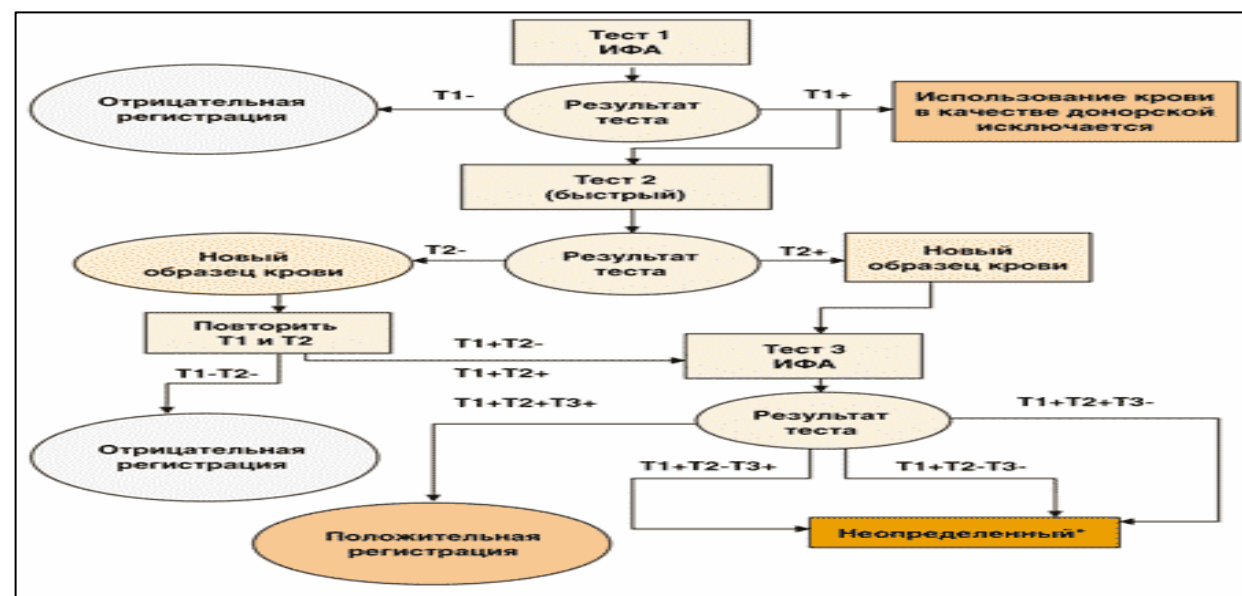


Рисунок 8

Определение маркеров ВИЧ-инфекции с использованием ИФА-диагностикомов ИФА–ВИЧ–АТ/АГ [по Евстигнееву И.В., 2012, [2]

Примечание: Т-тесты ИФА

Диагностика ВИЧ-инфекции в центрах по профилактике и борьбе со СПИДом осуществляется в два этапа: первичный скрининг – ИФА в планшетном формате; подтверждение первичного положительного результата методом ИБ. Тест-системы ИФА–ВИЧ–АТ/АГ позволяют одновременно выявить суммарные АТ к отдельным белкам ВИЧ-1, ВИЧ-2 и АГ р24 ВИЧ. На стенки лунок пластиковых планшетов иммобилизованы рекомбинантные АГ (gp120, gp41, gp36, p24, p31) и отдельно – моноклональные АТ к АГ ВИЧ-1 р24. Тест-системы содержат белковые компоненты ВИЧ-1 трех групп: env (gp41, gp120); gag (p24); pol (p31) и АГ gp36 ВИЧ-2. ИФА-диагностикомы ИФА–ВИЧ–АТ/АГ могут быть использованы для проведения дифференциальных исследований при

получении положительных результатов скрининга в тест-системах, выявляющих комплекс АГ–АТ. Возможность определения АГ p24 ВИЧ-1 отдельно и одновременно с АТ к ВИЧ позволяет сократить сроки установления клинического диагноза.

8.3 Экспресс-методы в диагностике ВИЧ-инфекции

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 цитофлуориметрии
- 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 полоску, 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[11].

8.4 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.

8.5 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 .

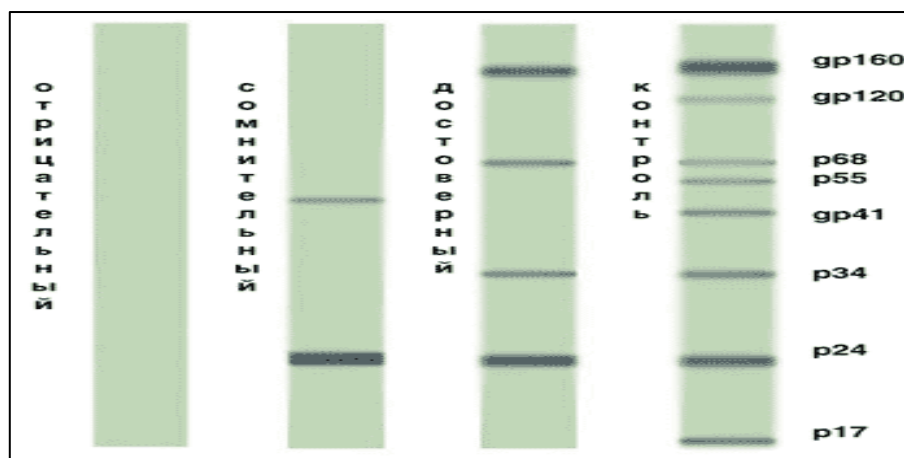


Рисунок 9

Результаты иммуноблотинга ВИЧ [<http://kiai.com.ua/>]

На сегодняшний день рекомендована следующая оценка результатов ИБ [2,7-9]:

- **положительный результат** – определение в сыворотке крови АТ к двум вирусным белкам из группы env при наличии или отсутствии белков – продуцентов gag и pol;

- **отрицательный результат** - отсутствие АТ;
- **неопределенный результат** - выявление в сыворотке крови АТ к белкам из групп gag и pol.

Неопределенный результат ИБ чаще обусловлен белками-продуктами экспрессии гена gag ВИЧ-1 p15/p17, p24 и p55; в этих случаях возможен положительный или ложноположительный результат. Окончательный диагноз устанавливается при использовании высокочувствительных методов, в частности ПЦР. Также рекомендуется повторить ИБ через 1 мес. Альтернативным вариантом является использование тест-систем ИФА-ВИЧ-АТ/АГ с определением, кроме суммарных АТ к ВИЧ, p24-АГ.

При использовании ИБ могут наблюдаться ложноположительные результаты при некоторых заболеваниях и состояниях: поликлональной гаммаглобулинопатии, системных заболеваниях соединительной ткани, гипербилирубинемии, перекрестной реакции с другими вирусными АГ.

Определение АГ p24 с использованием тест-систем ИФА

8.6 Ранняя диагностика ВИЧ-инфекции

Проблема ранней диагностики ВИЧ-инфекции может быть решена с помощью использования двух методик – реакции ПЦР для обнаружения РНК и высокочувствительного теста для выявления p24-АГ ВИЧ-1. После инфицирования ВИЧ-маркеры, идентифицирующие инфекцию, появляются в сыворотке в следующем порядке: вирусная РНК, p24-АГ и АТ к вирусным белкам. Считается, что использование ПЦР для выявления вирусной РНК является «золотым стандартом», позволяющим обнаружить инфекцию в наиболее ранние сроки. Ограничение применения методики связано с необходимостью предварительной обработки плазмы.

При определении p24-АГ методом ИФА плазма или сыворотка крови используются без предварительной обработки. Преимуществом также является стабильность p24 по сравнению с РНК ВИЧ. Коммерческие тесты

для определения p24 в основном имеют чувствительность 3–9 пг/мл. Такие тест-системы сокращают интервал серонегативного «окна» по сравнению с тестами IV поколения ИФА со средней чувствительностью 25–50 пг/мл [12]. Созданы еще более чувствительные иммуноферментные тест-системы для выявления p24-АГ ВИЧ-1, в частности «ДС–ИФА–ВИЧ–АГ–Скрин, РФ» с чувствительностью 0,5 пг/мл [6]. Эта тест-система позволяет значительно сократить фазу серонегативного «окна» по сравнению с тестами с более низким порогом чувствительности. Основным белок сердцевинны ВИЧ (p24) может использоваться как дополнительный маркер в диагностике ранней фазы ВИЧ-инфекции, когда АТ отсутствуют или их концентрация настолько низкая, что даже очень чувствительные тест-системы ИФА не могут их выявить. Определение p24-АГ также помогает в установлении наличия ВИЧ-инфекции в более поздних ее стадиях, когда на фоне иммунодепрессии снижается синтез АТ к вирусу и их титр находится в концентрациях ниже разрешающей способности тест-систем ИФА. Определение p24-АГ наиболее целесообразно в ранней стадии ВИЧ-инфекции и в более поздних стадиях при отсутствии АТ по результатам ИФА и при наличии оснований предполагать ВИЧ-инфекцию. В иммуноферментных тест-системах для выявления p24-АГ с чувствительностью 0,5 пг/мл используется одностадийный сэндвич-вариант постановки с поэтапным внесением конъюгатов. При этом достигается высокий уровень чувствительности анализа за счет процесса амплификации сигнала при взаимодействии биотина со стрептавидин-пероксидазой. Тест-системы для определения p24 с чувствительностью 0,5 пг/мл способны выявлять АГ в тот же период времени после заражения, что и вирусную РНК методом ПЦР, и на 2–7 дней раньше, чем тест-системы для определения p24 с более низкой чувствительностью. Идентификация p24 подтверждает наличие ранней стадии ВИЧ-инфекции, служит ее дополнительным маркером и показателем активации репликации вируса, позволяет повысить контроль при заготовке

крови и ее препаратов. Эффективность выявления ранней ВИЧ-инфекции с использованием иммуноферментных тест-систем для обнаружения p24-АГ ВИЧ-1 с чувствительностью 0,5 пг/мл значительно выше, чем тест-систем с более низкой чувствительностью, выявляющих p24, и сравнима с тестами, определяющими вирусную РНК методом ПЦР. Важным преимуществом является непродолжительное время анализа. Так, при использовании тест-системы «ДС–ИФА–ВИЧ–АГ–Скрин» оно составляет 1 ч. 55 мин. [6]. Иммуноферментные тест-системы для определения АГ p24 с чувствительностью 0,5 пг/мл могут быть эффективно использованы для проведения скрининга донорской крови, обследования лиц из группы риска для ранней диагностики ВИЧ-инфекции

8.7 Полимеразная цепная реакция в диагностике ВИЧ- инфекции

ПЦР можно регистрировать по завершении амплификации (по конечной точке) либо на протяжении всей реакции (в реальном времени). В «классической» ПЦР анализ результатов проводится по конечной точке. С этой целью используется несколько методов: электрофорез в геле, гибридизационно-ферментный анализ (ГиФА), флуоресцентная детекция после ПЦР (FLASH) и др. Эти методы определяют количество продукта по завершении процесса, статически характеризуя динамический процесс. Методы ГиФА и FLASH более специфичны по сравнению с электрофорезом ДНК в результате повышения специфичности пробы к целевому амплификату. Преимуществом ПЦР в реальном времени (real-time PCR) является оценка исходного количества копий ДНК в образце [25,28,29,31].

Таким образом, для выявления ВИЧ-инфекции используют три теста:

- ИФА-скрининг – тест имеет высокую чувствительность, хотя менее специфичен, чем ИБ;
- western-blot, или ИБ, - позволяет установить наличие ВИЧ-инфекции;

- определение p24-АГ - выявляется на протяжении примерно 2 недель ранней стадии ВИЧ-инфекции.

8.8 Острая, ранняя и текущая ВИЧ-инфекция как стадии лабораторной классификации

Определение срока инфицирования ВИЧ прежде всего необходимо для проведения **эпидемиологического мониторинга**. Появляется возможность оценить два важных показателя – **распространенность** (prevalence) ВИЧ-инфекции и **частоту новых случаев** (incidence), необходимых для оценки течения эпидемии. С учетом устойчивого сочетания лабораторных критериев выделяют:

- острую(acute) инфекцию - соответствует клинической стадии инкубации;
- раннюю(recent) инфекцию - соответствует клинической стадии первичных проявлений;
- текущую(established) инфекцию - все остальные клинические стадии за исключением последних стадий СПИДа;
- серореверсию (снижение уровня титра антител к ВИЧ на фоне выраженной иммунодепрессии в поздних стадиях СПИДа, когда чувствительность тест-систем ИФА не позволяет установить низкий титр АТ к ВИЧ).

Определение острой ВИЧ-инфекции важно для контроля безопасности трансфузии донорской крови и ее препаратов. Динамика маркеров в период ранней ВИЧ-инфекции представлена на рис. 10. При острой инфекции ДНК ВИЧ-1 в клетках крови определяется на 5–6-й день заражения и в течение всего инфекционного процесса. РНК ВИЧ-1 (в высоких титрах) в сыворотке крови выявляется на 5–6-й день инфицирования и до сероконверсии (продолжительность периода определения – около 3–4 нед). Репликация ВИЧ уменьшается ниже уровня определения методом ПЦР в результате пока еще эффективного Т-клеточного иммунного ответа. При острой инфекции p24-АГ начинает выявляться в плазме крови с 11–16-го дня после заражения и может быть обнаружен в течение примерно 2 нед. Таким образом, p24-АГ

определяется позже РНК ВИЧ, и продолжительность его выявления - меньше.

Через 3–4 нед. после инфицирования активируется гуморальный иммунный ответ. В крови появляются АТ к АГ ВИЧ – р24, gp41 и gp120, наблюдается сероконверсия, она может сохраняться до 3 мес. Сероконверсия совпадает с окончанием острой инфекции. В дальнейшем происходит снижение эффективности Т-клеточного ответа, прогрессирующее до выраженной иммунодепрессии в поздних стадиях СПИДа. Когда ВИЧ-инфекция находится в острой стадии (до появления АТ к АГ вируса), ИФА дает отрицательный результат в определении АТ. С целью более раннего подтверждения наличия инфекции дополнительно могут использоваться тесты для определения р24-АГ и РНК ВИЧ. Вирусная нагрузка на самых ранних этапах ВИЧ-инфекции очень высока и составляет от 10^4 копий РНК в 1 мл, более низкие значения свидетельствуют об окончании острой фазы инфекции.

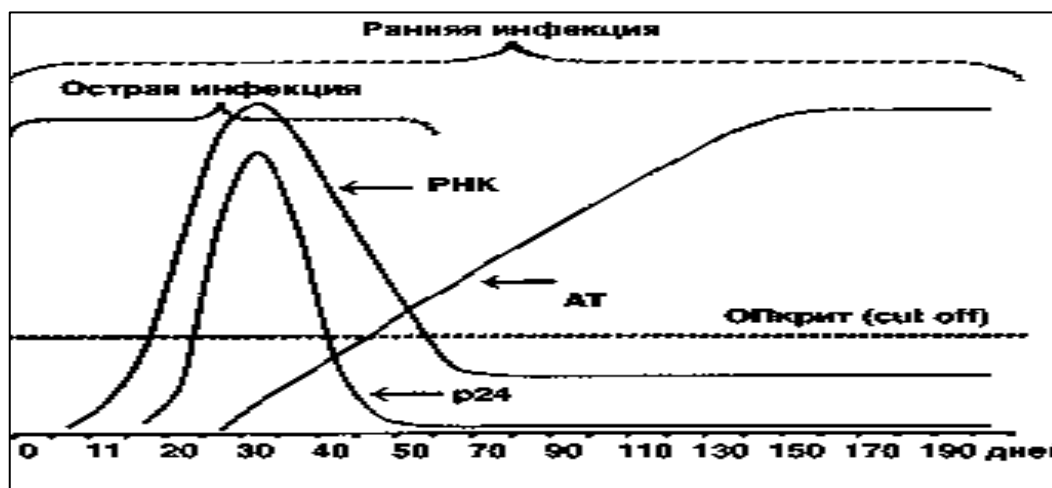


Рисунок 10

Динамика маркеров в период ранней ВИЧ- инфекции [2]

При определении РНК ВИЧ-1 возможны ложноположительные результаты вследствие контаминации. При этом определяются низкие значения вирусной нагрузки (менее 5 000 копий РНК в 1 мл). Такой результат оценивается как ложноположительный. В этих ситуациях может

быть целесообразно проведение теста на ДНК ВИЧ. При возможности одновременного исследования АТ к ВИЧ и вирусной нагрузки острую ВИЧ-инфекцию установить нетрудно. Обнаружение репликации вируса с использованием ПЦР с чувствительностью около 50 копий РНК в 1 мл крови и отсутствие АТ к ВИЧ, выявленное ELISA-тестом, соответствует острой ВИЧ-инфекции.

Если вирусная нагрузка равна 50–5000 копий РНК в 1 мл, что не соответствует острой фазе ВИЧ-инфекции, необходимо исследовать новый образец крови. При таком положительном результате ПЦР и отрицательном – на АТ к ВИЧ необходимо исключить возможность контаминации. Повторное обнаружение вирусной нагрузки 50–5000 копий РНК в 1 мл при отрицательном результате определения АТ предполагает необходимость исследования еще одного образца крови. При подтверждении предыдущего результата анализ трактуется как неопределенный, пациент должен находиться под серологическим контролем. Лабораторный алгоритм острой ВИЧ-инфекции представлен на рис. 11.

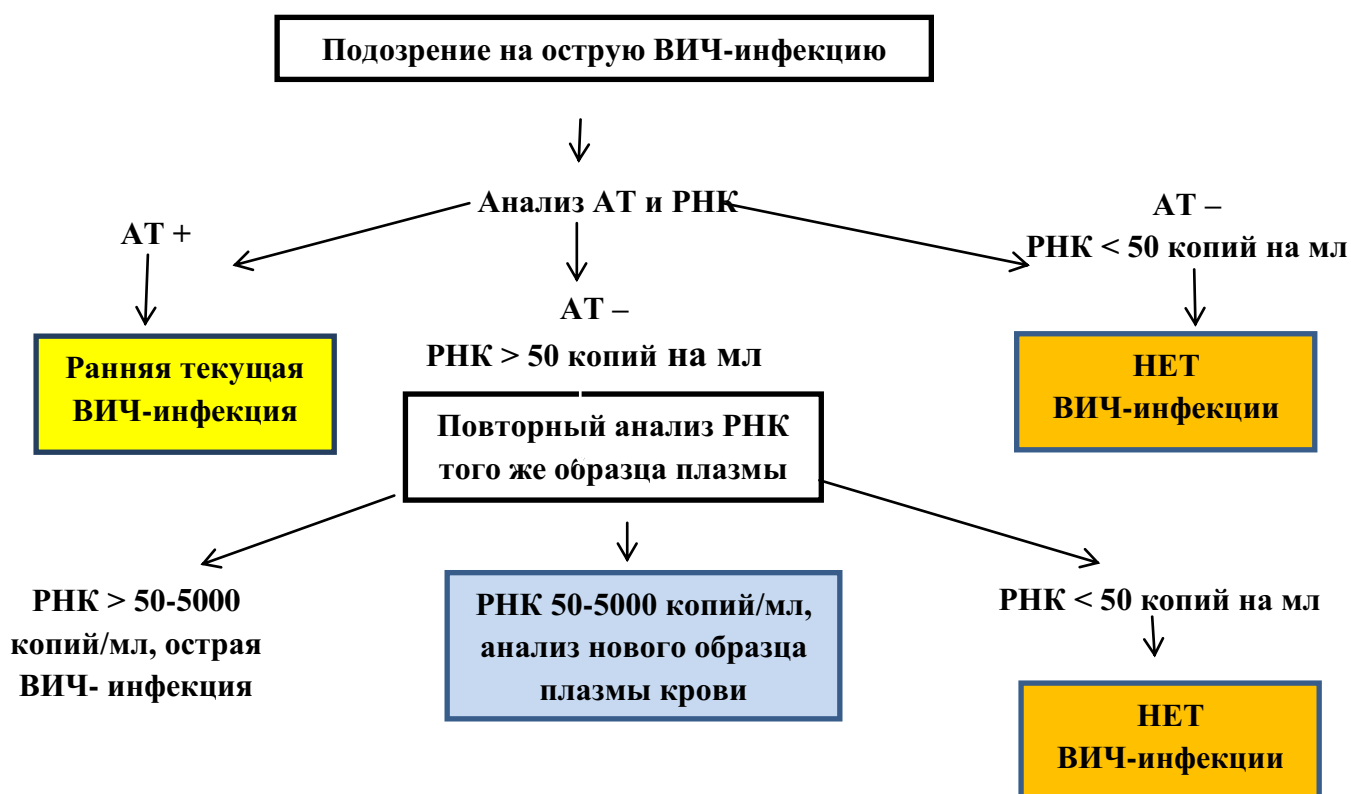


Рисунок 11

Лабораторный алгоритм выявления острой ВИЧ-инфекции

Лабораторный диагноз острой ВИЧ-инфекции устанавливается при высоких показателях РНК ВИЧ (>5 000 копий в 1 мл) при отрицательном результате ИФА на наличие АТ. Основным методом, используемым для диагностики ранней ВИЧ-инфекции в странах Западной Европы, является sensitive/less sensitive (SLS) ELA test, или STARHS (Serologic Testing Algorithm for Recent HIV Seroconversion). Одновременно с ним проводится исследование образца сыворотки крови в двух ИФА-тестах одинакового формата, но с различной чувствительностью. У пациентов с текущей инфекцией определяется высокий титр АТ, у лиц с ранней ВИЧ-инфекцией, соответствующей клинической стадии первичных проявлений, титр АТ невысокий, выявляются при достаточном времени инкубации и без разведения образца сыворотки крови [17,21].

Серореверсия ВИЧ-инфекции

При серореверсии наблюдается не истинное исчезновение АТ к ВИЧ, а снижение их титра ниже уровня, определяемого в тест-системах ИФА. Серореверсия в последних стадиях СПИДа обусловлена несостоятельностью гуморального иммунного ответа или усилением репликации вируса с повышенным образованием иммунных комплексов, в состав которых вошли свободные АТ к ВИЧ, поэтому их невозможно определить в скрининге с использованием тест-системы ИФА. В этих ситуациях применение ПЦР для выявления провирусной ДНК ВИЧ позволяет определить инфекцию с чувствительностью около 99%. С другой стороны, тяжелые клинические проявления заболевания у этой категории больных легко распознаются. У пациентов, начавших лечение **в ранних стадиях ВИЧ-инфекции**, может в редких случаях возникать серореверсия со снижением титра АТ ниже порога определения в наборе ИФА. В этих ситуациях серореверсия объясняется снижением гуморального ответа на фоне уменьшения вирусной нагрузки.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ К ГЛАВЕ 8

Выберите один или несколько правильных ответов

1. КЛЕТКА, УЧАСТВУЮЩАЯ В ГУМОРАЛЬНОМ ИММУННОМ ОТВЕТЕ И СИНТЕЗИРУЮЩАЯ IL-4:

- 1) Т-хелпер-2
- 2) В-лимфоцит
- 3) Т-хелпер-1
- 4) макрофаг
- 5) плазматическая клетка

2. ОРГАН ИММУННОЙ СИСТЕМЫ, В КОТОРОМ ПРОИСХОДИТ СОЗРЕВАНИЕ И АНТИГЕН-НЕЗАВИСИМАЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКА Т-ЛИМФОЦИТОВ:

- 1) тимус
- 2) костный мозг
- 3) пейеровы бляшки кишечника
- 4) селезенка
- 5) лимфатические узлы

3. РЕЦЕПТОР Т-ЛИМФОЦИТОВ - ГЛАВНЫЙ В РАСПОЗНАВАНИИ АНТИГЕНА:

- 1) CD2
- 2) CD8
- 3) CD3
- 4) CD4
- 5) ТКР

4. АДГЕЗИЯ CD4 РЕЦЕПТОРА Т-ЛИМФОЦИТОВ:

- 1) к HLA антигену I класса
- 2) к HLA антигену II класса
- 3) к чужеродному телу
- 4) к рецептору для IL-1
- 5) к рецептору для компонента C3

5. КЛЕТКИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ:

- 1) лимфоциты
- 2) нейтрофилы
- 3) макрофаги
- 4) дендритные клетки
- 5) все вышеперечисленное

9. Современные подходы к терапии ВИЧ - инфекции

Результаты применения комбинаций ингибиторов обратной транскриптазы в начале 90-х годов изменил подходы к лечению ВИЧ-инфекции. Однако, только появление нового класса противовирусных препаратов – ингибиторов протеазы позволило добиться существенного продления жизни ВИЧ-инфицированных больных. Разработка нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы в 1996 году и использование схем ВААРТ привели к трансформации ВИЧ-инфекции в хроническое заболевание, которое поддается лечению ВААРТ назначается при наличии клинических, иммунологических и вирусологических показаний и проводится **непрерывно до конца жизни**.

Главным направлением стратегии лечения является:

- **Этиотропная антиретровирусная терапия:** ингибиторы обратной транскриптазы; ингибиторы протеазы [13];
- **Патогенетическое лечение, включающее в основном иммуномодулирующие препараты:** интерфероны; индукторы интерферона;
- **Симптоматическая терапия, направленная на лечение оппортунистических инфекций, неврологических нарушений, неопластических процессов и других клинических проявлений, связанных с прогрессией инфекции [4,5].** В 1996 г. был обоснован подход к лечению ВИЧ/СПИДа, названный «высокоактивная антиретровирусная терапия». Антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции прошла большой путь со времени появления первого препарата зидовудина (1987 г.). Результаты применения комбинаций ингибиторов обратной транскриптазы в начале 90-х годов изменил подходы к лечению ВИЧ-инфекции. Однако, только появление нового класса противовирусных препаратов – ингибиторов протеазы позволило

добиться существенного продления жизни ВИЧ-инфицированных больных. Разработка ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы в 1996 году и использование схем ВААРТ привели к трансформации ВИЧ-инфекции в хроническое заболевание, которое поддается лечению [9]. ВААРТ назначается при наличии клинических, иммунологических и вирусологических показаний и проводится непрерывно до конца жизни [16].

Общие принципы лечения.

Главная цель антиретровирусной терапии - увеличить длительность жизни и сохранить ее качество, не зависящей от заболевания, посредством подавления вирусной нагрузки и сохранения иммунологических функций организма. Оптимальное время начала лечения зависит от многих факторов: состояния пациента, взвешенного обсуждения при рассмотрении баланса пользы и риска препаратов, принципиального понимания больным того, что ВИЧ-инфекция – это хроническое заболевание, требующее продолжительной терапии в течение десятилетий [23,26].

Дополнительными целями являются:

- снижение контагиозности пациента, что приводит к снижению риска передачи ВИЧ-инфекции (при половых контактах; от инфицированной ВИЧ женщины ребенку во время беременности, родов и в послеродовом периоде; от ВИЧ-инфицированного пациента медицинским работникам при возникновении аварийной ситуации во время оказания пациенту медицинской помощи);
- уменьшение финансовых затрат, связанных с госпитализацией, лечением вторичных заболеваний, нетрудоспособностью пациента;
- снижение демографических потерь, связанных со снижением репродуктивной способности и сокращением репродуктивного периода жизни.

ВААРТ – это одновременное воздействие сочетания трех или, реже четырех препаратов, пути воздействия которых направлены на различные стадии репликации ВИЧ в системе организма человека. В связи с этим по механизму действия препараты разделяются на несколько групп: нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ), нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ), ингибиторы протеазы (ИП), ингибиторы интегразы (ИИ), ингибиторы слияния[11,21].

К основным принципам антиретровирусной терапии можно отнести:

- добровольность – осознанное участие пациента в принятии решения о начале лечения и его проведении, основанное на понимании преимуществ **антиретровирусной терапии** и связанных с ней проблем, выраженное информированным согласием;
- своевременность – как можно более раннее начало АРВТ при появлении показаний к ней;
- адекватность – тщательный выбор лекарственных препаратов с подбором оптимального для данного конкретного пациента их сочетания на основании существующих рекомендаций;
- непрерывность – постоянный прием антиретровирусных препаратов.

Показания для начала **антиретровирусной терапии** основываются иммунологических и вирусологических показателях, определяющих в том числе и стадию заболевания:

- наличии клинической симптоматики вторичных заболеваний, которая свидетельствует о наличии иммунодефицита (стадия и фаза ВИЧ-инфекции по российской классификации ВИЧ-инфекции в версии 2006 г.);
- снижении количества CD4+-лимфоцитов в крови;
- наличии и выраженности репликации ВИЧ, оцениваемой по уровню РНК ВИЧ в плазме крови (ВН).

Антиретровирусную терапию следует назначить:

- пациентам со стадией заболевания 2В, 4 и 5 независимо от количества CD4 и РНК ВИЧ в крови (А1);
- пациентам с количеством CD4+-лимфоцитов < 350 клеток/мкл вне зависимости от стадии и фазы болезни (А1);
- следующим категориям пациентов с количеством CD4+-лимфоцитов 350–500 клеток/мкл (В2):
 - пациентам с ВН > 100 000 копий/мл;
 - пациентам старше 50 лет;
 - больным ХГС;
 - больным с хроническим заболеванием почек;
 - больным туберкулезом.
- беременным.

По эпидемиологическим показаниям АРВТ рекомендуется назначать также:

- инфицированному ВИЧ партнеру в дискордантной паре;
- при подготовке ВИЧ-инфицированного пациента к применению вспомогательных репродуктивных технологий.

Кроме того, учитывая рекомендации о расширении показаний к АРВТ как профилактическому мероприятию, она может быть назначена любому пациенту, желающему и готовому получать ее.

Если у пациента с количеством CD4+-лимфоцитов 350–500 клеток/мкл повышение ВН > 100 000 копий/мл выявлено впервые, для решения вопроса о назначении АРВТ рекомендуется повторное обследование через 3 мес. При сохранении высокого уровня ВН рекомендуется начать антиретровирусную терапию (В2), которая подразумевает одновременное применение как минимум трех лекарств, из которых два являются ингибиторами вирусного фермента обратной транскриптазы и одно лекарство - ингибитором другого вирусного фермента протеазы. Российские рекомендации по составлению схемы антиретровирусной терапии основаны на тех же принципах, что и рекомендации специалистов США, с учетом опыта использования

препаратов отечественного производства [22,25]. Так, по данным исследования, проведенного в Федеральном НМЦ ПБ СПИД МЗ РФ, через 24 недели применения схемы ВААРТ, включавшей 2 НИОТ + ННИОТ (фосфазад + диданозин + невирапин), уровень РНК ВИЧ уменьшился на 1,89 log₁₀ (по медиане), а у 64% пациентов стал ниже уровня определения тест-системой (400 копий/мл). Прирост числа CD4-лимфоцитов составил 210 клеток в 1 мм³, кроме того, существенно увеличился иммунорегуляторный индекс (соотношение CD4/CD8) [10,26]. Одним из первых препаратов использованных для лечения ВИЧ - инфекции был азидотимидин (АЗТ). У нас он выпускался под названием тимозид, на западе известен как ретровир, зидовудин (ЗДВ). Суточная доза определяется стадией инфекции и переносимостью препарата. Препарат относится к ингибиторам обратной транскриптазы.

Препаратами второго поколения стали дидеоксииназин (ДЦИ), дидеоксицитидин (ДДС). Эта группа лекарственных препаратов имеет ряд существенных недостатков: не подавляют полностью репликацию вируса; к ним достаточно быстро развивается устойчивость, в особенности на поздних стадиях болезни; существенно токсичны. Для ЗДВ характерно главным образом токсическое действие на костный мозг, тогда как ДДИ и ДДС обладают пейртоксическим действием. Кроме того, ДДИ может вызывать тяжелый острый геморрагический панкреатит.

Сравнение эффективности аналогов нуклеозидов показало, что монотерапия ДДС представляется менее эффективной, чем ЗДВ. Клинические данные свидетельствуют о том, что комбинация двух аналогов нуклеозидов может быть более эффективной, чем монотерапия. Существенно, что резистентность к одному из аналогов нуклеозидов, вероятно, не носит перекрестного характера, т.е. чувствительности к другим ЛС данной группы сохраняется, но только в случае, если ЛС не являются аналогами одного и того же нуклеозида.

В настоящее время речь не идет уже о монотерапии антиретровирусными средствами, а только о ди-, три-, и даже тетра-терапии. Такие методики позволяют снижать концентрацию вируса до величин, не определяемых с помощью современных тест систем (<200 копий /1мл).

Предпочтительность комбинированной терапии обосновывается следующими положениями [9,25]:

- Использование многих этиотропных агентов более эффективно подавляет жизнедеятельность вируса, воздействуя на различные «болевые точки» или синергически воздействуя на одну из них. Это позволяет снизить дозы препаратов, что уменьшает частоту и выраженность побочных эффектов.

Однако если ранее, разработчики комбинированного лечения ингибиторами обратной транскриптазы и протеаз утверждали, что непрерывная терапия должна продолжаться до 1 до 3 лет для снижения концентрации вируса до величин не определяемых (менее 200 копий в 1/мл), то сегодня сроки непрерывного лечения намного длиннее (от 5 до 10 лет)[1,16].

Комбинированная терапия не излечивая пациентов, позволяет снизить количество вируса в крови, улучшить иммунный статус пациента, замедлить развитие болезни. Важна непрерывность лечения, поскольку при его отмене активная репликация вируса возобновляется. Выработка вирусом лекарственной резистентности и кросс-резистентности, сложные схемы приема препаратов и их обилие в сочетании с высокой стоимостью являются причинами, ограничивающими применение комбинированной терапии.

Антиретровирусные средства по механизму действия подразделяются на две группы: ингибиторы обратной транскриптазы (нуклеозидные и нунуклеозидные) и ингибиторы протеазы. Ранее противовирусная терапия осуществлялась только одним азидотимидином. При этом срок выживания после клинических проявлений СПИДа продлевался в среднем до 2 лет (в

отличие от 6 мес. без лечения). С 1996 года проводят комбинированную терапию ВИЧ-инфекции двумя, а лучше тремя препаратами. Изучение сочетанного лечения выявило выраженный терапевтический эффект (до 80—90%) в сравнении с монотерапией (до 20-30%). Наиболее часто 2 синтетических нуклеозида (один из них, как правило, азидотимидин) сочетают с 1 ингибитором протеазы. Основным показанием к назначению противовирусной терапии является наличие вирусной репликации, при этом концентрация РНК ВИЧ в крови должна быть не менее 5000 копий/мл. Необходимо отметить, что целесообразно начинать комбинированную терапию на более ранних стадиях ВИЧ-инфекции, включая острую фазу. По мере прогрессирования болезни и перехода в стадию вторичных заболеваний эффективность сочетанного лечения падает [11].

Таким образом, схема комбинированной терапии ВИЧ-инфекции определяется индивидуально, с учетом особенностей жизни больного и на основании оценки показаний, которые имеются у больного к началу лечения. К таким показаниям относятся, в первую очередь, наличие клинических симптомов, свидетельствующих о недостаточности иммунной системы, снижение количества CD4 лимфоцитов (менее 350 клеток в 1 мкл.) и высокий уровень вирусной нагрузки (более 55-100 тыс. копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы). На выбор терапии влияет обнаружение у пациента других заболеваний (хронический гепатит, туберкулез, цитомегаловирусная инфекция и др.) и непереносимость тех или иных препаратов.

Применение антиретровирусных препаратов для профилактики передачи ВИЧ от инфицированной женщины ее ребенку во время беременности и родов (при отказе от последующего грудного вскармливания молоком инфицированной женщины) значительно снижает риск заражения ребенка (с 30—40% до 0,5—3%)[15, 16]. Основное внимание при назначении антиретровирусной терапии беременной женщине должно уделяться степени репликативной активности ВИЧ; при обсуждении

вопроса о кесаревом сечении следует учитывать уровень «вирусной нагрузки» [15, 16,17, 18, 19,22].Оценку эффективности противоретровирусной терапии(мониторинг эффективности) осуществляют на основании следующих критериев: достижение клинической ремиссии(отсутствие клинических признаков вторичных заболеваний), снижение уровня вiremии вплоть до ее исчезновения, повышение содержания Т-хелперов. В этой связи определять РНК ВИЧ и CD4-лимфоциты рекомендуют через 1 мес. от начала лечения и в последующем каждые 3 - 6 мес.[6]. Все описанные выше подходы к терапии ВИЧ-инфекции предполагают непосредственное воздействие на репликацию вируса. и усиление защитных сил макроорганизма.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ К ГЛАВЕ 9

Выберите один или несколько правильных ответов

1. ГРУППА ПОВЫШЕННОГО РИСКА ПО ВИЧ-ИНФЕКЦИИ:

- 1) лица, часто болеющие ИППП
- 2) лица, употребляющие наркотики внутривенно
- 3) лица с беспорядочными половыми связями
- 4) все перечисленные категории
- 5) беременные женщины

2. ТРОПНОСТЬ ВИЧ ОБЛАДАЕТ НАИБОЛЬШИМ ТРОПИЗМОМ:

- 1) наибольшая к Т-лимфоцитам хелперам
- 2) наибольшая к Т-лимфоцитам супрессорам
- 3) наибольшая к макрофагам
- 4)наибольшая к нейтрофилам
- 5)наибольшая к базофилам

3. ИНКУБАЦИОННЫЙ ПЕРИОД ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ:

- 1) составляет 7 дней
- 2) составляет от 6 до 12 месяцев
- 3) составляет от 3-6 недель до 3-6 месяцев
- 4)составляет от 1 года
- 5) составляет до 10 лет

4. ПУТИ ПЕРЕДАЧИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ:

- 1) трансмиссивный
- 2) половой
- 3) парентеральный
- 4) воздушно-капельный
- 5) контактно-бытовой

5. ДЛЯ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ДИАГНОЗА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ ИСПОЛЬЗУЮТ СЛЕДУЮЩИЕ МЕТОДЫ:

- 1) вирусологический.
- 2) верологический.
- 3) биологический
- 4) молекулярно-генетический
- 5) бактериологический

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ И ПРОГНОЗ ВИЧ ИНФЕКЦИИ

Прогноз при ВИЧ-инфекции неблагоприятный. Однако в последние годы наметилась положительная тенденция, связанная с назначением комбинированной антиретровирусной терапии ВИЧ-инфицированным, особенно на ранних стадиях болезни. Такое лечение предупреждает прогрессирование болезни, сохраняя состояние хронической вялотекущей инфекции. Вследствие применения комбинированной противовирусной терапии показатель смертности даже у пациентов с количеством Т-хелперов ниже 100/мкл снизился в 3 раза [13]. При первичной постановке диагноза ВИЧ-инфекции пациентов госпитализируют в специализированные клиники или отделения, после чего пациенты находятся на диспансерном наблюдении в соответствующих региональных центрах по профилактике и борьбе со СПИДом.

В настоящее время ведутся интенсивные поиски эффективной вакцины. Для изготовления вакцины используют убитый вирус,

синтетические пептиды, рекомбинантные вирусы[8]. Однако вариабельность белков ВИЧ, его быстрая изменчивость затрудняют разработку вакцины для специфической профилактики. Поэтому на сегодняшний день меры профилактики направлены на прерывание путей передачи. В качестве противоэпидемических мероприятий применяют обследование доноров крови, спермы, органов; больных венерическими заболеваниями, а также обследование, проводимое по клиническим показаниям, и обследование беременных, тестирование контактных лиц и анонимное обследование. Противоэпидемический режим в стационарах и обработка инструментов регламентируется нормативными актами (Приложение 1)

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

НОРМАТИВНО-ПРАВОВЫЕ АКТЫ, РЕГЛАМЕНТИРУЮЩИЕ ПРОВЕДЕНИЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ, САНИТАРНО-ЭПИДЕМИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ВИЧ/СИПД НА ТЕРРИТОРИИ РФ

1. Клинико-организационное руководство «Система обеспечения биологической безопасности лечебно-профилактических учреждениях Челябинской области. Профилактика профессиональных заражений медицинских работников. Подходы к расследованию случая профессионального заболевания» (утверждено Приказом Министерства здравоохранения Челябинской области №450 от 18.11.2007 г.)
2. Федеральный закон от 30 марта 1995 г. № 38-ФЗ «О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ- инфекции)» (с изменениями от 12 августа 1996г., 9 января 1997 г., 7 августа 2000 г., 22 августа 2004 г.)

3. Приказ Минздрава СССР от 10 июня 1985 г. № 770 «О введении в действие отраслевого стандарта ОСТ 42-21-2-85. Стерилизация и дезинфекция изделий медицинского назначения. Методы, средства и режимы»
4. Приказ Минздрава СССР от 12 июля 1989 г. № 408 « О мерах по снижению заболеваемости вирусными гепатитами в стране»
5. Приказ Минздрава РФ от 7 августа 2000 г. № 312 «совершенствовании организационной структуры и деятельности учреждений по профилактике и борьбе со СПИД»
6. Приказ Минздрава РФ от 30 декабря 2002 г. № 412 « Об утверждении временной отчетной формы № 61-ТВ « Сведения о состоянии контингентов больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ- инфекцией»
7. Приказ Минздрава РФ от 7 мая 2003 г. № 193 «О внедрении в практику работы службы крови в Российской Федерации метода карантинизации свежезамороженной плазмы» (с изменениями от 21 февраля 2005 г.)
8. Приказ Минздрава РФ от 16 сентября 2003 г. № 442 « Об утверждении учетных форм для регистрации детей, рожденных ВИЧ-инфицированными материями»
9. Приказ Минздрава РФ от 31 октября 2003 г. № 528 « О создании Национального совета по участию Российской Федерации в Глобальном фонде» (с изменениями от 25 ноября 2003 г.)
10. Приказ Минздрава РФ от 13 ноября 2003 г. № 547 « Об утверждении учетной формы № 263/у –ТВ. Карта персонального учета на больного туберкулёзом, сочетанным с ВИЧ- инфекцией»
11. Приказ Минздрава РФ от 19 декабря 2003 г. № 606 « Об утверждении Инструкции по профилактике передачи ВИЧ- инфекции от матери ребёнку и образца информированного согласия на проведение химиопрофилактики ВИЧ»
12. Приказ Минздрава РФ от 19 января 2004 г. № 9 « Об утверждении временной учетной формы № 613/у « Извещение о случае завершения беременности у ВИЧ- инфицированной женщины»
13. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 1 ноября 2004 г. № 178 «О создании Координационного совета по профилактике передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку в Российской Федерации»
14. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 30 мая 2005 г. № 374 « Об утверждении стандарта медицинской помощи детям, больным ВИЧ- инфекцией»
15. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 30 мая 2005 г. № 375 «Об утверждении стандарта профилактики передачи ВИЧ- инфекции от матери ребенку»

16. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 5 декабря 2005 г. № 757 «О неотложных мерах по организации обеспечения лекарственными препаратами больных ВИЧ- инфекцией»
17. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 17 марта 2006 г. № 166 «Об утверждении Инструкции по заполнению годовой формы федерального государственного статистического наблюдения № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией»
18. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 9 июля 2007 г. № 474 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным болезнью, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)»
19. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 9 июля 2007 г. № 475 « Об утверждении стандарта медицинской помощи больным болезнью, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) (при оказании специализированной помощи)»
20. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 17 сентября 2007 г. № 610 № О мерах по организации оказания паллиативной помощи больным ВИЧ- инфекцией»
21. Постановление Правительства РФ от 4 сентября 1995 г. № 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»
22. Постановление Правительства РФ от 13 октября 1995 г. № 1017 «Об утверждении Правил проведения обязательного медицинского освидетельствования на выявление вируса иммунодефицита человека (ВИЧ- инфекции)» (с изменениями от 1 февраля от 1 февраля 2005)
23. Постановление Правительства РФ от 3 апреля 1996 г. №391 «О порядке предоставления льгот работникам, подвергающимся риску заражения вирусом иммунодефицита человека при исполнении своих служебных обязанностей»
24. Постановление Правительства РФ от 14 февраля 2003 г. № 101»О продолжительности рабочего времени медицинских работников в зависимости от занимаемой ими должности и (или) специальности» (с изменениями от 1 февраля 2005 г.)
25. Постановление Правительства РФ от 2 апреля 2003 г. № 188 «О перечне инфекционных заболеваний, представляющих опасность для окружающих и являющихся основанием для отказа в выдаче либо аннулирования разрешения на временное проживание иностранным гражданам и лицам без гражданства, или вида на жительство, или

- разрешения на работу в Российской Федерации» (с изменениями от 1 февраля 2005 г.)
26. Постановление Правительства РФ от 1 декабря 2004 г. № 715 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих»
 27. Постановление Правительства РФ от 30 декабря 2006 г. № 858 «Об обеспечении в 2007 году за счет средств федерального бюджета учреждений государственной и муниципальной систем здравоохранения диагностическими средствами и антиретровирусными препаратами в целях профилактики, выявления и лечения лиц, инфицированных вирусами иммунодефицита человека и гепатитов В и С, а также оборудованием и расходными материалами для неонатального скрининга»
 28. Постановление Минтруда РФ от 8 августа 1996 г. № 50 «Об утверждении Порядка предоставления сокращенной продолжительности рабочего времени (36 часов в неделю) и ежегодного оплачиваемого отпуска продолжительностью 36 рабочих дней (с учетом ежегодного дополнительного отпуска за работу в опасных для здоровья условиях труда) работникам организаций здравоохранения, осуществляющим диагностику и лечение ВИЧ-инфицированных, а также работникам организаций, работа которых связана с материалами, содержащими вирус иммунодефицита человека»
 29. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 9 сентября 2002 г. № 28 «Об активизации мероприятий, направленных на противодействие распространения ВИЧ-инфекции в Российской Федерации»
 30. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 14 января 2004 г. № 2 «Об активизации мероприятий, направленных на противодействие распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации»
 31. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 25 апреля 2005 г. № 16 «О дополнительных мерах по противодействию распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации»
 32. Постановление Губернатора Челябинской области от 20 сентября 2007 г. № 297 «О создании Координационного совета по вопросам профилактики, диагностики и лечения заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции) в Челябинской области»

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Краткий анализ биологических свойств ВИЧ [Супониций М.В., 2009]

| Свойства | ВИЧ |
|----------|-----|
|----------|-----|

| | |
|--|---|
| Таксономия | Семейство Retroviridae |
| Механизм проникновения в организм человека | Половым, от матери к плоду и через инфицированную кровь |
| Репликация на начальном этапе инфекционного процесса (первичная вирусемия) | Преимущественно в фагоцитирующих клетках (макрофаги, моноциты, дендритные клетки) и Т-хелперах |
| Течение инфекционного процесса | Многокомпонентный нециклический процесс |
| Развитие стерильного иммунитета | Невозможно |
| Т- и В-клеточные ответы | Нарушены |
| Взаимоотношения с фагоцитирующими клетками | Преимущественно симбиотические |
| Основная антигенная детерминанта | Консервативный домен V3 гликопротеина gp120, относится к структурам, связывающимся с рецепторами и на поверхности макрофагов и Т-хелперов, подвержен конформационным изменениям |
| Роль в инфекционном процессе антител к основным антигенным детерминантам | Усиливают инфекционный процесс |
| Роль комплемента в инфекционном процессе | Усиливает инфекционный процесс |
| Наличие в геноме человека подобных структур | До 45 % генома составляют эндогенные ретротранспозоны |

ЛИТЕРАТУРА ОСНОВНАЯ

1. Покровский В.В. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД. Клинические рекомендации /В.В. Покровский//– М., 2010. – 156 с.
2. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика, лечение: руководство / В.В Покровский //– 2-е изд. – М., 2003. – 488с.
3. Покровский В.В.ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение/ В.В.Покровский В.В., Т.Н. Ермак,В.В. Беляева, О.Г.Юрин Под общ. ред. В.В. Покровского // - М.: Гэотар- Медицина, 2003. – С. 488.

4. Покровский В.В. Клиническая диагностика и лечение ВИЧ-инфекции. Практическое руководство/ В.В. Покровский//. - М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. - С. 96.
5. Супоницкий М.В. Эволюционная патология. К вопросу о месте ВИЧ инфекции и ВИЧ/СПИД пандемии среди других инфекционных, эпидемических и пандемических процессов/ М.В. Супоницкий//М-2009. -400 с.
6. Хаитов Р.М. Аллергология и иммунология. Национальное руководство /Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина// – М., 2009. – 656с.
7. Хаитов Р.М. Аллергология. Клинические рекомендации / Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина // . – 2-е изд., испр. и доп. – М., 2009. – 256с.
8. Долгушин, И.И. Иммунопрофилактика инфекционных заболеваний (учебно-методическое пособие для студентов по научной специальности 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология)/И.И. Долгушин, О.А. Гизингер, С.В. Лучинина // Челябинск, 2014. – 112 с.

ЛИТЕРАТУРА ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ

9. Белякова Н.А. Руководство для врачей под редакцией Н.А. Белякова, А.Г. Рахманово «ВИЧ-инфекция», С-пб, 2010 г. – 750 с.
10. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2013 г. Справка/ Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора.-М-6с.
11. Евстигнеев И.В. Лабораторные методы диагностики острой, ранней и текущей ВИЧ-инфекции/ И.В. Евстигнеев// Клиническая иммунология, Аллергология, Инфектология.-2012.-№4.-с.34-40
12. Беляева, В.В. Консультирование при ВИЧ-инфекции/В.В. Беляева, В.В. Покровский, А.В. Кравченко//Министерство здравоохранения Российской Федерации. Пособие для врачей различных специальностей. – М, 2003. – С. 27-46.
13. Кравченко А.В. Применение «усиленных» ингибиторов протеазы ВИЧ – новое направление в антиретровирусной терапии./ А.В. Кравченко // 2 Российская научно-практическая конференция по вопросам ВИЧ-инфекции и парентеральных гепатитов, Суздаль, 1-3 октября 2002. - С. 128-130.
14. Милдван Д. Атлас по ВИЧ-инфекции и СПИДу / Д. Милдван//: пер. с англ. – М., 2010. – 800с.
15. Москвичева М.Г., Радзиховская М.В., Кузюкин Н.Н. «Особенности развития эпидемии ВИЧ-инфекции на территории Челябинской области», / Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы., №5, 2014 г. С. – 11-15.)
16. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых, утвержденные Профильной комиссией

- Минздрава России по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции / Клинические рекомендации//.-М.,-53с.
- 17.Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией/ Национальное научное общество инфекционистов//.- М., 2012-234 с.
 - 18.Bartlett J.G. Medical management of HIV-infection 2003 Edition/ J.G. Bartlett// Johns Hopkins University. - 2003.- p. 429.
 - 19.Bartlett J. The 2002 abbreviated guide to medical management of HIV-infection/ J. 29.Bartlett Johns Hopkins University, 2002. pp. 154.
 - 20.Delta Coordinating Committee. Delta: a randomized double-blind controlled trial comparing combination of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *Lancet* 1996;348:283-91.
 - 21.Eron J. Lopinavir/ritonavir in antiretroviral-naive HIV-infected patients: 5-year follow-up / J. 28.Eron// 43rd ICAAC.- Chicago.- USA.- 2003. p. 844.
 - 22.Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. <http://www.hiatis.org> (accessed 14 July 2003).
 - 23.Hellinger J. A pilot study of Saquinavir-SGC (SQV) and Lopinavir/Ritonavir (LPV/R) twice daily in protease inhibitor (PI)-naive HIV-positive individuals: protease inhibitor concentrations and week 48 results/J. Hellinger. Materials of 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris, France, July 13-16, 2003. - Poster 571.
 - 24.Jonathan Mermin «CDC Recommends New HIV Testing Approach to Diagnose Infection Earlier» 26.06.2014, www.cdc.gov.
 - 25.Johnson M.Roche Viracept (Nelfinavir) 625 mg film-coated tablets: investigation of safety and gastrointestinal tolerability of this new formulation in comparison with 250 mg film-coated tablets (Viracept®) in HIV patients /M. Johnson// 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris, France, July 13-16, 2003. Abstract. pp. 548.
 - 26.Ledergerber B. Clinical progression and virological failure on HAART in HIV-1 patients: a prospective cohort study. /B. Ledergerber// *Lancet* 1999;353:863-8.
 - 27.New CDC Recommendations for HIV Testing in Laboratories: A step-by-step account of the approach» Июнь, 2014, www.cdc.gov.
 - 28.Peeters M. Geographical distribution of HIV-1 group O viruses in Africa/M. Peeters, Gueye S., F.Mboup//*AIDS* 11. -2007 (4): 493–8.
 - 29.Paterson D. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV-infection/ D. Paterson// *Ann. Intern Med.*- 2000; 133:p.21-30.
 - 30.Petersen A. A comparison of long-term antiviral efficacy of BID and TID dosing of viracept in combination with stavudine and lamivudine (542 study) / A. Petersen 7th ECAAT, Lisbon, Portugal, 1999. Abstract. p. 205.

31. Phair J.P. Virologic and immunologic values allowing safe deferral of antiretroviral therapy/ J.P. Phair AIDS.-2002; 16: p.2455-2459.
32. Quick Reference Guide-Laboratory testing for the diagnosis of HIV infection: updated recommendations. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention.jn.-2014.-
<http://www.cdc.gov>.
33. Trottier B. Durability of response of Enfuvirtide through 48 weeks in the TORO trials/ B. Trottier // 43rd ICAAC, Chicago, USA. - 2003.- Abstr.H. -p. 835.
34. WHO. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: Guidelines for Public Health Approach // <http://www.who.int/docstore/hiv/scalin>

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ антиген

АЗТазидотимидин

АТ антитело

ВААРТ высокоактивная антиретровирусная терапия

ВИЧ вирус иммунодефицита человека

ВОЗ всемирная организация здравоохранения

ДНК дезоксирибонуклеиновая кислота

ИФА иммуноферментный анализ

Лф лимфоцит

МЗ РФ министерство здравоохранения Российской Федерации

Мо моноцит

Мф макрофаг

РНК рибонуклеиновая кислота

СПИД синдром приобретённого иммунодефицита

CD кластер дифференцировки

Th т-хелпер

IL интерлейкин

HLA главный комплекс гистосовместимости

Ig иммуноглобулин

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ К ГЛАВАМ 1-9

Эталоны ответов к главе 1

Эталон 1.2), Эталон 2.1) Эталон 3.3) Эталон 4.1) Эталон 5.5)

Эталоны ответов к главе 2

Эталон 1.1), Эталон 2.5) Эталон 3.4) Эталон 4.2) Эталон 5.3).

Эталоны ответов к главе 3

Эталон 1.1), Эталон 2.2), Эталон 3. 4), Эталон 4.2), Эталон 5.3)

Эталоны ответов к главе 4

Эталон 1.5) Эталон 1.2) Эталон 1.2) Эталон 1.4) Эталон 1.3)

Эталоны ответов к главе 5

Эталон 1.1)Эталон 2.2)Эталон 3.3)Эталон 4.2)Эталон 5.3)

Эталоны ответов к главе 6

Эталон 1.1) Эталон 2.2)Эталон 3.3)Эталон 4.3) Эталон 5.5)

Эталоны ответов к главе 7

Эталон 1.1), Эталон 2.2), Эталон 3. 4), Эталон 4.2), Эталон 5.3)

Эталоны ответов к главе 8

Эталон 1.1), Эталон 2.5) Эталон 3.4) Эталон 4.2) Эталон 5.3).

Эталоны ответов к главе 9

Эталон 1.2), Эталон 2.1) Эталон 3.3) Эталон 4.1) Эталон 5.5)