МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН
ФАКУЛТЕТ „МЕДИЦИНА“
ЦЕНТЪР ЗА ДИСТАНЦИОННО ОБУЧЕНИЕ

Лекция №11

HIV, СПИН, опортюнистични инфекции.

Проф. Д-р Цеца Дойчинова

Определение

СПИН е общо заразно заболяване, което започва с нехарактерни оплаквания, увеличени л. възли, намалена телесна маса, периодична диария, след което настъпват тежки увреди на различни органи и системи.

Определение

Заболяването е резултат на срив на имунната система на организма под въздействие на вируса и наслояване на опортюнистични инфекции, довеждащи до гибелта на болния.

До момента общо заразените с ХИВ са около 40 милиона, а само през 2018г са 1,7 милиона

Знаят за ХИВ статуса си 30 милиона

На АРТ са 23 милиона

Починали над 35 милиона

Откриватели на ХИВ са французите Люк Монтание, Франсоаз Бар-Синуси (Монтание и Бар-Синуси получават Нобелова награда за откритието си, през 2008 г.), а американският учен Робърт Гало разработва схемата, по която действа вируса.

ЛЮК МОНТАНИЕ



РОБЕРТ ГАЛО



България – на кръстопът между две епидемии



Източник на данните: AIDS RESEARCH AND HUMAN RETROVIRUSES Volume 24, Number 6, 2008

Заболяемост в ЕС – 5,1‰

в България – 4,4

в Молдова – 22,0

в Латвия – 16,9

в Украйна – 37,0

в Русия – 59,0

В България регистрирани до момента 3244 души

Етиология-общи данни

Ретровируси- семейство РНК

Биват: 1/ инфекциозни- влизат в клетката,
разрушават я, реплицират се и
излизат – бърз процес

2/ онкогенни- влизат в клетката и
я обезсмъртяват- не я разруша-
ват, а тя започва неимоверно да
се дели – тумор → мета

Етиология-общи данни

HIV – на границата между двата вида-

пълна характеристика на онкогенен,

а действа като инфекциозен- влиза

в СД4 и ги разрушава. Това е една

от причините за трудната борба с

HIV.

Етиология-общи данни

Има 3 подсемейства:

1/ Encovirine - всички известни саркомни и левкозни вируси

2/ Lentivirine (бавни- инкубационен период с години) - HIV 1и 2- всички бозайници си имат свой вирус на имунния дефицит: заешки(най-близък до човешкия), котешки, маймунски и др.

3/ Spumavirine – пенещи - неясни

Етиология-общи данни

Защо се наричат ретровируси?

ДНК→РНК →белтък – това е нормалния път за предаване на генетична инфор мация;

При ретро-в състава си има ензим обрат- на транскриптаза- РНК →допълнител- на огледална ДНК →РНК →белтък

Етиология-общи данни

Всички ретровируси имат 3 вида структур

ни гени:

I – gag- кодира p24

II – pol – кодира уникалните ензими- ОТ,

протеаза, интеграза

III – enf – кодира външната обвивка

Между структурните се намират функцио-

налните, които са уникални.

Етиология-общи данни

Функционалните са 6 групи:

I – tat – свързва се с РНК на ХИВ

II – rev- -задължителен за репликацията

III – nef – намалява експресията на СД4

IV – vpr – чрез него се заразяват клетки в покой(характерно за ретровирусите, обикн.се заразяват делящи се клетки)

V – vpu – за освобождаване на вириона

VI – vif – задължителен за репликацията

Етиология

Вирусната частица се нарича **вирион** –

Това е сферична частица с d 100nm.

Обвит е с дебела двуслойна липидна обвивка (добре защитен), върху която са разположени вирусни компоненти – гликопротеини(под формата на габърчета, шпайкове и др).

Основен гликопротеин на обвивката-gp41

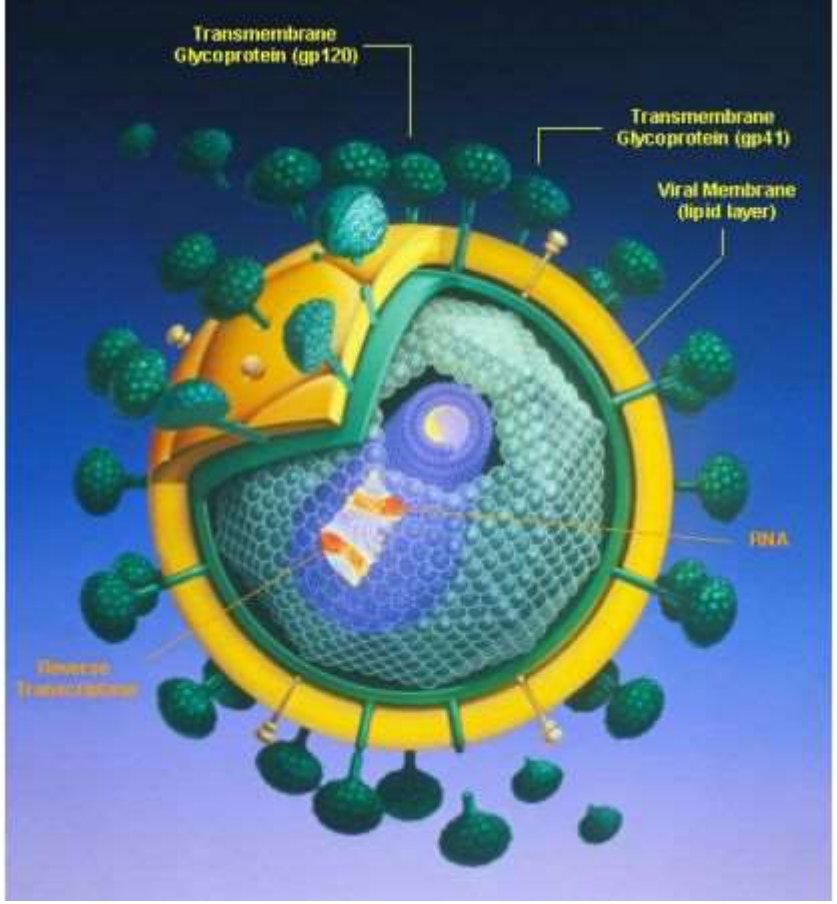
Етиология

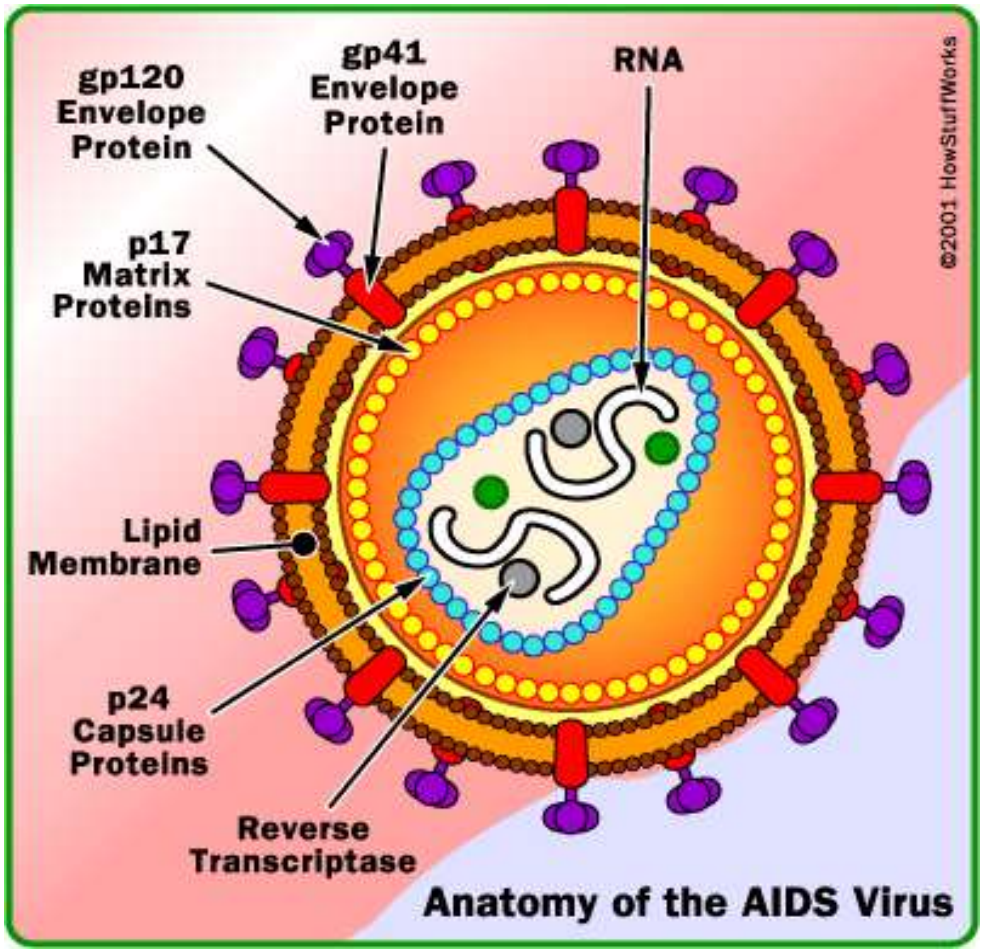
Вътрешна аморфна част – **матрикс**.

Сърцевина – конусообразна, с белтъчна покривка – p24-това е нуклеокапсида на вириона.

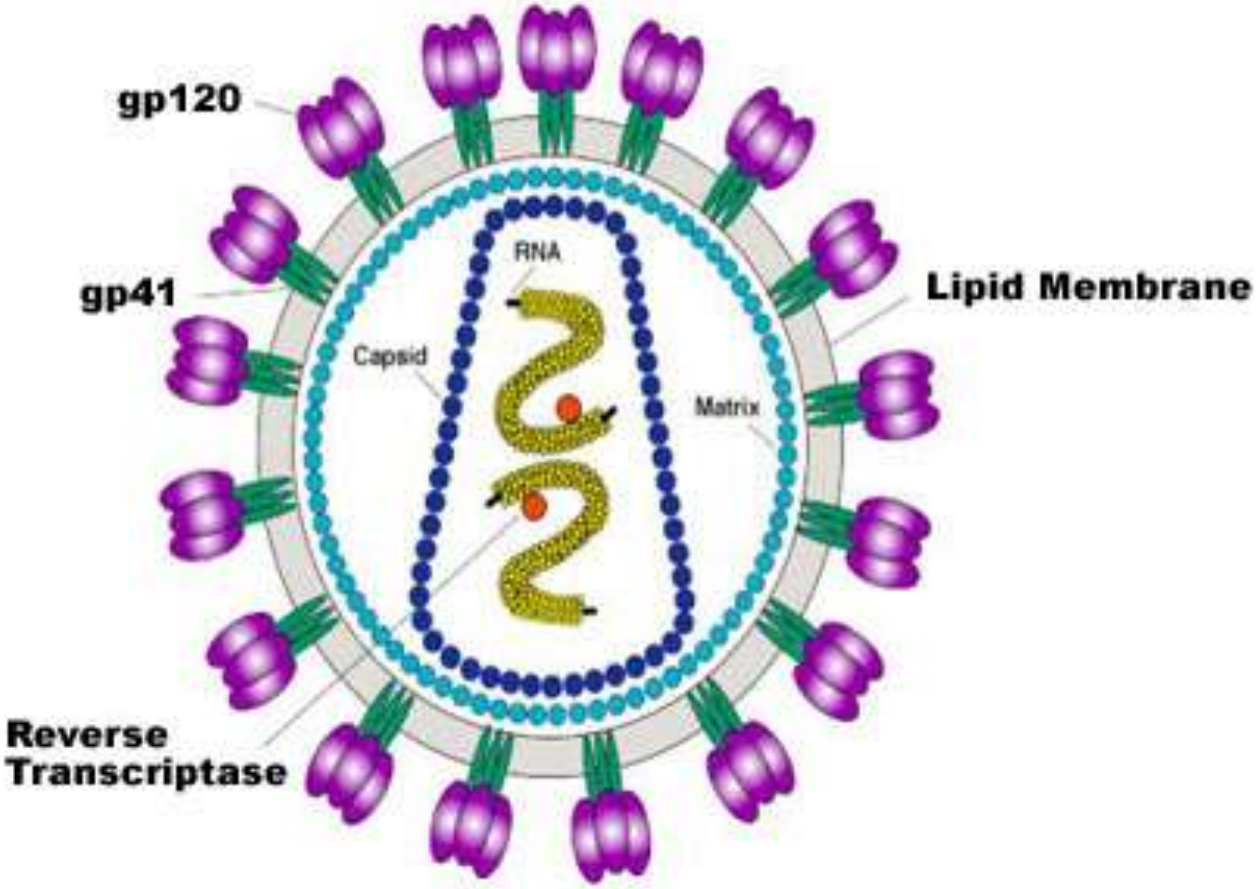
Всички gp и p се кодират от отделни гени

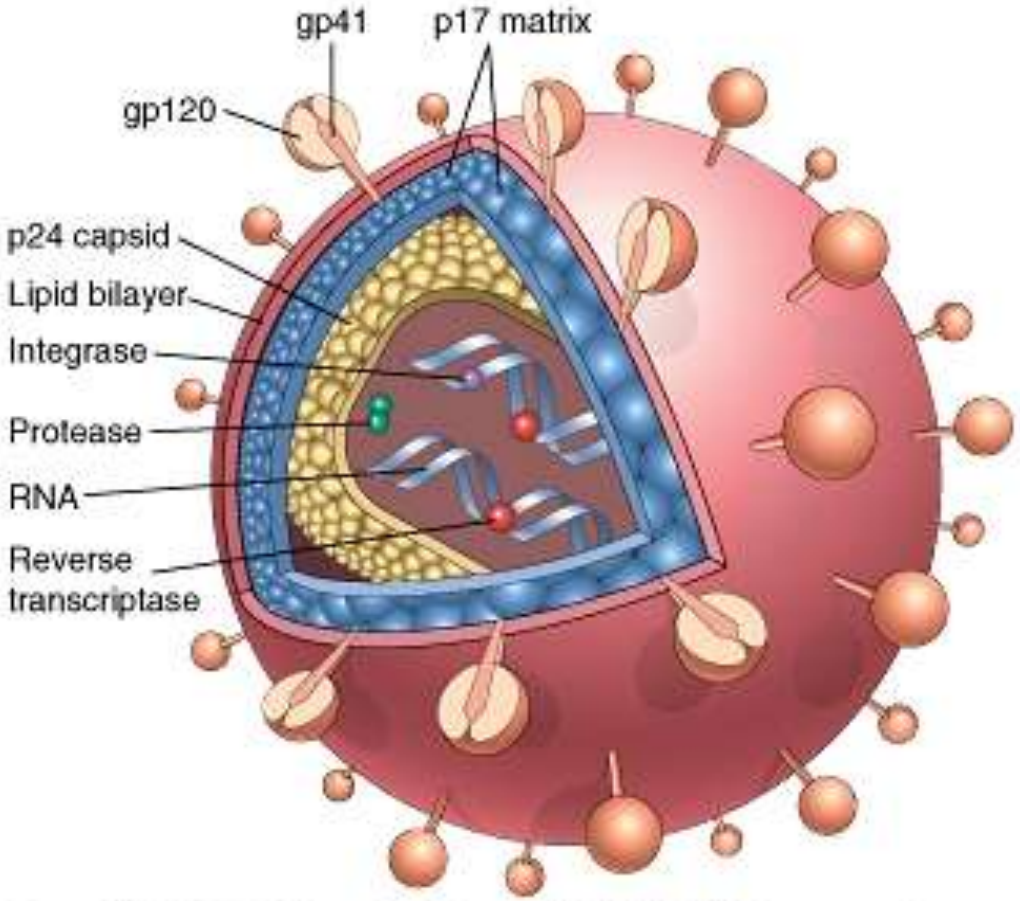
Под p24 се прониква в генетичната структура на вируса


Transmembrane
Glycoprotein (gp120)
Transmembrane
Glycoprotein (gp41)
Viral Membrane
(lipid layer)
RNA


gp120
Envelope
Protein
gp41
Envelope
Protein
RNA
p17
Matrix
Proteins
Lipid
Membrane
p24
Capsule
Proteins
Reverse
Transcriptase
Anatomy of the AIDS Virus
©2001 HowStuffWorks

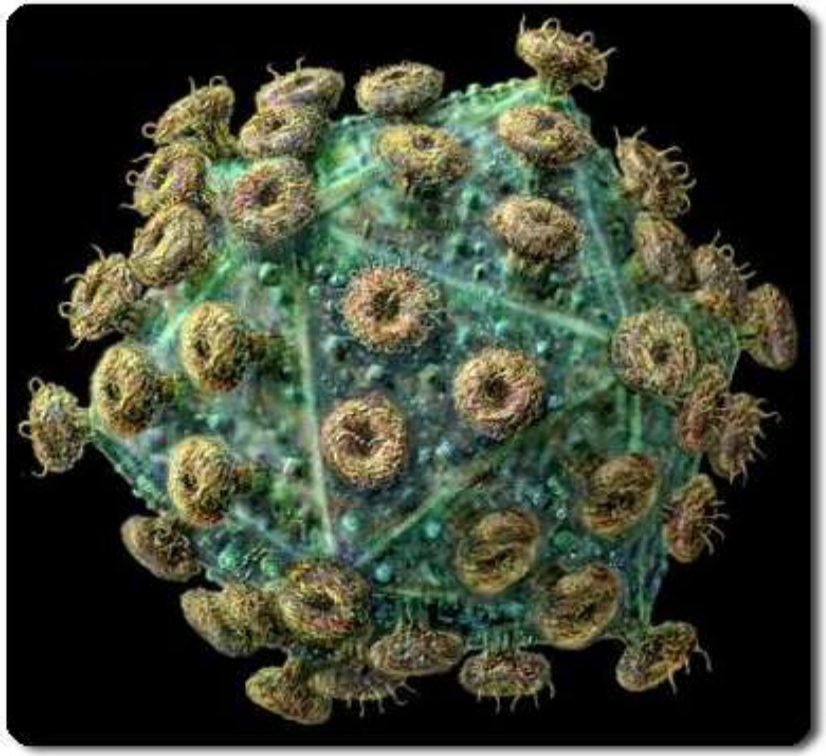
Organization of the HIV-1 Virion





Copyright © 2002, Elsevier Science (USA). All rights reserved.

HIV е крайно неустойчив на външни въздействия – всички дезинфектанти го унищожават. По-устойчив на УВ лъчи и радиация



Патогенеза

Основният рецептор за HIV е CD4 гликопротеин, който може да бъде установен на клетъчната повърхност на 60% от Т лимфоцитите (Tly),

Т клетъчните прекурсори в костния мозък и тимуса, както и върху моноцити (Мо), макрофаги (Мф), еозинофили, дендритни клетки (DC), микроглиални клетки в ЦНС.

Патогенеза

Основно звено в патогенезата на HIV инфекцията е свързването на gp120 към CD4. За осъществяване на цикъла на репликация е необходимо съучастието на допълнителни корецептори: CCR5 и CXCR4. CCR5 е основният корецептор, използван от повечето HIV изолати в ЦНС, докато CXCR4 по-често се използва от изолати в периферията, основно в последните стадии на СПИН.

Патогенеза

CCR5 рецептора се отделя от макрофагите и се задейства пръв.

CCR5 рецептора се експресира върху

макрофаги, моноцити, епителни клетки и е признак на инфекция с малка давност.

CXCR4- друг ензим – признак на разпространение на инфекцията в организма и се експресира върху лимфоцитите

Патогенеза

Вирусът се прилепва към клетката CD4 с габърчетата като ключ към ключалка→ създава се интимна връзка → фузия (сливане)между вирусните съставки и кл.мембрана.

Патогенеза

След фузията вирусното ядро „се съблича” в цитоплазмата на таргетната клетка и освобождава двойно-верижната вирусна РНК и трите ензима- обратна транскриптаза, протеаза и интеграза.

Патогенеза

Следващо звено в патогенезата е превръщането на вирусната РНК в двойно-верижна провирусна ДНК, медиирано от ензима *обратна транскриптаза.*

Патогенеза

Обратна транскриптаза- сбор от 4 ензимни активности и по реда, по който става репликацията те са:

I – РНК зависима ДНК полимераза

II – хибридаза

III – ДНК зависима ДНК полимераза

IV – интеграза

Патогенеза

Активацията на инфектираните клетки от антигенни или имунни стимули индуцира транскрипция ДНК→РНК с формиране на нови вириони. Започва транскрипция на вирусни протеини и формиране на нови вирусни частици.

Патогенеза

Върху едноверижната РНК въздейства

ензима обратна транскриптаза(ОТ)→

цялата информация се преписва и се

образува I огледална ДНК

Чрез РНК зависима ДНК полимераза две-

те- РНК и ДНК се свързват.

Патогенеза

Намесва се нов ензим - РНК хибрид →

разделя РНК и ДНК и се образува II вери-

га ДНК с помощта на ДНК зависима ДНК

полимераза.

Патогенеза

РНК зависима ДНК полимераза – това е същинската обратна транскриптаза и е уникална.

ДНК зависима ДНК полимераза е универсална, затова трябва да се блокира действието на РНК зависима ДНК полимераза без да се увреди клетката, но да се спре размножаването на вируса.

Патогенеза

Тази структура на двойноверижната ДНК

се нарича ДНК провирус, който се свърз-

ва с ДНК на хромозомите на което и да било място ⟶ доживотна интеграция с клетката.Това свързване се осъществява с ензима **интеграза**, който е уникален и няма аналог.

Друг уникален ензим е **протеаза**-разруша-

ва макромолекулните комплекси

Патогенеза

Вирусната протеаза осигурява съзряване на вирусните частици като води до разделяне на вирусните протеини на функционално активни субединици, необходими за формиране на вирусния капсид. След съзряване вирусът напуска клетката, готов да инфектира нови клетки.

Патогенеза

След началната инфекция на Мо, Мф и DC, HIV се разпространява по лимфо-хематогенен път към герминативните центрове на лимфните възли. В лимфните тъкани честотата на инфектираните CD4+ клетки е 10 пъти по-висока отколкото в периферната кръв. Мо, Мф, микроглиални клетки и CD4 Т клетки, които съдържат провирусната ДНК са важен дълготраен клетъчен резервоар на HIV.

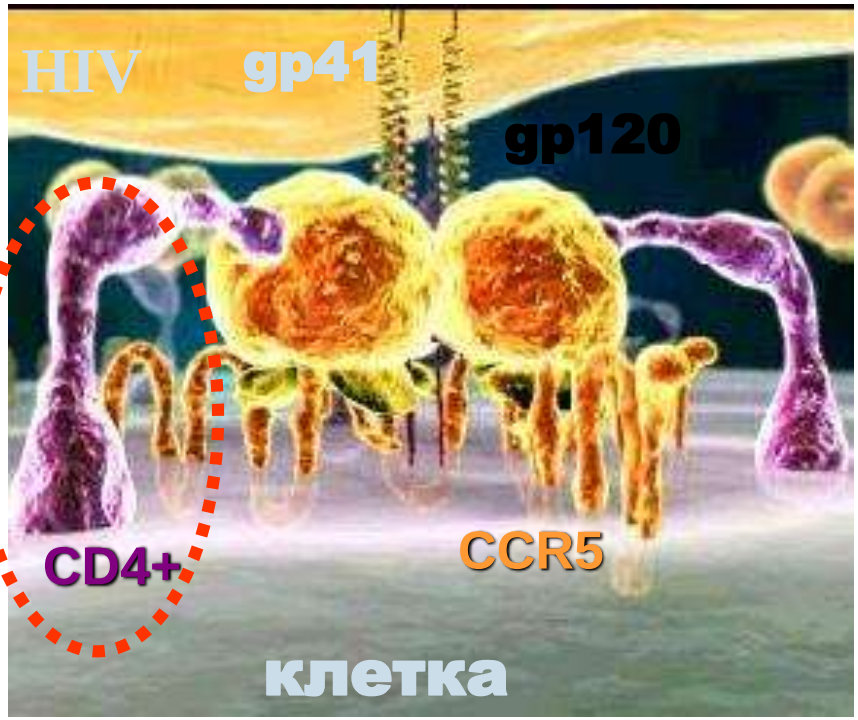
Патогенеза

Съществено в патогенезата на HIV инфекцията е прогресиращият имунодефицит, в резултат на намалени CD4Tly. Преминаването от състояние HIV+ към заболяването СПИН е при брой на CD4Tly ≤ 200/мл, повишаване на вирусния товар и поява на опортюнистични инфекции.

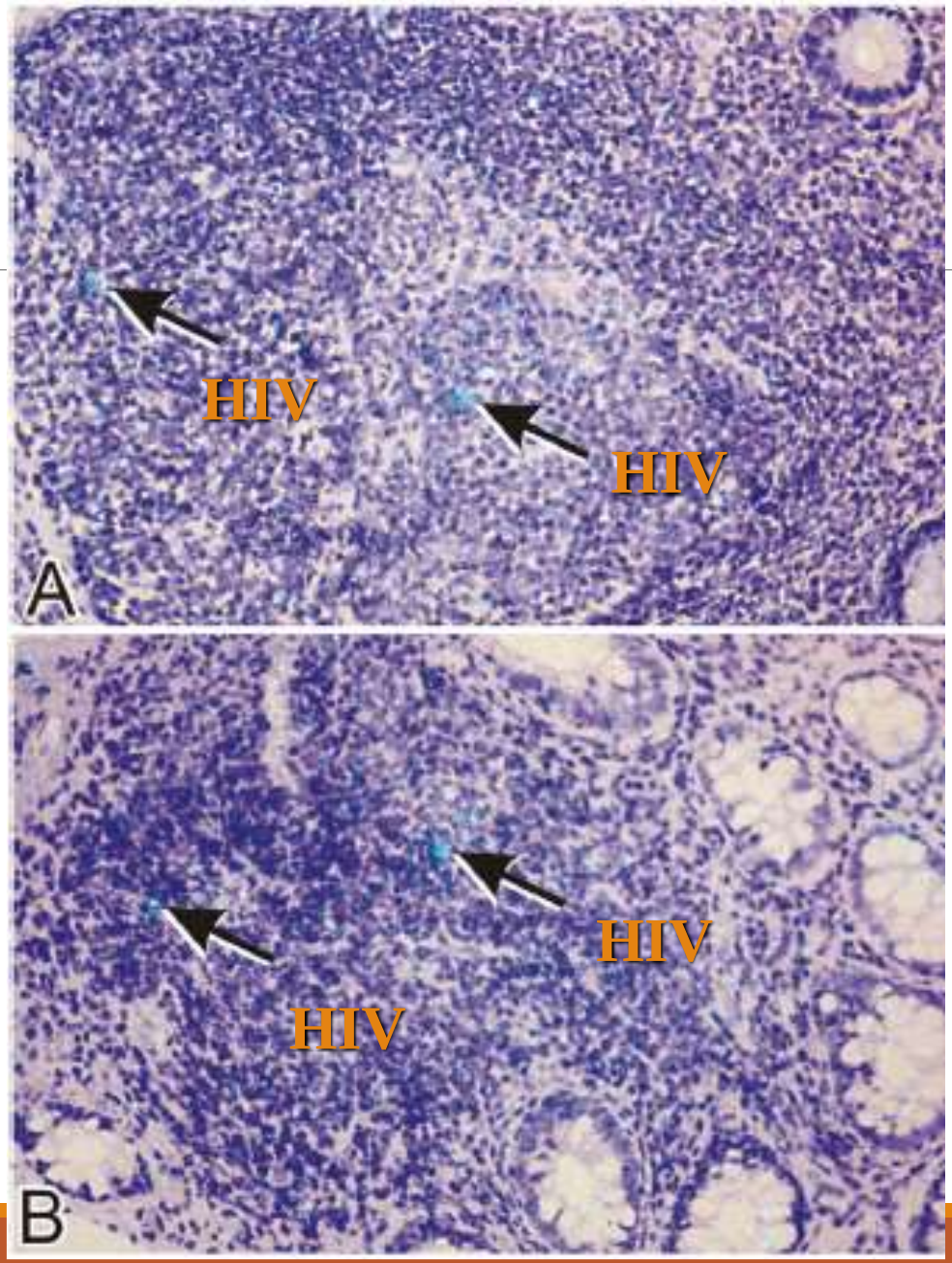
Патогенеза

HIV инфекцията има хронично протичане и дълъг латентен период на фона на персистираща вирусна репликация и засягане на нервната система.

HIV селективно атакува клетки, к притежават CD4 рецептор



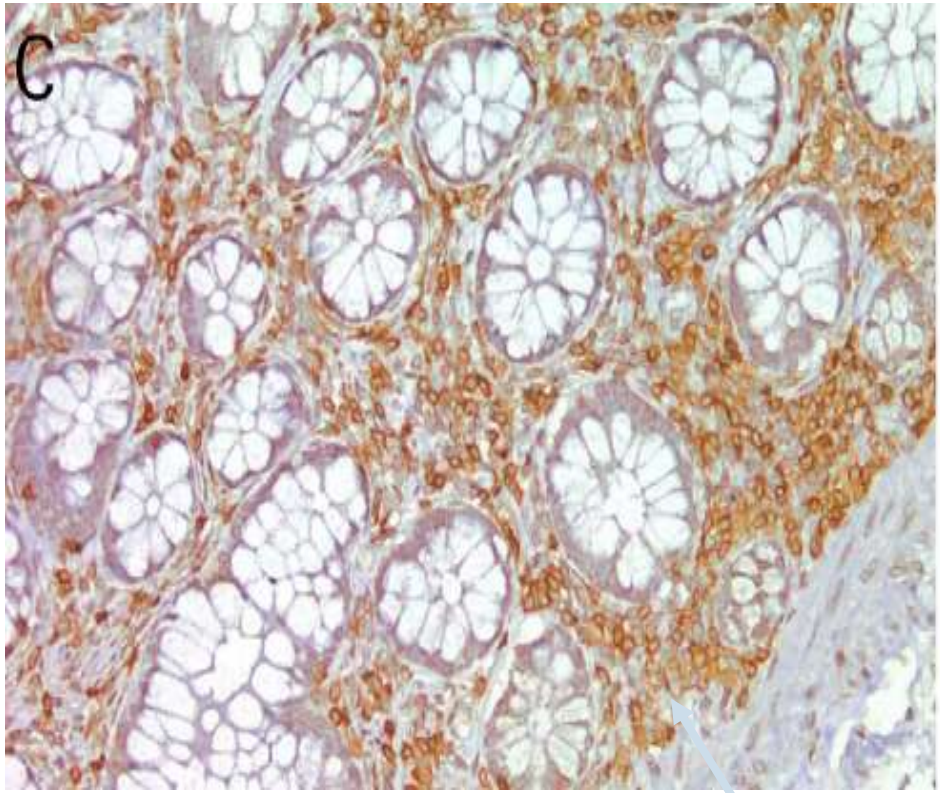




Инфектират се 60% от CD4+ Т клетките

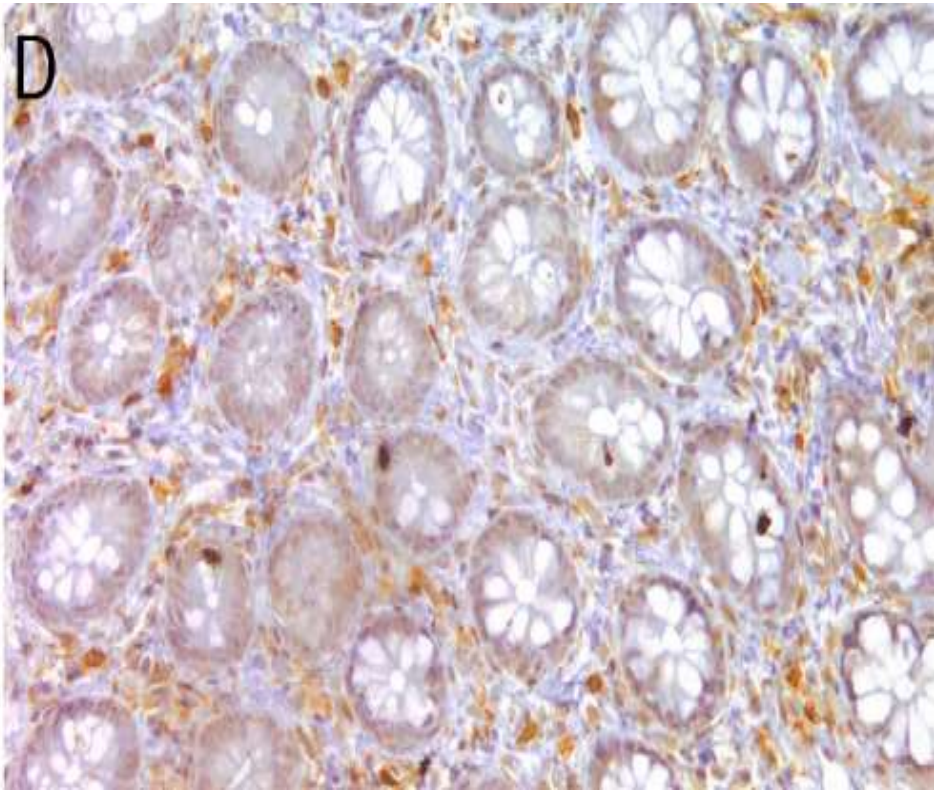
Интестинална мукоза

HIV-



CD4+CCR5+

HIV+



Разрушават се 80% от паметовитеТ клетки

Обобщено

Увреждането на имунната система от HIV се определя от неговия **първичен лимфотропизъм** – локализиране на вируса във фоликулните дендритни клетки в герминативните центрове на лимфните възли. Те се превръщат в депо на вируса.

В около 60% от заразените е налице и **първичен невротропизъм** на HIV.

В около 10% от заразените вирусът атакува директно някои органни клетки, притежаващи CD4 рецептор. Така се стига до **първичен органотропизъм** – HIV обусловена хепатопатия, кардиопатия, нефропатия, ентеропатия и др

Клинична картина

Фази на инфекцията

I стадий – първична инфекция – неспеци-фичен инфекциозен синдром – t, обща отпадналост, ставни и мускулни болки, mononucleosis like syndrom, лимфоноду-лопатия, еритемо-макуло-папулозен обрив, хепатомегалия; по-рядко – болки в корема с диария, конюнктивит и др.

Прозоречен период при HIV ~ 20 дни

Треска (96%)

Лимфаденопатия (74%)

Фарингит (70%)

Обрив (70%) – еритематозен, макулопапулозен с лезии по лицето и тялото, понякога по крайниците; кожно-лигавични разязвявания по устата, хранопровода, гениталиите.

Мускулни или ставни болки (54%)

Диария (32%)

Главоболие (32%)

Гадене и повръщане (27%)

Хепатоспленомегалия (14%)

Загуба на телесно тегло (13%)

Орална кандидоза (13%)

Неврологични симптоми (12%) – менингоенцефалит или асептичен менингит; периферна невропатия или радикулопатия; фациална

Клинична картина

Този стадий се явява на 2-4 седмица след заразяването и изчезва от само себе си.

Изследвания: ELISA /-/; СД4↓; вирусен товар много висок; /+/ HIV p24 антиген;

ПКК – наподобява инф. мононуклеоза

Клинична картина

II стадий – клинично-асимптомна фаза –

HIV заразените са клинично здрави,

без каквито и да било субективни оплаквания, без клинични прояви.

Вирусът бързо се ориентира към л.възли,

тонзили, ч.дроб, слезка, мозък, макрофа-

ги – търси депа.

Клинична картина

Изследвания: СД4+Т клетките ↓под рефе-
рентната стойност от 500/мм^3, ↑вир.
товар / ↑ плазмена виремия/, ELISA /+/
след 30-я ден, HIV p24/+/.
Основна движеща сила в заразения орга-
низъм – вирусната репликация
Горивен материал – СД4+Т клетките(мо-
дел на кухненската мивка).

Клинична картина

- Време на живот на 1 заразена клетка – 2,2 дни
- Средна преживяемост на 1 вирион в кръвта – 0,3 дни
- Тотална продукция на HIV – минимум $10,3x10^9$вириона
- Полуживот на вируса - ~ 6 часа
- Интрацелуларна фаза 0,9 дни

Клинична картина

III стадий – клинично изявена фаза – започва когато СД4 започнат да се изчерпват.

Опортюнистични инфекции:кандидоза, пневмоцистна пневмония, херпес зостер, цитомегална ретинопатия, сарком на Капоши, карциноми, серозен менингит, енцефалопатия, полиневропатия, миело патия, ранна деменция

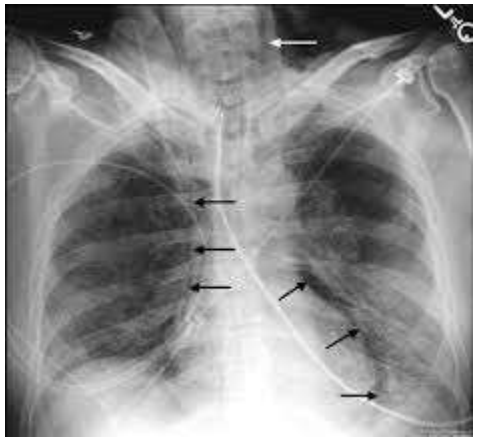
Клинична картина

Изследвания:

- висок вирусен товар
- ↓ до липсващи СД4
- блотът става /-/ - вече няма Ab







Клинична картина

IV стадий – крайна фаза на HIV – СПИН

Общи (конституционални) прояви:

- фебрилитет преди обед без втрисане
- обилни изпотявания предимно нощем
- изразена адинамия до прострация
- изразена анорексия до кахексия
- генерализирана лимфонодулопатия
- хепатомегалия

Клинична картина

- персистиращ диариен синдром
- миалгии и артралгии
- едно-или двустранен паротит
- “букет “от различни опортюнистични ин-

  фекции

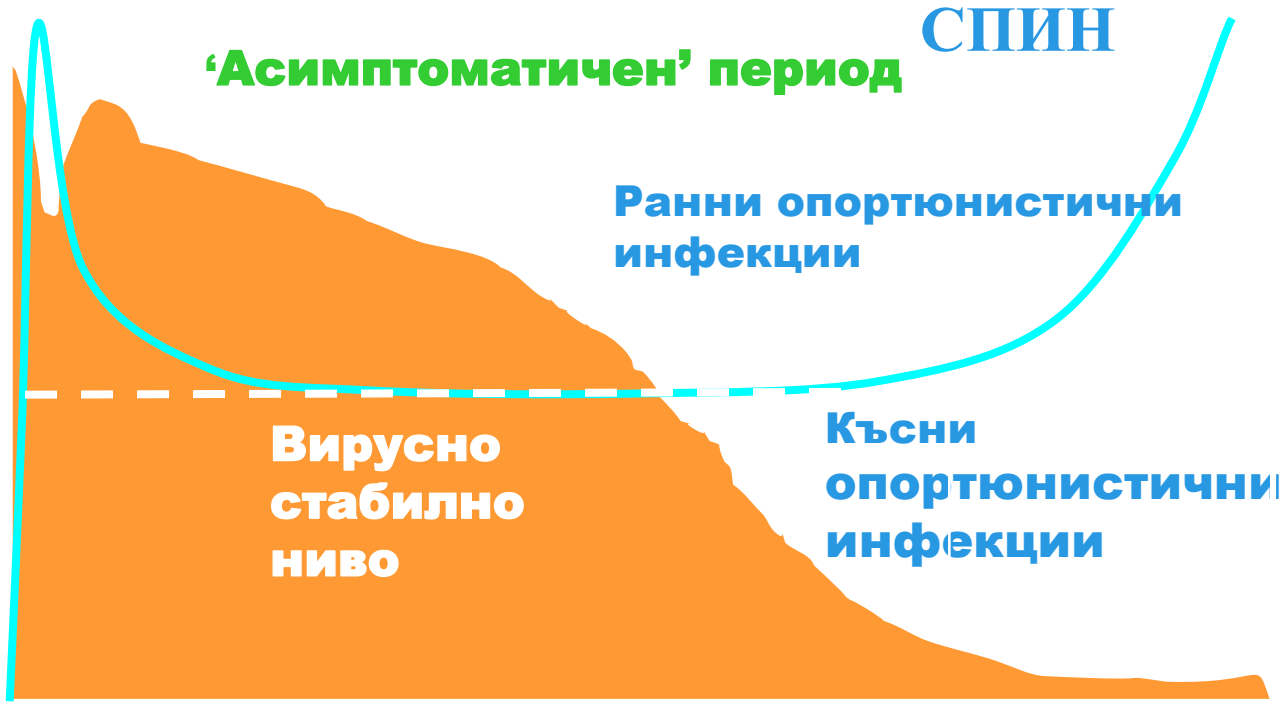
Установено: 7 мес най-къс, 20 години най-

дълъг интервал за навлизане в стадий

СПИН

Клинично протичане ХИВ/СПИН

Остра сероконверсия;
първична HIV инфекция

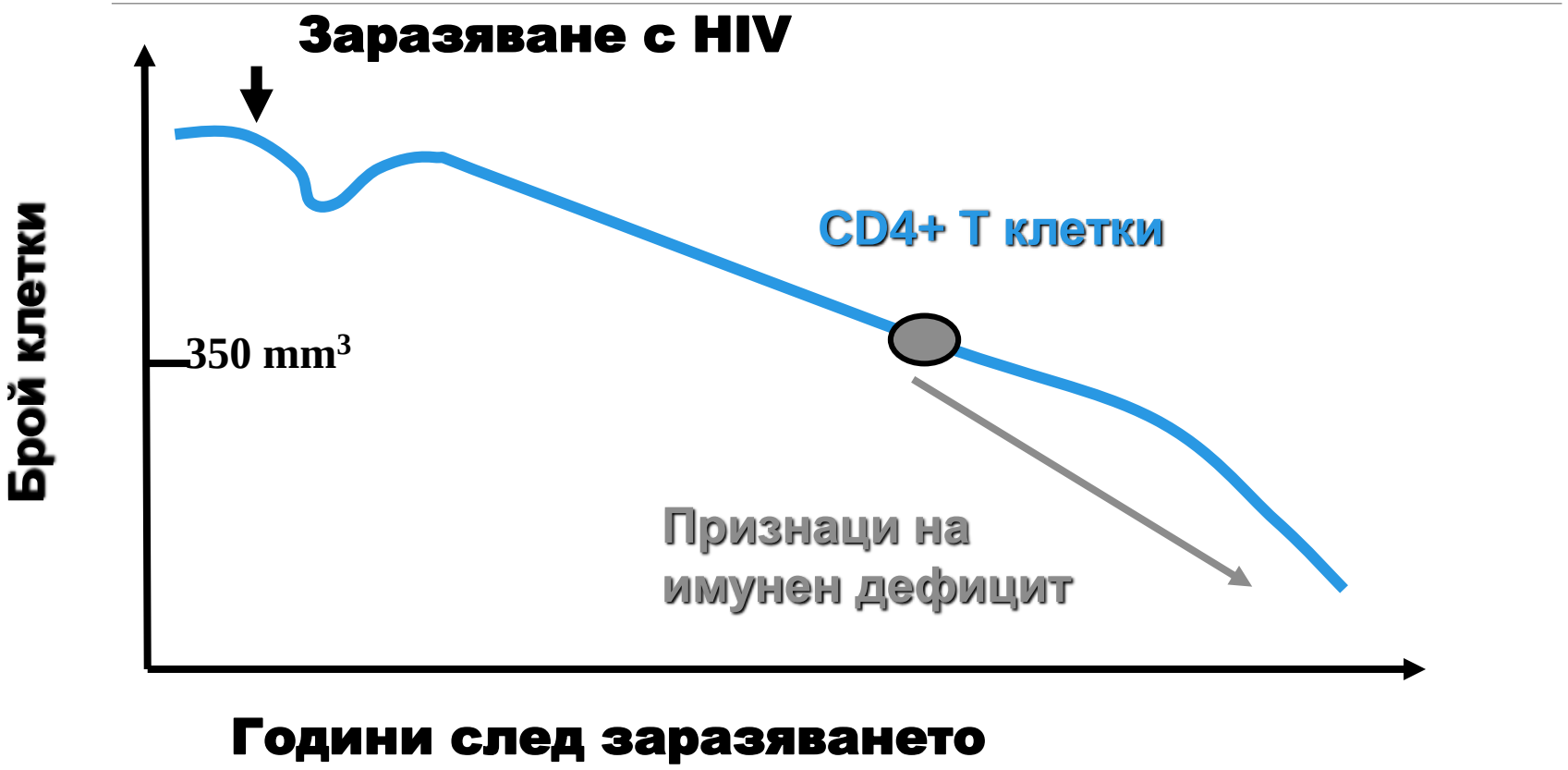


HIV инфекции

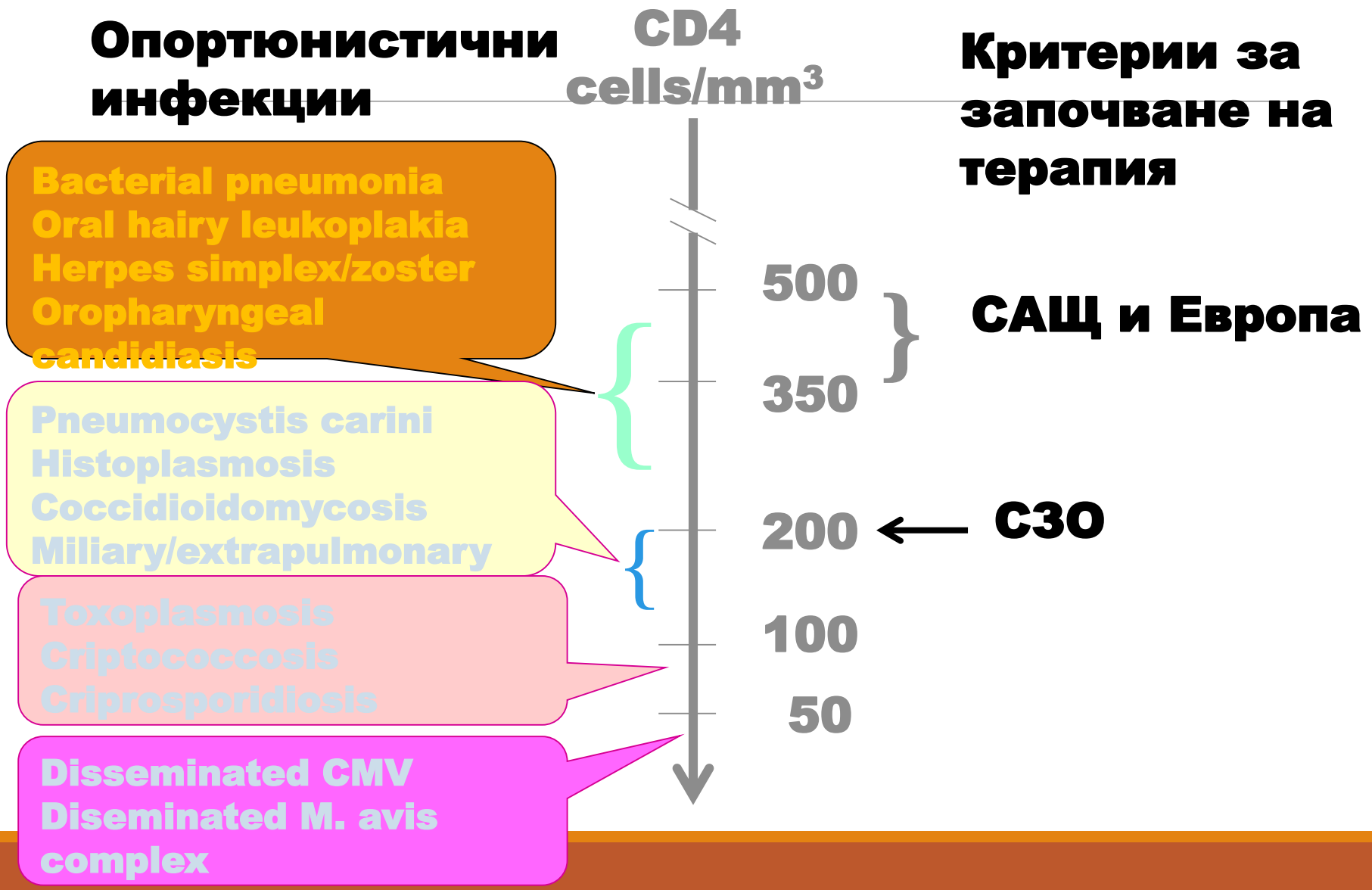
СПИН

смърт

ПРОГРЕСИВНОТО НАМАЛЯВАНЕ НА CD4+ Т-КЛЕТКИ Е ОСНОВНА ЧЕРТА НА ИНФЕКЦИЯТА С HIV



Броят на CD4 са индикатор за имунния дефицит



Епидемиология

Три основни механизма за предаване на HIV инфекцията:

1 - Полов – при хомо- и хетеросексуални полови контакти

2 - Кръвен – чрез преливане на кръв или кръвни продукти; чрез манипулации (медицински и немедицински – наркомания с контаминирани инструменти);

Епидемиология

чрез други манипулации (татуировки, пиърсинг, акупунктура, лазерна терапия, офталмологични и стоматологични процедури, козметични – маникюр и педикюр, с бръснарски инструмени и др. подобни действия); професионално заразяване на медицински работници.

Епидемиология

3 - Вертикален – заразяване на новороденото от майка, заразена с HIV или болна от СПИН. Рискът от този механизъм е до 15-20%, при лекувани бременни – до 2%.

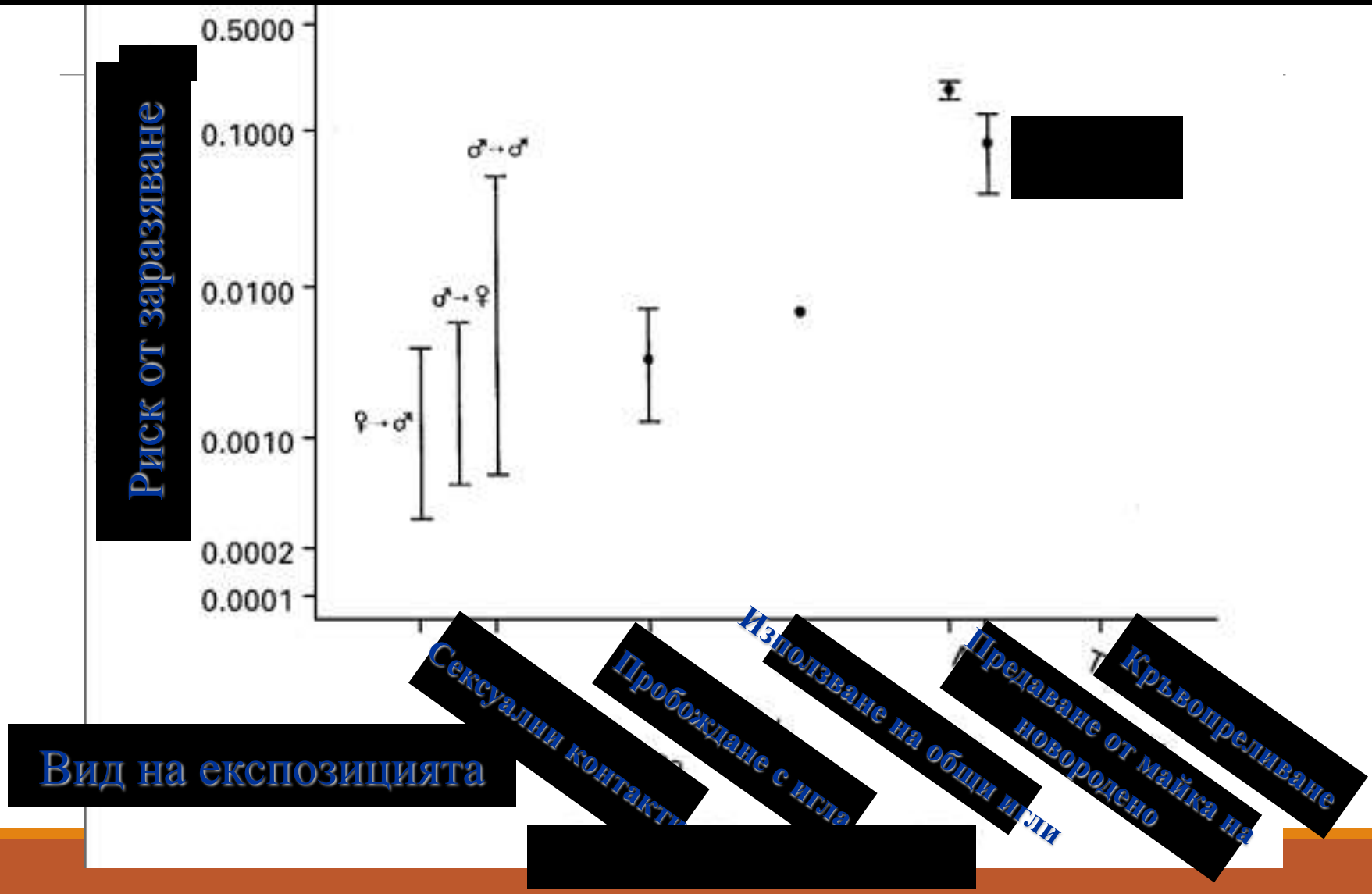
РИСК ОТ ОТ ЗАРАЗЯВЯНЕ С ХИВ

Източник на инфекция – човек – носител на HIV или болен от СПИН.

Заразеният започва да отделя вируса в интервала от 10-я до 100-я ден от заразяването си.

HIV се намира във висока концентрация в половите течности – сперма и вагинален секрет, както и в кръвта. В същата висока концентрация е и в ликвора, но само при болни с неврологични прояви. В по-ниска концентрация се намира в слюнката, сълзите, бронхиалния и ушния секрет, кърмата, потта, като все още не е решен еднозначно въпросът за епидемиологичното значение на тези течности.

Относителен риск за заразяване с ХИВ



КРЪВЕН ПЪТ НА ЗАРАЗЯВАНЕ С HIV

Концентрация на вирусите в кръвта

	HBV	HCV	HIV
Концентрация в кръвта (Частици на mL)	10^8 -10^9	10^2 - 10^3	10^1 - 10^4
Инфекциозни доза в игла G22: 1 -3 мкл	100 - 300	???	0,3 - 1

Риск за заразяване на медицинския персонал

Вид на експозицията	HBV	HCV	HIV
Перкутанна	18% (6% - 30%)	1.8% (0% - 7%)	0.3% (0% - 0.9%)
Мукозни мембрани (Очи, нос, уста)	неизвестно	— *	0.1%
Неинтактна кожа	неизвестно	— *	<0.1%
Концентрация в кръвта (вируси/мл)	10^8 до 10^9	10^2 до 10^3	100 до 10^4

Относителен риск за заразяване с ХИВ по сексуален път

Сексуален акт	Рисков фактор	Относителен риск
Орален секс	Проникващ	1
	Приемащ	2
Вагинален секс	Проникващ	10
	Приемащ	20
Анален секс	Проникващ	13
	Приемащ	100
Използване на презервативи	Да	1
	Не	20

Рисково поведение и рискови ситуации

Необезопасени сексуални контакти

Сексуален контакт с рискови индивиди

Многобройни сексуални контакти или партньори използващи наркотици

Използване на наркотици

Използване на общи игли

Алкохолна зависимост

Използване на крек или кокаин, дори и без инжектиране

Бездомност

Експозиция на човешка кръв или телесни течности и тъкани

Деца родени от заразени майки

Преливане на кръв/кръвни продукти и трансплантация на органи

Полово предавани болести

В България

Към месец юни 2019г по данни на Националната референтна лаборатория те са 3160 човека. Смята се, че това не е реалният брой на ХИВ позитивните, а около 70% от тези, които са инфектирани. Те обаче не знаят това, защото не са се изследвали.

ХИВ и бременност

До момента 3,2 млн. деца са заразени с HIV, от които 91% в Африка, 6% в Азия и 3% в останалия свят.

От 1986г до момента 148 деца в България са родени от HIV/+/ майки като 38,4% от майките са от София.

От родените деца 17,6% са HIV/-/.

ХИВ и бременност

Трябва ли жената да прекъсне бременността си, ако открие че е ХИВ-позитивна?

Не е задължително. Трябва да говори за това с лекаря си. Лечението с антиретровирусни лекарства може да намали шанса за предаване на ХИВ вируса на бебето. При вирусен товар под 50 копия/мл този риск е под 1%.

ХИВ и бременност

Как може ХИВ-вирусът да се предаде на бебето по време на раждането?
Ако жената е носител на ХИВ вируса, бебето й може да се зарази по няколко начина:

по време на бременността(25-40%)

по време на раждането(60-70%)

по време на кърменето(10-15%)

ХИВ и бременност

Има по-малък шанс от предаване на ХИВ-вируса, ако раждането е с Цезарово сечение.

ХИВ и бременност

- При бременни с клинични прояви на СПИН може да настъпи интраутеринна смърт, преждевременно раждане и летален изход за новороденото;
- При серопозитивни – възпалена плацентарна мембрана, по-висок риск от преждевременно раждане.

ХИВ и бременност

Новородените с предадена HIV-инфекция се раждат с ниска телесна маса, изразен анемичен синдром, лимфополиадения, хепатоспленомегалия и почти в 100% загиват до 1 г. от вторични бактериални или опортюнистични инфекции.

ХИВ и бременност

- Чести – вродените малформации – хидро- или микроцефалия – т.е. децата са нежизнеспособни
- **Прекъсването на бременността** повлиява **неблагоприятно** заболяването
- **Прогнозата е лоша както за бременната, така и за плода и новороденото**

ХИВ и бременност

Как се разбира дали бебето е заразено с ХИВ? По време на бременността антителата на майката се предават на нейното бебе. Затова тестовете на всички бебета на ХИВ позитивни майки ще дадат положителен резултат в началото. Няма значение дали са инфектирани. Бебетата задържат антителата на майките си, докато започнат да изграждат свои. **Това се случва във възрастта между шестия и осемнайстия месец.**

ХИВ и бременност

Най-късно до 72-я час след раждането (по-добре до 6-12-я час) трябва да се започне терапия.

Детето се проследява до 18-я месец след раждането и при задържане на /+/ резултат за VL се приема, че е инфектирано.

Диагностика

Бързи тестове

ELISA

Имуноблот

ТЕСТОВЕ ЗА МОНИТОРИНГ НА ХИВ-СЕРОПОЗИТИВНИ ЛИЦА И ЕФЕКТА ОТ АНТИРЕТРОВИРУСНАТА ТЕРАПИЯ

Вирусологичният мониторинг на HAART се осъществява чрез

проследяване във времето на

1.вирусния товар - ВТ (viral load- VL)

2. резистентност на вируса към ARV

Диагностика

ОТРИЦАТЕЛНИ РЕЗУЛТАТИ ОТ ТЕСТА ЗА HIV

ОТРИЦАТЕЛНИЯТ РЕЗУЛТАТ ПОКАЗВА ОТСЪСТВИЕ НА HIVИНФЕКЦИЯ.

ПОРАДИ ВИСОКАТА ОТРИЦАТЕЛНА ПРОГНОСТИЧНА СТОЙНОСТ

НА ТЕСТОВЕТЕ, СЛЕД ОТРИЦАТЕЛЕН РЕЗУЛТАТ ОТ ТЕСТА

НЕ СЕ НАЛАГА НОВО ИЗСЛЕДВАНЕ. ВАЛИДНО Е ЗА ЛИЦА,

КОИТО СА ОТ РАЙОНИ С НИСКА ЧЕСТОТА НА HIV ИНФЕКЦИЯТА

И НЕ СА БИЛИ В РИСК ЗА ЗАРАЗЯВАНЕ ПРЕЗ ПОСЛЕДНИТЕ 3 МЕСЕЦА

ПРИ ЛИЦА С ОТРИЦАТЕЛНИ РЕЗУЛТАТИ ЗА ХИВ,

НО ИМАЛИ **НАСКОРО УСТАНОВЕН**

НЕОБЕЗОПАСЕН КОНТАКТ С НЕПОЗНАТ ИЛИ ХИВ

СЕРОПОЗИТИВЕН ПАРТНЬОР СЕ ПРЕПОРЪЧВА НОВО

Диагностика

НЕОПРЕДЕЛЕНИ РЕЗУЛТАТИ ОТ ТЕСТА ЗА HIV

НЕОПРЕДЕЛЕН РЕЗУЛТАТ СЕ ОТЧИТА САМО В WESTERN BLOT

КОГАТО РЕЗУЛТАТЪТ НЕ ОТГОВАРЯ НА КРИТЕРИИТЕ ЗА ПОЛОЖИТЕЛЕН

ИЛИ ОТРИЦАТЕЛЕН (СЗО, CDC, FDA)

НЕОПРЕДЕЛЕНИ РЕЗУЛТАТИ СЕ ДЪЛЖАТ НА:

КРЪСТОСАНИ РЕАКЦИИ, КОНТАМИНАЦИЯ НА ПРОБАТА при

ЛАБОРАТОРНА ГРЕШКА И **ПРИ СЕРОКОНВЕРТОРИ**

ПРИ ПАЦИЕНТИ С НЕОПРЕДЕЛЕН РЕЗУЛТАТ ОТ WESTERN BLOT,

СЕ НАЛАГА **ПОВТОРНО ИЗСЛЕДВАНЕ СЛЕД 1 МЕСЕЦ ИЛИ ПО-КЪСНО**

Лечение

Нормални стойности:

- СД4 – 800-1400/мм^3
- СД8 – 780-1100/мм^3
- СД4/СД8 – 1,0-1,5

HAART се започва веднага при потвърждаване на диагнозата

Лечение

4 групи антиретровирусни сдредства:

I – инхибитори на ОТ

1/ нуклеозидни

2/ ненуклеозидни

3/ нуклеотидни

II – протеазни инхибитори

III – инхибитори на навлизане на вируса

IV – втора линия инхибитори-при развиване на резистентност

Лечение

Ефект от терапията – след 12-16 седм

Успешна терапия – когато след 12-16

седмици вир. товар е спаднал с 1,5-2

логаритма, а СД4 е над нивото преди лечението

Вирусологичните параметри и резистен

тност се проследяват на 3-4 месеца

Засега вирусът остава през целия живот на пациента в т.нар. депа, където медикаментите не могат да достигнат. Най-вече в лимфните възли, в асоциираната с червата лимфна тъкан – тя е най-тежко поразена, и в нервната система. Вирусът е еволюирал така, че да се крие там, където не може да бъде достигнат, и успява да се изплъзне от имунната система. Така остава в латентно състояние. Когато по някаква причина имунната система допълнително отслабва, той започва отново да се размножава.

Лечение

При новородени он HIV/+/ майки антитела та от майката се задържат 18 месеца и дотогава и ELISA и Blot при бебето ще бъдат /+/. След 18 месеца трябва да се извърши качествана PCR/за вир.товар/, за да се докаже заболяване и при детето.

Прозоречен период при HIV ~ 20 дни