

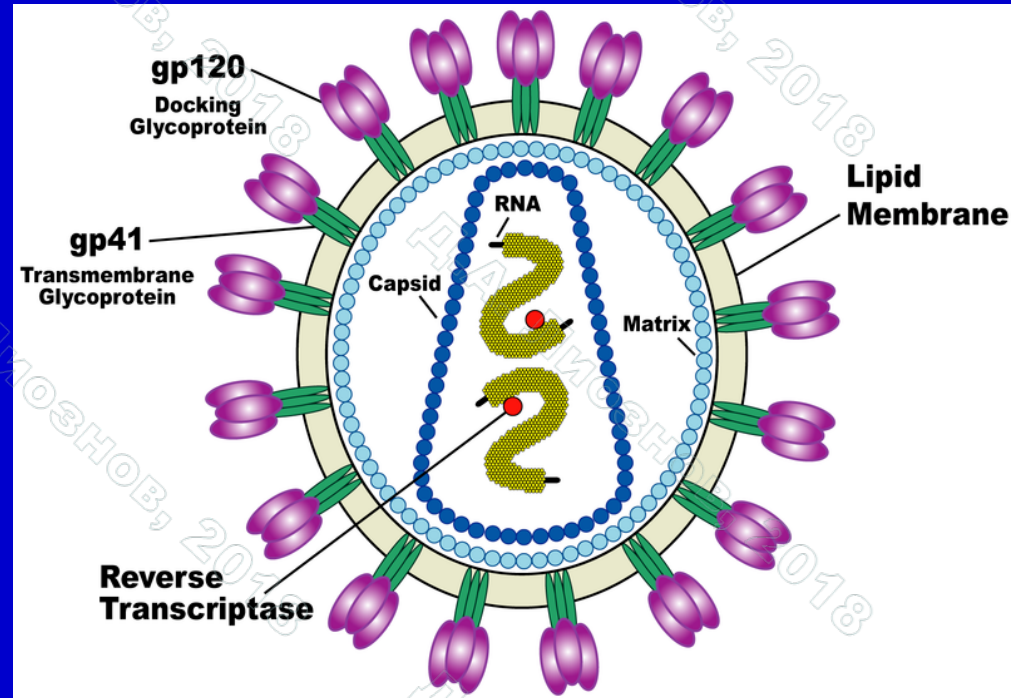


ВИЧ-инфекция: клинические проявления, принципы диагностики и терапии

Д.А. Лиознов
Зав. кафедрой
инфекционных болезней и эпидемиологии
ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

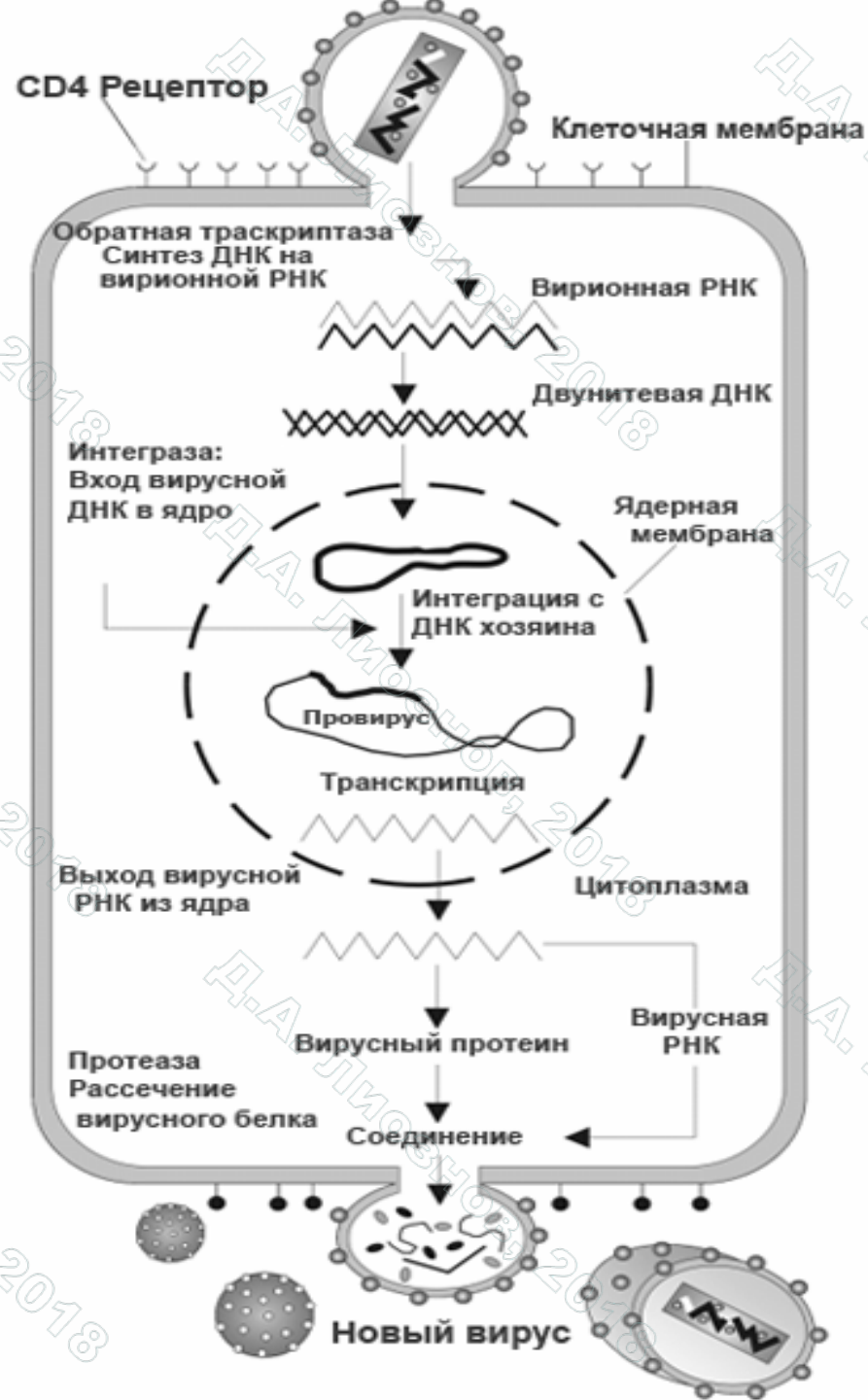
- Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека, — неуклонно прогрессирующее заболевание, основными проявлениями которого являются инфекционные болезни, опухоли и иммунопатологические процессы.
- Оппортунистические инфекции — основная причина смерти больных ВИЧ-инфекцией.

- Оболочка вируса — двухслойная липидная мембрана со встроенными гликопротеиновыми комплексами (n=72):
 - gp41 — трансмембранный гликопротеин
 - gp120 — поверхностный гликопротеин
- Нуклеокапсид:
 - матричный протеин p17
 - белок-капсида p24
 - две нити вирионной РНК
 - энзимы:
 - обратная транскриптаза
 - интеграна
 - протеаза



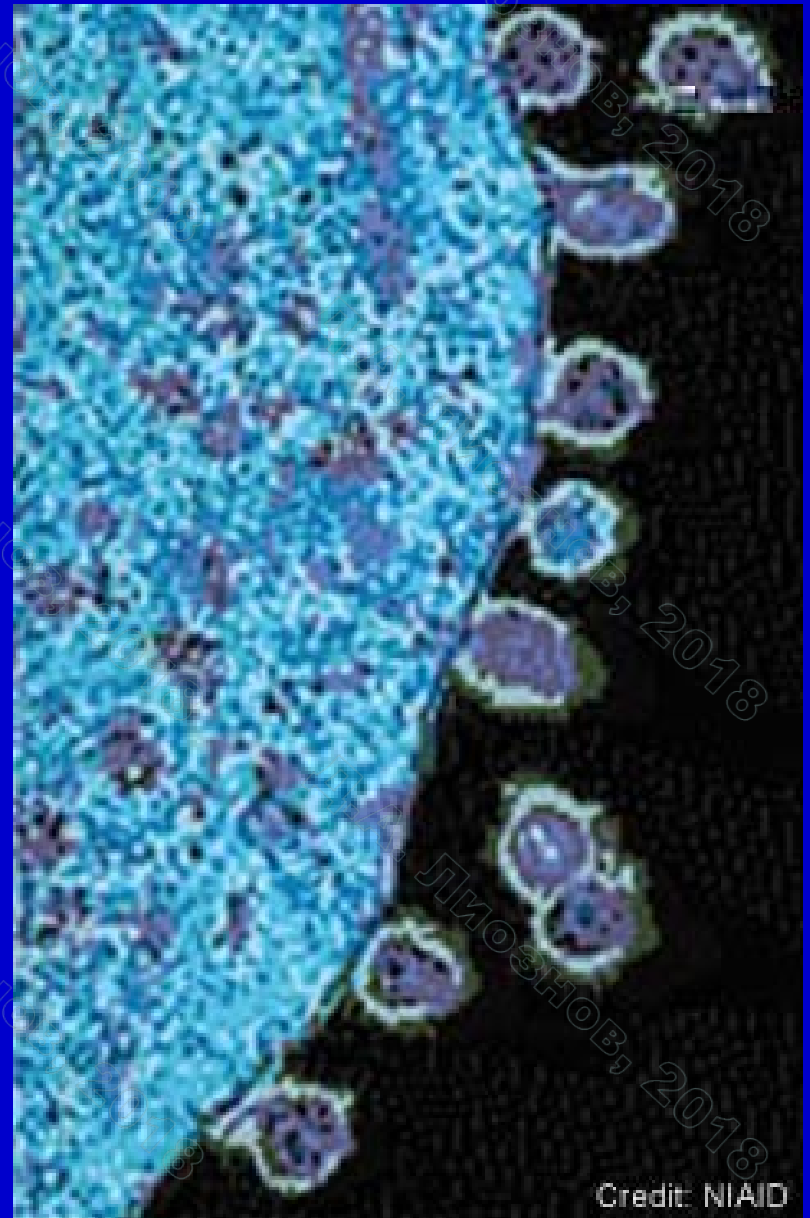
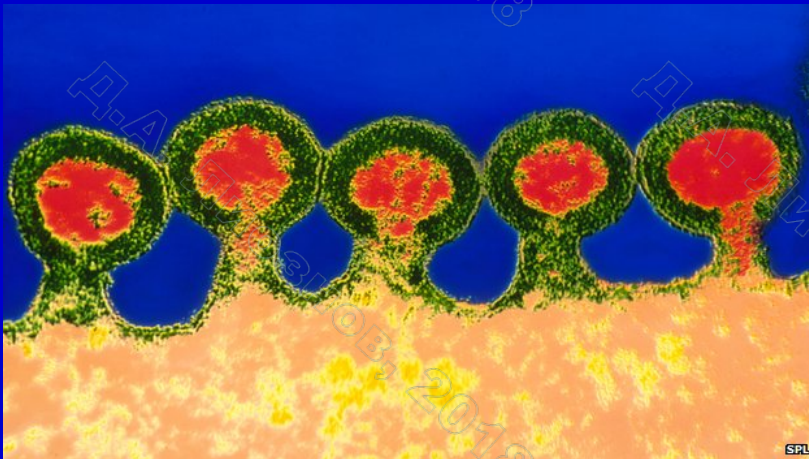
Клетки-мишени ВИЧ

- Т-лимфоциты-хелперы (CD4) — 2/3 популяции периферических лимфоцитов
- Клетки системы моноклеарных фагоцитов — моноциты, тканевые макрофаги — (клетки Лангерганса, Купферовские клетки, альвеолярные макрофаги, микроглия и др.)
- CD4-рецепторы обнаруживаются на CD8-лимфоцитах, В-лимфоцитах, фолликулярных дендритных клетках лимфатических узлов, клетках олигодендроглии, астроцитах мозга, эпителиальных клетках кишечника и шейки матки.



Причины гибели CD4-лимфоцитов

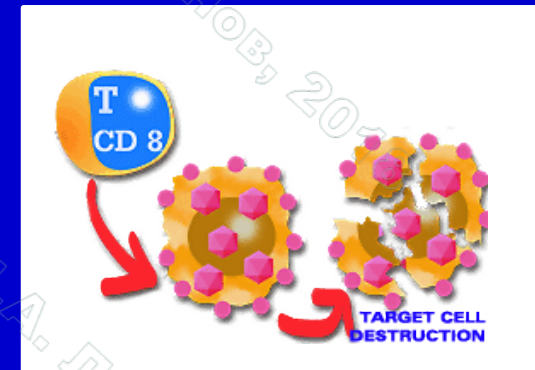
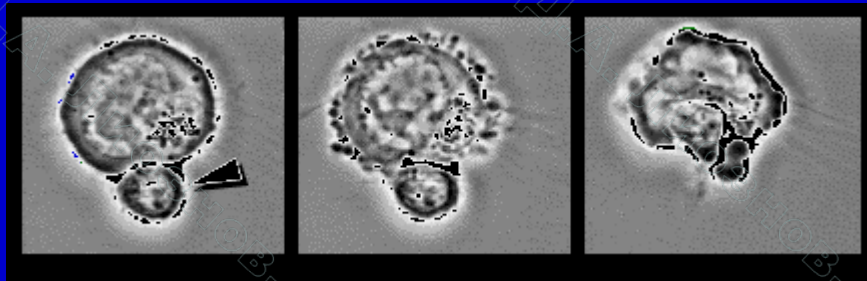
1. Взрывная репродукция вируса.
Цитопатическое действие



Credit: NIAID

Причины гибели CD4-лимфоцитов

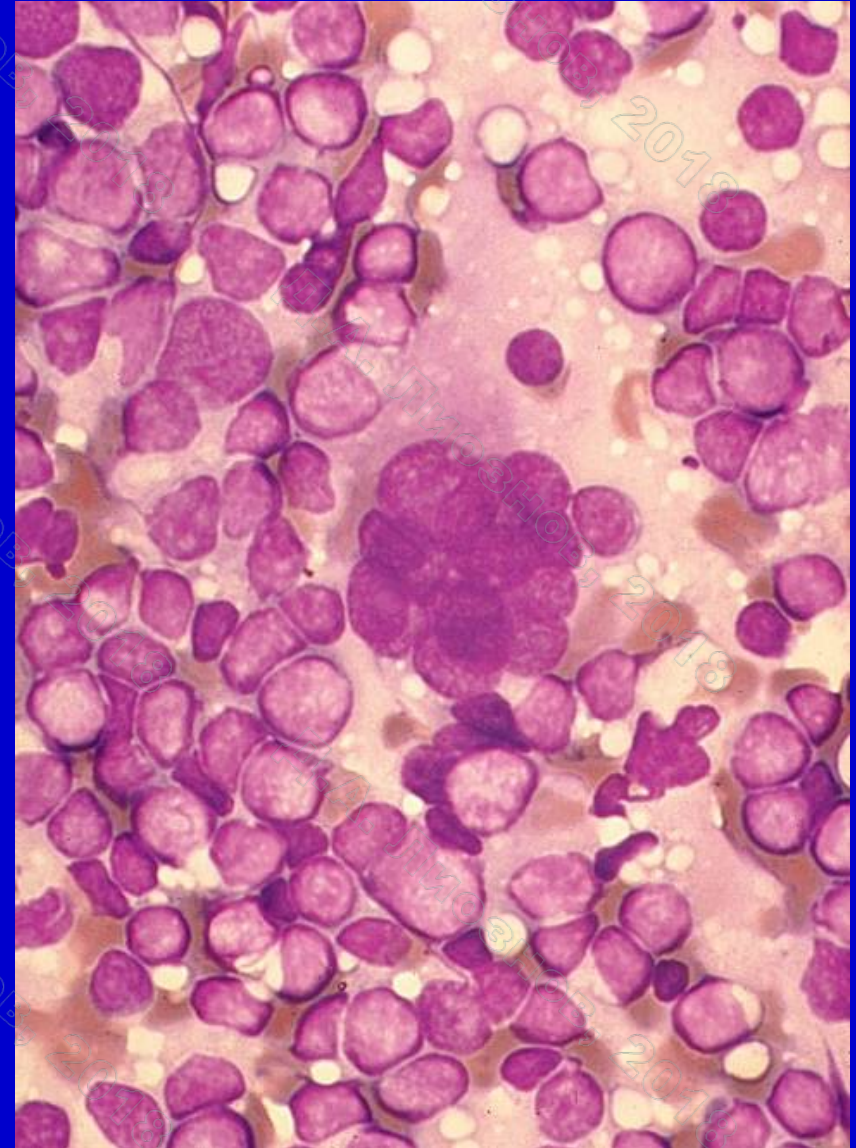
2. Атака зараженных клеток
цитотоксическими лимфоцитами.



3. Адсорбция свободного gp120
на CD4+ незараженных хелперов
с их последующей атакой
цитотоксическими лимфоцитами.

Причины гибели CD4-лимфоцитов

4. Слияние мембран
зараженных и незара-
женных хелперов
с образованием
функционально
неактивного синцития
(CXCR4 – X4).



Заражение

2-3 недели



Острый ретровирусный синдром

2-3 недели

Сероконверсия



Асимптомная хроническая инфекция

~ 8 лет

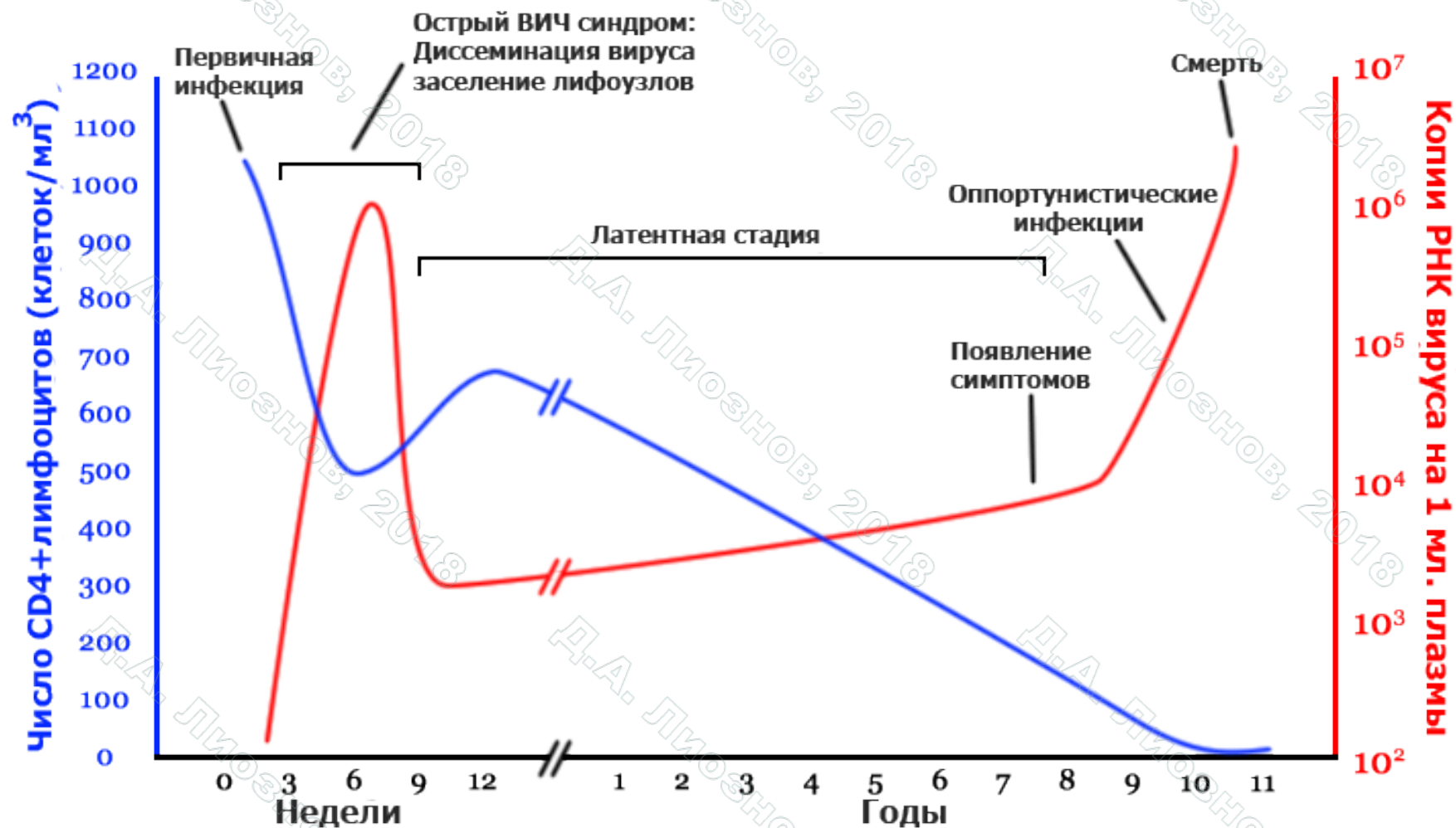


Клинические проявления ВИЧ-инфекции/СПИД

~ 1,3 года



Смерть



Снижение CD4+ лимфоцитов-хелперов



Нарушение регуляции клеточного и гуморального
звеньев иммунной защиты

Угнетение факторов неспецифической защиты



Иммуносупрессия

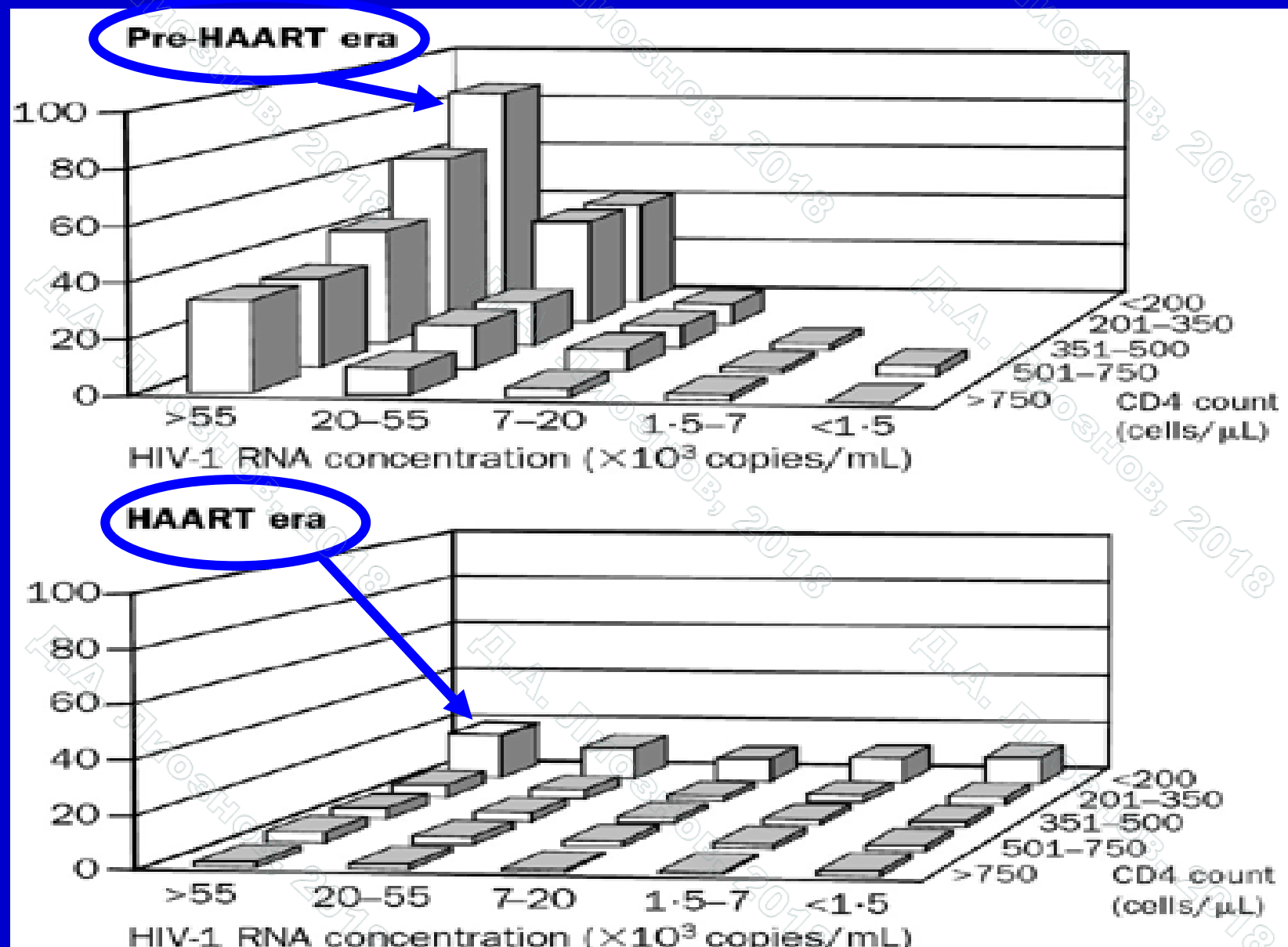


Инфекционные осложнения

Опухоли

Иммунопатологические процессы

Вероятность развития СПИДа в течение 3 лет (%)



Российская классификация ВИЧ-инфекции (2006)

- Стадия инкубации (стадия 1)
- Стадия первичных проявлений (стадия 2):
 - 2«А»
 - 2«Б»
 - 2«В»
- Субклиническая стадия (стадия 3)
- Стадия вторичных заболеваний (стадия 4):
 - 4«А»
 - 4«Б»
 - 4«В»
- Терминальная стадия (стадия 5)

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)

- Пациент находится в стадии острой ВИЧ-инфекции в течение 6 месяцев после сероконверсии (появления антител к ВИЧ).
- 2«А» — Бессимптомная — клинические проявления ВИЧ-инфекции или оппортунистических заболеваний отсутствуют, ответом на внедрение ВИЧ является выработка антител.

Стадия первичных проявлений (стадия 2)

- 2«Б» — Острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний (разнообразные клинические проявления, в большинстве своем похожие на симптомы других инфекций).
- Типичны: лихорадка ($38-39^{\circ}\text{C}$) с проявлениями синдрома мононуклеоза.

Стадия первичных проявлений (стадия 2)

Клинические проявления

- У 50-90% больных в ретроспективных исследованиях

Жалобы и симптомы		Жалобы и симптомы	
Лихорадка	96%	Головная боль	32%
Лимфаденопатия	74%	Тошнота, рвота	27%
Фарингит	70%	Гепатоспленомегалия	14%
Сыпь	70%	Похудание	13%
Миалгии, артралгии	54%	Кандидозный стоматит	12%
Понос	32%	Неврологическая симптоматика	12%

Вирусная нагрузка и риск передачи ВИЧ — максимальны

Стадия первичных проявлений (стадия 2)

- 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 первичных проявлений (стадия 2)

- Стадии 2Б и 2В встречаются в 50-90% случаев
- Обычно отмечаются в первые 3 месяца после заражения и могут опережать сероконверсию. Поэтому при первых клинических симптомах в сыворотке больного антител к ВИЧ можно не обнаружить.

Стадия первичных проявлений (стадия 2)

- В прогностическом плане бессимптомное течение стадии первичных проявлений ВИЧ-инфекции является более благоприятным.
- Чем тяжелее и дольше протекает эта стадия (более 14 дней), тем больше вероятность быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции.
- Клиническая симптоматика может рецидивировать.

Стадия первичных проявлений (стадия 2)

- Стадия первичных проявлений ВИЧ-инфекции у подавляющего большинства больных переходит в Субклиническую.
- У некоторых пациентов она может сразу переходить в стадию Вторичных заболеваний.

Стадия субклиническая [латентная] (стадия 3)

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

Стадия субклиническая [латентная] (стадия 3)

- Персистирующая генерализованная лимфаденопатия" (ПГЛ) — увеличение не менее двух лимфоузлов не менее чем в двух, не связанных между собой группах (не считая паховых), у взрослых — до размера в диаметре более 1 см, у детей — более 0,5 см, сохраняющихся не менее 3-х месяцев.
- При осмотре лимфатические узлы обычно эластичные, безболезненные, не спаянные с окружающей тканью, кожа над ними не изменена.

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 несколько подстадий.

Стадия вторичных заболеваний (стадия 4)

- 4«А» — характерны бактериальные, грибковые и вирусные поражения слизистых и кожных покровов, воспалительные заболевания верхних дыхательных путей (через 6-10 лет).
- 4«Б» — более тяжелые и длительные кожные поражения, саркома Капоши, потеря веса, поражения периферической нервной системы и внутренних органов (через 7-10 лет).
- 4«В» — тяжелые, угрожающие жизни оппортунистические заболевания (через 10-12 лет).

СПИД

Перечень состояний, свидетельствующих о развитии у пациента синдрома приобретенного иммунодефицита (n=28) (приказ МЗСР РФ от 17.03.2006 №166).

- 1.Бактериальные инфекции (множественные или возвратные) у ребенка в возрасте до 13 лет.
- 2.Кандидоз пищевода.
- 3.Кандидоз трахеи, бронхов или легких.
- 4.Рак шейки матки (инвазивный).
- 5.Кокцидиомикоз (диссеминированный или внелегочный).
- 6.Внелегочный криптококкоз

...

- Opportunitas (лат) — благоприятный, своевременный, удачный момент.
- Оппортунистические заболевания — развиваются при определенных (благоприятных) обстоятельствах.
- Оппортунистические инфекции — развиваются при нарушении функции иммунной системы.
- В отношении возбудителей ОИ в русскоязычной литературе используется термин «условно-патогенные микроорганизмы».

Наиболее часто встречающиеся ОИ у больных ВИЧ-инфекцией в РФ

- Туберкулез
- Цитомегаловирусная инфекция
- Церебральный токсоплазмоз
- Кандидоз
- Герпетическая инфекция
- Пневмоцистная пневмония

Лабораторная диагностика ВИЧ

- Добровольно (с согласия пациента)
- Дотестовое консультирование
- Послетестовое консультирование

Лабораторная диагностика ВИЧ

Стандартная процедура лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции — выявление антител к ВИЧ («форма №50»)

- Иммуноферментный анализ (ИФА)
 - Суммарный спектр антител к антигенам ВИЧ
- Подтверждающий Иммунный блоттинг (ИБ)
 - Определение антител к отдельным протеинам ВИЧ

Точность

- Чувствительность и специфичность >99%
- Тест-системы четвёртого поколения для одновременного выявления антигенов ВИЧ и антител к ВИЧ (**Ab/Ag combo**)

Определение антигена p24

- ИФА
- Через 1-2 нед после заражения
- Определяется до 8-й нед, затем его содержание резко снижается
- Повторное появление (повышение концентрации) в период формирования СПИД.
- Тест-системы четвёртого поколения для одновременного выявления антигенов ВИЧ и антител к ВИЧ (**Ab/Ag combo**)

Лабораторная диагностика ВИЧ

- РНК ВИЧ
 - Определение наличия ВИЧ в крови (качественное исследование)
 - Количественный анализ содержания генетического материала ВИЧ в крови (количественный анализ)
- Ранняя диагностика
- Эффективность терапии

Быстрые/простые тесты

- Результаты экспресс-тестов используются только для своевременного принятия решений в экстренных ситуациях.
- Области применения
 - трансплантология — перед забором донорского материала;
 - донорство — обследование крови в случае экстренного переливания препаратов крови и отсутствия обследованной на антитела к ВИЧ донорской крови;
 - профилактика вертикальной передачи ВИЧ — тестирование беременных женщин с неизвестным ВИЧ-статусом в предродовом периоде (для назначения медикаментозной профилактики ВИЧ-инфекции в родах);
 - постконтактная профилактика ВИЧ-инфекции — тестирование на ВИЧ в случае аварийной ситуации;

- Диагноз ВИЧ-инфекции не может быть поставлен на основании одного лишь лабораторного анализа.
- Для постановки диагноза ВИЧ-инфекции используются лабораторные, эпидемиологические и клинические критерии.

- Применение современных противовирусных препаратов для терапии ВИЧ-инфекции трансформировало эту инфекцию в управляемое хроническое заболевание.
- АРВТ значительно улучшила прогноз заболевания и качество жизни людей, живущих с ВИЧ/СПИД.
- АРВТ снижает эпидемиологическую опасность инфицированного человека, уменьшая риск дальнейшего распространения возбудителя.

Задачи антиретровирусной терапии

- Снижение вирусной нагрузки
- Восстановление функции иммунной системы
- Улучшение качества и продление жизни пациентов
- Снижение риска передачи ВИЧ

- ART назначают на основании клинико-лабораторных критериев, готовности пациента начать лечение и соблюдать врачебные предписания, а также при наличии ресурсов, необходимых для непрерывного проведения противовирусной терапии и оценки ее эффективности.

- ВОЗ, сентябрь 2015 г.
- «Руководство в отношении начала антиретровирусной терапии и предэкспозиционной профилактики ВИЧ»
 - «Антиретровирусную терапию следует начинать как можно раньше после постановки диагноза».
- Клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция у взрослых», 2017 г.
 - «Рекомендуется проводить АРТ всем пациентам с ВИЧ-инфекцией»

- Рекомендуется начать АРТ в **приоритетном** порядке (не позднее 2 недель) при наличии:
 - клинических стадий 2Б, 2В, 4 и 5;
 - при количестве CD4 менее 350 клеток/мкл;
 - ВН > 100 000 копий/мл;
 - хронического вирусного гепатита В, требующего лечения;
 - заболеваний, требующих длительного применения терапии, угнетающей иммунитет;
 - необходимости использования вспомогательных репродуктивных технологий.

- **Готовность к лечению** означает понимание того, что:
 - терапия улучшит состояние здоровья и продлит жизнь больного
 - вероятно развитие побочных эффектов (обычно умеренных), которые возможно купировать
 - соблюдение 100% приверженности:
 - прием каждой дозы назначенного препарата;
 - следование всем рекомендациям относительно приема пищи.

Антиретровирусные препараты

- **Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы:**
zidovudine/*Retrovir* (AZT, ZDV); didanosine/*Videx* (ddl); zalcitabine/*HIVID* (ddC); stavudine/*Zerit* (d4T); lamivudine/*Epivir* (3TC); abacavir/*Ziagen* (ABC)
- **Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы:**
nevirapine/*Viramune* (NVP); delavirdine/*Rescriptor* (DLV); efavirenz/*Sustiva* (EFV)
- **Нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы:**
tenofovir DF/*Viread* (TDF)
- **Ингибиторы протеаз:** indinavir/*Crixivan*; ritonavir/*Norvir*; saquinavir/*Invirase Fortovase*; nelfinavir/*Viracept*; amprenavir/*Agenerase*; lopinavir/ritonavir, *Kaletra*
- **Ингибиторы слияния:** Enfuvirtide (ENF, *Fuzeon*, T-20)
- **Ингибиторы интегразы:** Raltegravir (RAL)
- **Антагонисты CCR5:** MVC

Результативность терапии

- Высокоактивная антиретровирусная терапия снижает смертность от СПИДА, частоту СПИД-индикаторных заболеваний и обусловленных СПИДом госпитализаций на 60-80%.
- Вирусная нагрузка значительно снижается уже через 2-3 суток после начала лечения.

Результативность терапии

- При назначении ВААРТ вирусная нагрузка снижается:
 - через 1 нед – на 90%
 - через 4-6 нед – на 99%
- Подавление репликации ВИЧ сопровождается ростом числа CD4-лимфоцитов, в среднем на 100 кл/мкл/год

Принципы антиретровирусной терапии

- Комбинированная терапия
- Мониторинг течения болезни с помощью измерения уровней РНК ВИЧ и CD4.
 - Резистентность развивается очень быстро.
- Учет межлекарственных взаимодействий.
- Приверженность терапии (контроль соблюдения режима приема препаратов)

Побочные эффекты препаратов

- Нежелательные побочные эффекты — **дополнительное** влияние на организм лекарственных средств.
- Симптомы побочных эффектов часто похожи на симптомы различных заболеваний.
- Лечение проявлений побочных реакций:
 - симптоматическое
 - снижение дозировки причинного препарата(ов)
 - отмена препарата
 - переход на альтернативную схему лечения.

Рекомендации больному при развитии побочных эффектов терапии

- Убедить пациента в том, что симптомы будут постепенно уменьшаться в течение первого месяца
- Не прекращать прием и не снижать дозу противовирусных препаратов без предварительного обсуждения с врачом
- Приостановить прием иных, менее важных, медикаментов
- Обсудить проблемы адекватного питания. Не употреблять жирную, жареную пищу
- Есть или «перекусывать» часто, небольшими порциями

Заключение

- Современная противовирусная терапия ВИЧ-инфекции эффективна для предупреждения прогрессирования заболевания.
- Назначение АРТ происходит с учетом клинических и лабораторных показаний.
- Готовность пациента к лечению и 100% приверженность являются обязательными условиями эффективности терапии.

Стратегия 90-90-90



МЫ ПРЕРВАЛИ

ТРЕКТОРИЮ

ЭПИДЕМИИ СПИДА

ТЕПЕРЬ У НАС ЕСТЬ

ПЯТЬ

ЛЕТ

ЧТОБЫ

ПРЕКРАТИТЬ

ЭПИДЕМИЮ

ИНАЧЕ ЕСТЬ ОПАСНОСТЬ ТОГО, ЧТО

ЭПИДЕМ

ВОЗОБНОВИТСЯ С НОВОЙ СИЛОЙ

*Успехов
в профессиональной
деятельности!*