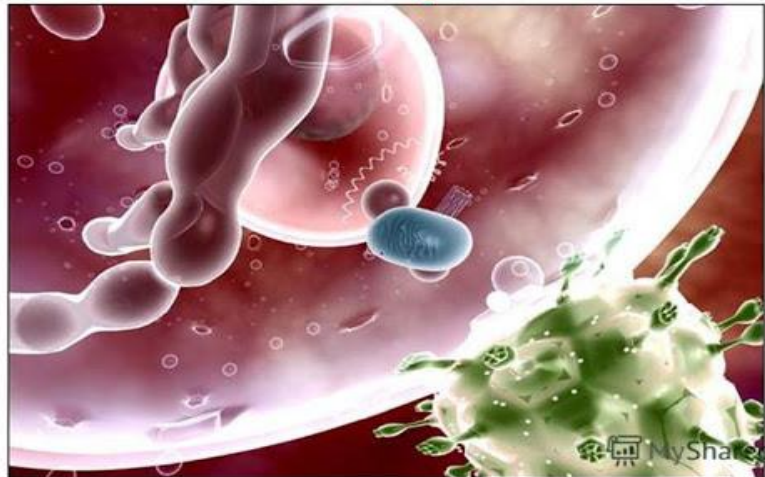


Науково-практичний онлайн-семінар
«НАПОЛЕГЛИВІСТЬ ТА ВПЛИВ СПІЛЬНОТ У БОРОТЬБІ З
ЕПІДЕМІЄЮ ВІЛ/СНІДУ»



ВІЛ ЯК ПРИЧИНА АКТИВАЦІЇ ІМУНІТЕТУ



Миронченко С.І.

Доцент кафедри
нормальної та патологічної фізіології НФаУ

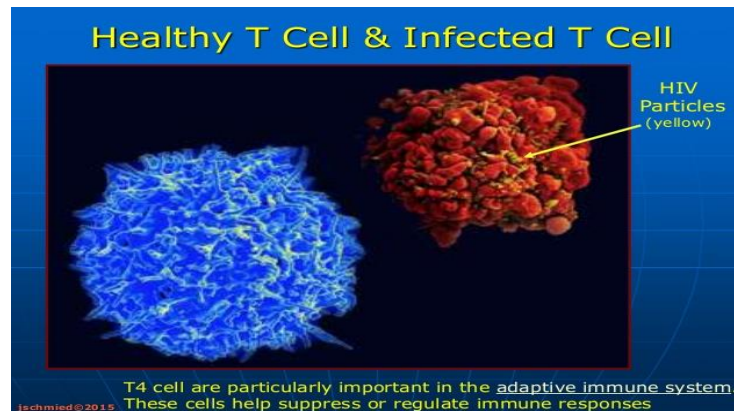
Інфекція, відома як ВІЛ, - це прогресуюча втрата функції імунної системи, що призводить до розвитку опортуністичних інфекцій і онкологічних захворювань – синдрому набутого імунодефіциту (СНІД).



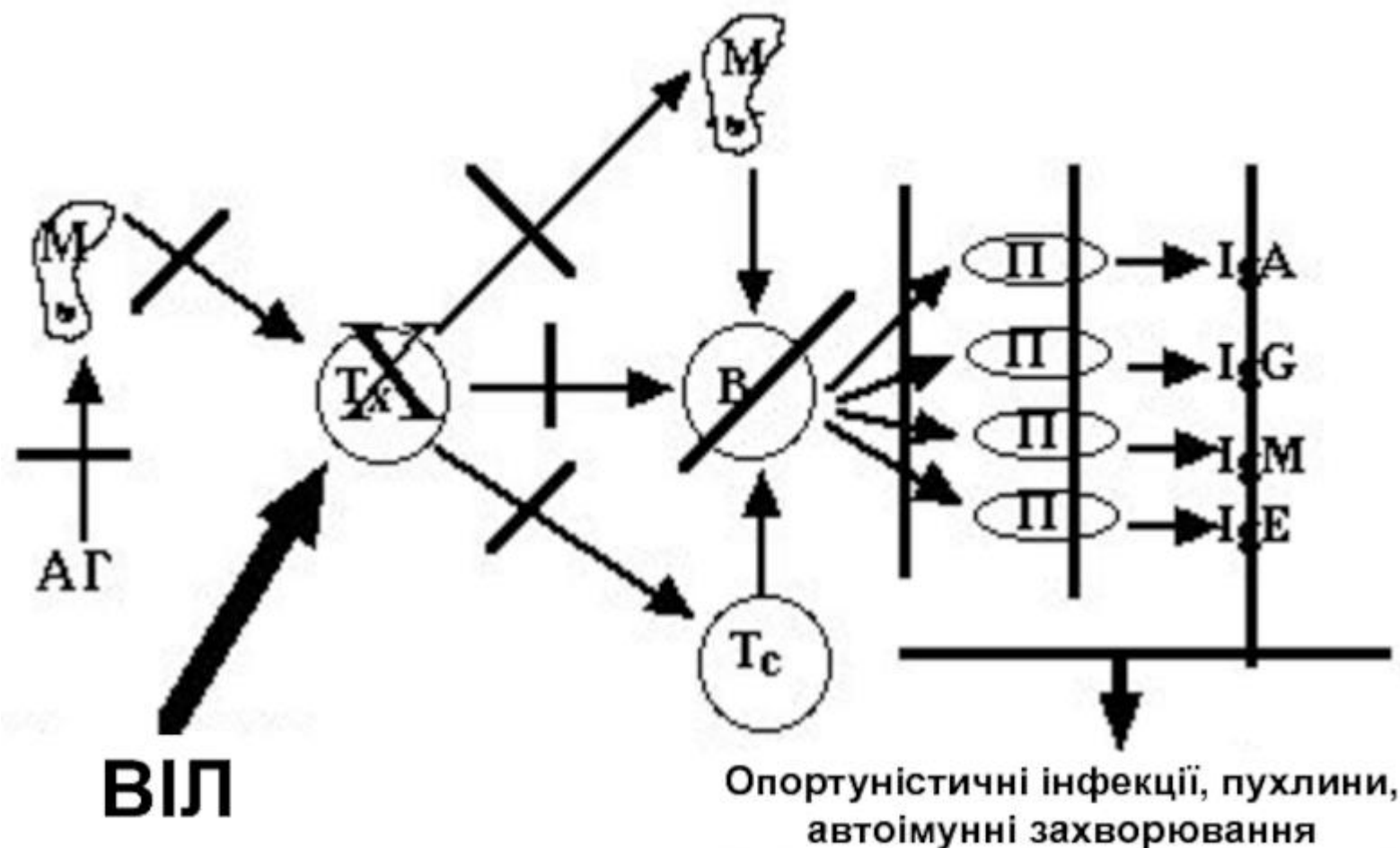
Персистенція ВІЛ
та
реплікація вірусу



Активація Т-клітин
і запалення



Загальна схема патогенезу СНІДу



Маркери прогресування ВІЛ-інфекції



Кількість CD4 Т-клітин

- Основний фактор для початку терапії
- Профілактика опортуністичної інфекції базується на кількості CD4

Вірусне навантажен ня

- Точне відображення важкості інфекції та величини реплікації вірусу.
- Вимірювання ВН критично важливо для моніторингу вірусологічної реакції на АРТ.

Маркери іmunної активності

- високий рівень спонтанної проліферації лімфоцитів *in vitro*, експресія маркерів проліферації на CD4+-Т-лімфоцитах і CD8+-Т-лімфоцитах,
- посилення виділення протизапальних цитокінів та ін.

Активация клеток



При ВІЛ-інфекції довготривала персистенція вірусу приводить до постійної активації клітин імунної системи.

- **Клітинна активація є важливою складовою частиною патогенезу ВІЛ-інфекції:**

- утворення провірусу з подальшою реплікацією вірусу проходить в активованих CD4+-Т-лімфоцитах;
- активація CD4+-Т-лімфоцитів, що несуть ВІЛ в латентній формі, запускає процес реплікації вірусного геному;
- довготривала активація імунної системи викликає її поступове функціональне виснаження;
- активація клітин імунної системи є одним із пускових механізмів апоптозу, призводить до звільнення цитокінів, стимулюючих експресію генів ВІЛ.



шимпанзе
африканські зелені мавпи
димчасті мангобеи



Безсимптомно



макаки



люди

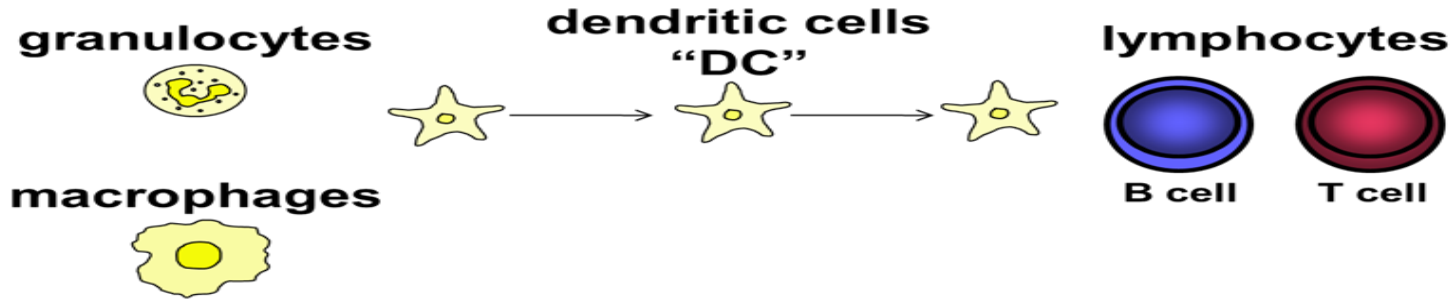


СНІД

Параметри	Природні господарі SIV AGM	Неприродні господарі HIV/SIVmac
Вірусне навантаження (кров , кишківник)	+++	+++
Хронічна імунна активація	+	+++
Виснаження слизових CD4-T клітин	++	+++
Збережена цілісність бар'єру слизової оболонки	+	—
Переважне виснаження клітин Th17 слизових	—	+

Innate Immune Response

Adaptive Immune Response



- ***Вроджений імунітет***

- • **Клітини:** активований фенотип макрофагів та дендритних клітин
- • **Цитокіни, хемокіни:** TNF, IL-1, IL-6, IL-8, IL-15, IL-10
- • **Білки гострої фази:** Амілоїд А в сироватці крові, С-реактивний білок
- • **Коагуляція:** D-димери, тканинний фактор
- • **Фіброз:** активація металопротеази матриці
- • **Мікробні показники:** білок, що зв'язує ліпополісахарид, розчинний CD14

- ***Адаптивний імунітет***

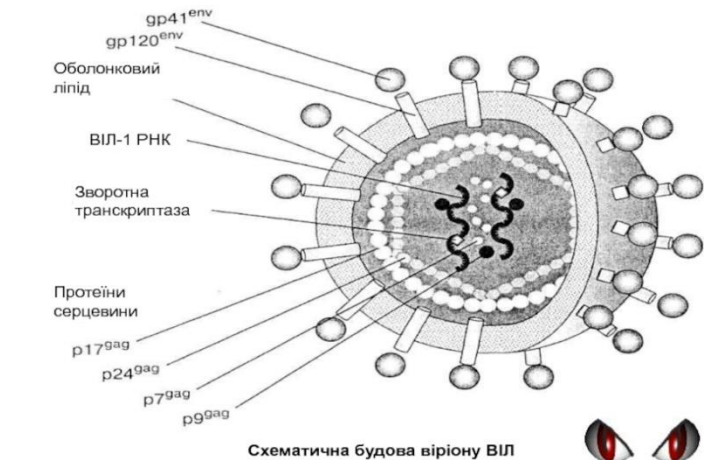
- • **Т-клітини:** підвищений оборот, виснаження, низький вихід тимусу, резервуар вірусу
- • **В-клітини:** підвищений оборот, змінений фенотиповий профіль, гіпер-Ig-емія •

Причини системної активації імунітету при ВІЛ:

Прямий вплив віріонів та / або вірусних білків



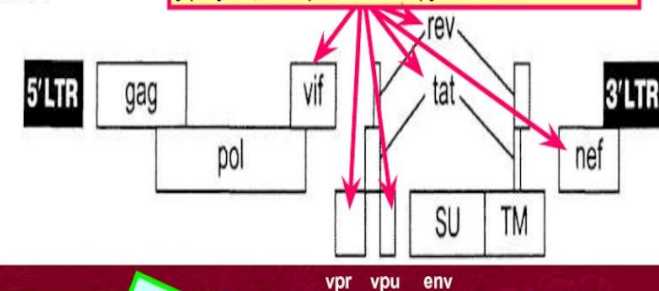
- Продукти гена ВІЛ, такі як gp120 і Nef, стимулюють активацію лімфоцитів і макрофагів, що призводить до секреції прозапальних цитокінів та хемокінів .
- Деякі білки ВІЛ імітують і / або підсилюють передачу сигналів рецептора TNF, викликаючи стійку реплікацію ВІЛ в інфікованих клітинах за рахунок активації ядерного чинника (NF)-κB, прототипного прозапального сигнального шляху і апоптозу неінфікованих Т-клітин



Геномна структура ВІЛ-1

ВИЧ-1

додаткові гени - tat, rev, nef, vif, vpr, vpru беруть участь у регуляції експресії інших вірусних генів



кодує структурні протеїни

кодує оболонкові глікопротеїни

кодує ферменти зворотну транскриптазу, інтегразу і протеазу



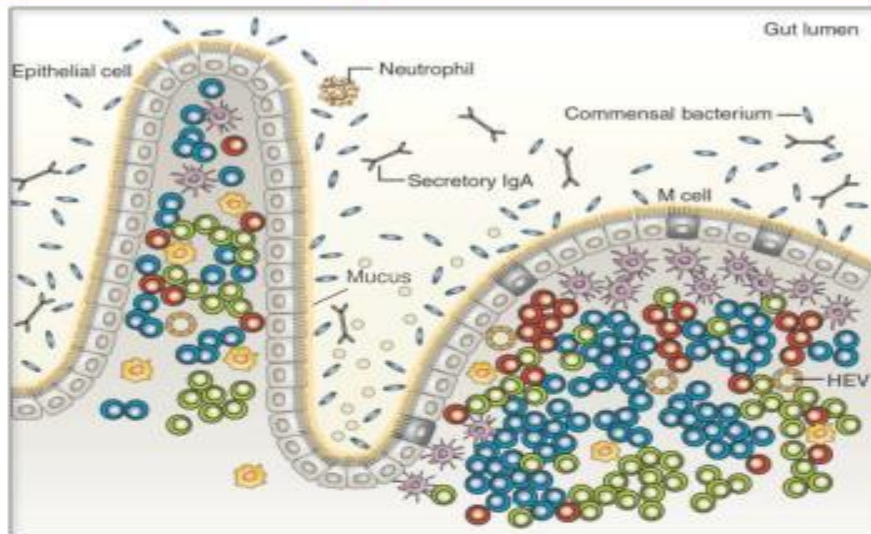
Причини системної активації імунітету при ВІЛ.

Мікробна транслокація



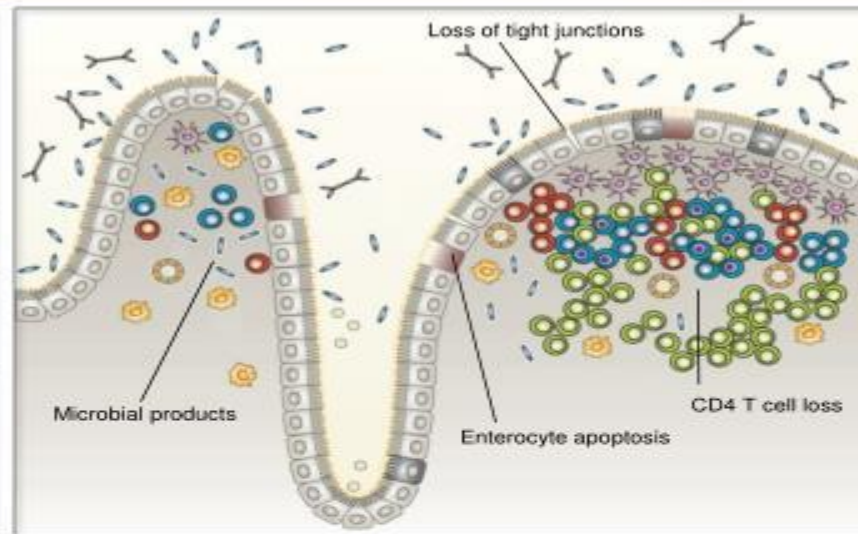
Slide 3 of 10

Consequences of HIV Infection in GI Tract



Healthy Gut

- Tight epithelial junctions, mucus
- Anti-microbial peptides, Abs, cells
- Majority of CD4 T cells in body
- Cross-talk between microbes and epithelial cells and immune cells



HIV-Infected Gut

- Massive loss of CD4 T cells
- Enteropathy
- 2-10x increased permeability
- Translocation of microbial products
- Systemic immune activation

From DC Douek, MD, at Atlanta, GA: April 10, 2013, IAS-USA.

Причини системної активації імунітету при ВІЛ:

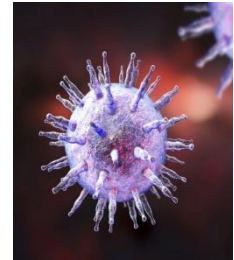
Вірусні коінфекції



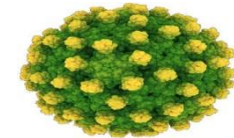
- Коінфекція з іншими вірусами: **цитомегаловірус (CMV)**, **вірус Епштейна-Барра (EBV)**, **вірус гепатиту В (HBV)** і **вірус гепатиту С (HCV)**, часто зустрічається у ВІЛ-інфікованих.
- ВІЛ-індукований імунодефіцит і реплікативне старіння, які призводять до втрати популяцій CD8 + Т-клітин, що контролюють реплікацію вірусу, можуть, в свою чергу, реактивувати інші віруси або загострювати інфекцію за рахунок збільшення вірусного навантаження і, як наслідок, персистенції вірусів. Це прискорює прогресування захворювання і сприяє активації системного імунітету.



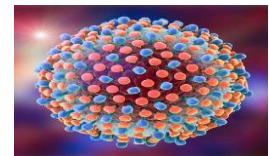
CMV



EBV



HBV



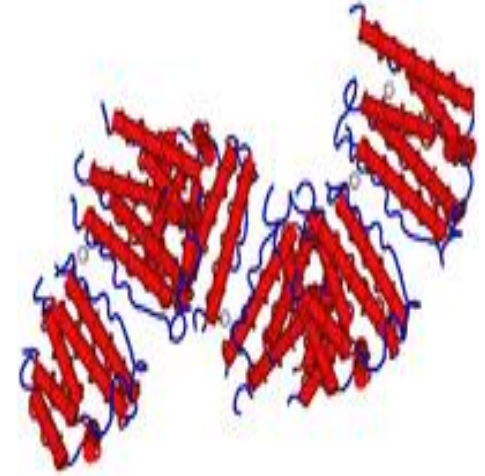
HCV



Причини системної активації імунітету при ВІЛ

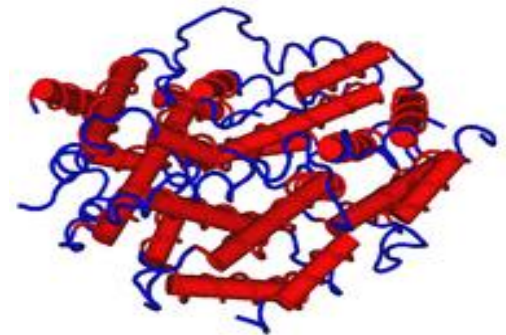
Стійке підвищення рівня інтерферонів I і II типу (IFN)

- IFNs I і II продукуються вродженою імунною системою під час ВІЛ-інфекції.
- IFN I грає важливу роль в уповільненні безперервного запалення.
- Рівні IFN I підвищуються зі збільшенням рівня РНК ВІЛ-1 в плазмі і знижуються зі збільшенням кількості CD4 + Т-клітин . IFN I призводить до синтезу і залученню більшої кількості клітин-мішеней для ВІЛ. IFN I також пригнічує продукцію тимуса, обмежує відновлення CD4 + Т-клітин, індукуює апоптоз CD4 + Т-клітин і обмежує антиген-специфічні відповіді CD4 + і CD8 + Т-клітин .



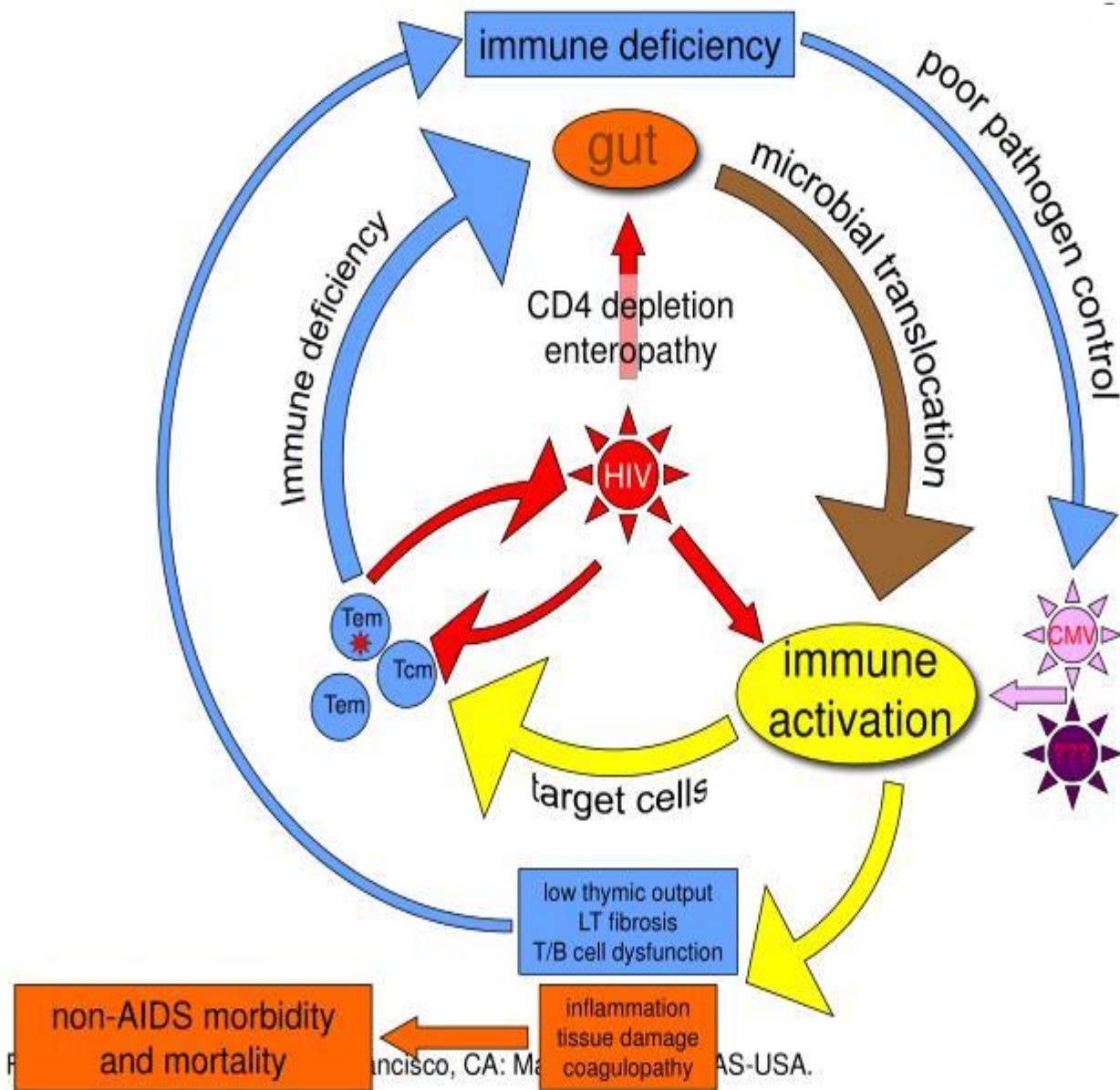
Людський інтерферон-α

- Існує тісний зв'язок між підвищенням рівнів IFN I і II типів, IL-12, запальних цитокінів і активацією Т-клітин у ВІЛ-інфікованих осіб, які отримують АРТ. Неадекватна регуляція відповідей IFN призводить до хронічної активації імунної системи



Людський інтерферон-γ

ВІЛ ініціює та підтримує "порочне коло"



Наслідки системної імунної активації



- 1. Порушення регуляції імунної системи
- 2. Порушення функції тимуса
- 3. Системне запалення
- 4. Розвиток СНІД- не асоційованих захворювань:
 - ✓ серцево-судинні захворювання,
 - ✓ захворювання нирок ,
 - ✓ остеопороз,
 - ✓ злоякісні пухлини (СНІД-неасоційовані) - лімфома Ходжкіна, рак легенів, печінки, нирок, шкіри та рак анального каналу
 - ✓ зниження когнітивних функцій

Стратегії щодо зменшення стійкої імунної активації



- **Інгібітори хемокінових рецепторів:** маравірок, TB-652
- **Лікування коінфекцій:** CMV (вагланцикловир), EBV, HSV, HCV / HBV
- **Мікробна транслокація:** севеламер, рифаксимін
- **Посилення оновлення Т-клітин:** Гормон росту, IL-7
- **Антифібротичні препарати:** пірфенідон, ACEi , ARBs, KGF
- **Уповільнення старіння:** обмеження калорій, активатори сиртуїну, вітамін D, омега-3 жирні кислоти, рапаміцин, дієта, фізичні вправи
- •

Протизапальні препарати:

- Хлорохін, гідроксіхлорохін
- НПЗЗ (COX-2i , аспірин)
- Статини
- Метотрексат
- леналідомід, пентоксифілін (слабкі інгібітори TNF)
- інгібітори TNF, інгібітори IL-6, анти-IFNa, анти-PD1
- **Антикоагулянти:** • варфарин в низьких дозах, дабігатран,
- аспірин, клопідогрель

Висновок



ВІЛінфекція викликає виразну активацію як вродженого, так і адаптивного імунітету, індукує і підтримує в організмі системне запалення, що супроводжується порушенням процесів згортання крові і розвитком протромботичних зрушень.

Це призводить не тільки до посилення реплікації вірусу і загибелі CD4 + Тлімфоцитів, а й до збільшення ризику виникнення і ускладнення СНІД-неасоційованих захворювань, в першу чергу, хвороб судин і серця, що вносить значний внесок у рівень смертності ВІЛ-інфікованих пацієнтів



Дякую за увагу!