

Тема занятия: Иммунодефициты

1. Врожденные и приобретенные иммунодефициты.
2. Определение, классификация. Причины возникновения.
3. Клинические примеры.
4. ВИЧ-инфекция, как пример приобретенного иммунодефицита.

Конспект лекции

Иммунная система обладает особыми физиологическими механизмами функционирования (распознавание антигена, активация иммунокомпетентных клеток, их пролиферация, дифференцировка и иммунорегуляция). Если в одном или нескольких звеньях иммунной системы возникают дефекты, это приводит к иммунодефицитным состояниям.

По происхождению различают *первичные* (*генетически обусловленные*) и *вторичные* (возникающие в связи с инфекциями, инвазиями, опухолями, старением, ожогами, травмами и др.) иммунодефициты.

В зависимости от уровня дефекта выделяют :

- иммунодефициты, обусловленные преимущественным поражением В- звена;
- иммунодефициты, обусловленные преимущественным поражением Т- звена;
- комбинированные иммунодефициты.

Различают также *гуморальные* (самые частые), *клеточные* и *клеточно-гуморальные* иммунодефициты.

Дефицит лимфоцитов, макрофагов, плазмацитов, гранулоцитов - это *клеточная форма иммунодефицита*. Дефицит иммуноглобулинов (антител) - это *гуморальный иммунодефицит*.

Первичные (врожденные) иммунодефициты.

В основе *первичных (врожденных) иммунодефицитов* - генетический дефект, который может реализоваться на разных стадиях развития иммунокомпетентных клеток - стволовой клетки, этапах дифференциации Т- и В- клеток, при созревании плазматических клеток. Спектр хромосомных дефектов иммунитета достаточно широк - мутации, нарушения транскрипции и трансляции, генетически детерминированные дефекты мембран клеток. Особое значение придается аномалиям короткого плеча X - хромосомы, с которыми связан механизм иммунорегуляции. С областью HLA-D сцеплены гены Ir (силы иммунного ответа) и Is (супрессии иммунного ответа). Около трети первичных иммунодефицитов сцеплены с полом и передаются по наследству.

Проблема врожденных иммунодефицитов- это преимущественно проблема педиатрии, только в последние десятилетия после разработки методов диагностики и лечения первичных иммунодефицитов стало возможным продлевать жизнь этим больным (проблема оппортунистических инфекций, опухолей и т. д.). Иммунодефициты могут быть связаны с нарушением любого из звеньев иммунитета (т.е. не только Т- и В-лимфоцитов, но и макрофагов, комплемента, главной системы гистосовместимости, интерлейкинов и др.

Наиболее часто выделяют иммунодефициты, обусловленные:

- нарушениями гуморального звена иммунитета (гипо- и агаммаглобулинемии и др.;
- нарушениями функций тимуса и клеточного иммунитета;
- нарушениями в системе фагоцитоза;
- дефектами системы комплемента;
- тяжелыми комбинированными нарушениями.

Из числа первичных иммунодефицитов приведем наиболее яркие примеры.

Иммунодефицитные заболевания

- **Швейцарский тип иммунодефицита.** Передается как аутосомно-рецессивный признак, проявляется в виде **лимфоцитопении и гипогаммаглобулинемии (дефицита Т- и В-линий лимфоцитов одновременно)**, обнаруживается в первые недели жизни. Вилочковая железа зачаточной формы, кора и мозговое вещество ее не дифференцированы. В периферических лимфоидных органах (селезенке, лимфатических узлах) наблюдается резкое уменьшение количества лимфоцитов и плазматических клеток. Трансплантаты тканей не отторгаются, реакция замедленной гиперчувствительности отсутствует. **Определяются следы IgG, отсутствуют IgM и IgA.** У некоторых больных из-за отсутствия в клетках аденозиндезаминазы накапливается аденозин, который токсичен для лимфоцитов.
- **Иммунодефицит с телеангиэктазией и атаксией** (синдром Луи-Бар). Наследуется как аутосомно-рецессивное заболевание. Нарушена **функция системы Т- и В-лимфоцитов, дифференцировка Т-лимфоцитов на ранних этапах генеза.** Вилочковая железа находится в зачаточном состоянии, количество Т-лимфоцитов снижено, **отсутствуют IgA, понижен или остается нормальным уровень IgG при нормальном содержании IgM.** Нарушены конечные этапы дифференцировки В-лимфоцитов.
- **Иммунодефицит с тромбоцитопенией и экземой** (синдром Вискотта-Олдрича). Наследование заболевания сцеплено с полом, оно проявляется у мальчиков в возрасте старше 10 лет. **Прогрессивно нарушается функция системы Т-лимфоцитов, опустошаются Т-зоны в лимфатических узлах.** Одновременно нарушаются гуморальные иммунные реакции в связи с поражением В-системы: снижается количество IgM при нормальном содержании IgA и IgG.

1. *Болезнь Брутона* - наследственная, сцепленная с полом гипогаммаглобулинемия, обусловленная дефектом В-клеток. Болеют мальчики от клинически здоровой матери (рецессивный тип наследственности, сцепленный с полом). Не вырабатываются антитела против бактериальных инфекций, необходима защита иммуноглобулинами и антибиотиками.

Болезнь Брутона

Дефицит В-лимфоцитов

Тип наследования : Х-сцепленное-рецессивное. *Болеют только мальчики*

Клиника: инфекционные поражения всех органов и систем:

- ЖКТ (диарея, дисбактериоз),
- суставов (артриты),
- кожи (экземы, дерматомиозиты),
- верхних дыхательных путей, легких.
- Аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования.



В костном мозге, лимфатических узлах и селезенке значительно снижены или отсутствуют лимфоциты

Диагностика:

анализ крови: значительное снижение или отсутствие В-лимфоцитов, Ig всех классов. Показатели клеточного иммунитета нормальные

Прогноз: большинство пациентов доживают до 50 лет при регулярной гамма-глобулин терапии

2. Швейцарская агаммаглобулинемия - тяжелый комбинированный T- и B- иммунодефицит, связанный с нарушениями на уровне стволовой клетки. Снижено количество T- клеток и иммуноглобулинов основных классов. Наследование аутосомно- рецессивное (болеют и мальчики и девочки) или рецессивное, сцепленное с полом. Основной особенностью рецессивного гена является то, что он проявляет свое действие только в гомозиготном состоянии. Поэтому в гетерозиготном состоянии он может существовать во многих поколениях, никак не проявляясь фенотипически. В результате, первый больной рецессивной болезнью появляется через многие поколения после возникновения мутации.

Отмечается гипоплазия тимуса и лимфоузлов, экзантемы, желудочно- кишечные расстройства и пневмонии. Дети редко доживают до трех лет, лечение- пересадкой костного мозга.

Швейцарский тип ИДС

Комбинированный иммунодефицит

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Характерно отсутствие тимуса. У половины больных недостаточность аденозиндезаминазы – нарушен обмен аденозина, гипоксантина и, как следствие, блок созревания Т-лимфоцитов. Содержание В-клеток может быть нормальным, но эти клетки не способны секретировать Ig в достаточном количестве

Клиника: злокачественное течение.

Низкий рост, короткие конечности.

Яркая склонность к инфекциям: поражаются

- кожа (кореподобные высыпания, пиодермии, абсцессы)
- ЖКТ (безостановочная диарея, гипотрофия)
- дыхательные пути (сухой кашель, пневмонии)

Диагностика:

анализ крови: выраженная лейкопения, лимфопения, дефицит Ig всех классов

Прогноз: дети погибают от сепсиса до 2 лет.



Агаммаглобулинемия швейцарского типа.

Возникает:

- вследствие дефекта лимфоидной стволовой клетки – общего предшественника Т- и В-лимфоцитов
- вследствие нарушения дифференцировки нормальных стволовых клеток из-за дефекта тимуса.

Дети погибают в первый год жизни, т.к. не имеют защиты против всех форм вирусной, грибковой и бактериальной инфекции

3. Синдром Луи- Бар (атаксия- телеангиэктазия).
Связан с дефектом тимуса и мутациями в 7 и 14 хромосомах. Уменьшено количество Т- клеток (преимущественно Т- хелперов) и В- клеток.
Клинически- нарушение координации движений, дебильность, телеангиэктазии, инфекции дыхательных путей (отсутствие IgA), опухоли лимфоидной ткани.

Атаксия-телангиэктазия

- Синдром Луи-Бар: характерны прогрессирующая мозжечковая атаксия с потерей клеток Пуркинье в мозжечке, телангиэктазия (расширение кровеносных сосудов), врожденной ангиопатии (врожденного изменения сосудов, проявляющегося кровоточивостью), иммунодефицит, возрастание хромосомных aberrаций, повышение частоты заболеваний раком



(из commons.wikimedia.org)



(из 11q22.3/genetic_diseases_v2)

Синдром Луи-Бар



- Гипоплазия тимуса, селезенки, л/узлов, миндалин
- Нарушение функции Т- и В-лимфоцитов

Клиника:

- Телеангиэктазия кожных покровов и глаз
- Мозжечковая атаксия
- Рецидивирующие инфекции придаточных пазух носа и легкий вирусной, бактериальной природы

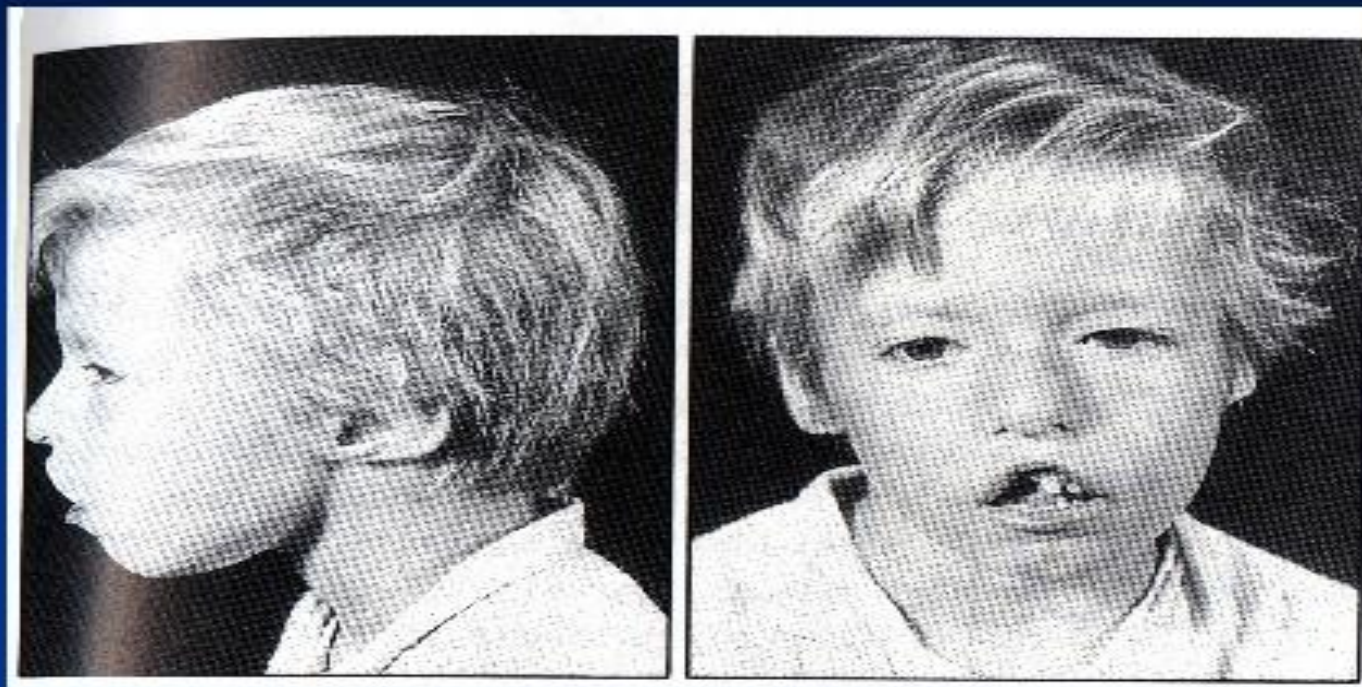
Иммунограмма:

- Нарушение количества и функциональной активности Т- и В-лимфоцитов
- Снижение уровня иммуноглобулинов А, Е, G

Лечение: пересадка костного мозга,
в/в иммуноглобулинотерапия

4. Синдром третьего и четвертого глоточных мешков (синдром Ди Джорджи). Наблюдается аплазия тимуса и паращитовидных желез. Синтез иммуноглобулинов осуществляется нормально. Клеточный иммунитет отсутствует, что делает таких больных восприимчивыми к вирусным инфекциям и грибковым поражениям. Ранний признак болезни - тетания, обусловленная дефицитом кальция.

Синдром Ди Джорджа



Характерные признаки: широко расставленные глаза, низко расположенные уши, укороченный фильтр нижн

5. *Хронический гранулематоз* - заболевание, связанное с нарушениями лизосомальных ферментов. Фагоцитоз осуществляется, однако киллинг и переваривание микроорганизмов не происходит, отсутствует способность восстанавливать нитросиний тетразолий (НСТ). У больных выявляют рецидивирующие стафилококковые абсцессы, отиты и другие гнойно-воспалительные заболевания. Болезнь обусловлена наследственным X - сцепленным аутосомным дефектом кислородного взрыва в нейтрофилах и моноцитах (макрофагах).

Хроническая гранулематозная болезнь

Дефект А-лимфоцитов: нарушение бактерицидной активности фагоцитов.

Тип наследования: Х-сцепленное, аутосомно-рецессивное.
Болеют, в основном, мальчики

Клиника:

- гнойные поражения кожи (фурункулы, карбункулы, абсцессы)
- абсцессы печени, легких, прямой кишки
- гепатоспленомегалия
- остеомиелит (стафилококком или аспергиллами)
- «вздутые кости» (разрастание гранулем)



Отличительная особенность ХГБ: формирование в любых органах гранулем и гнойный лимфаденит с преимущественным поражением шейных и подмышечных лимфатических узлов



Диагностика:

выявление нарушения фагоцитоза, повышенный уровень сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG), показатели гуморального и клеточного иммунитета нормальные

Прогноз: при регулярной терапии возможно достижение среднего возраста

При всех формах первичных иммунодефицитов повышена частота злокачественных новообразований, особенно лимфопролиферативной системы. Опухоли иммунной системы подразделяются на В-клеточные, Т-клеточные и связанные с усиленной пролиферацией “нулевых” лимфоцитов (третьей популяции). Возникая в результате нарушения “надзорной” функции иммунитета, злокачественные опухоли сами становятся основой развития тяжелого вторичного иммунодефицита.

К общим проявлениям иммунодефицитов относятся:

- *инфекционный синдром* (гнойно- септические процессы связаны с нарушениями преимущественно гуморального иммунитета, оппортунистические вирусные, грибковые и протозойные заболевания - с дефектами клеточного иммунитета);
- *желудочно- кишечные расстройства* (нарушения всасывания, дефицит IgA, инфекции желудочно- кишечного тракта);
- *опухоли иммунной системы;*
- *аллергический и аутоиммунный синдромы* (атопии, аутоиммунные гемолитические анемии);
- *частое сочетание с пороками развития* (при врожденных иммунодефицитах);
- *гематологические изменения* (снижение количества лимфоцитов и нейтрофилов, эозинофилия, анемия, тромбоцитопения).

Вторичные (приобретенные) иммунодефициты.

Вторичные или приобретенные иммунодефициты возникают вследствие какого-либо тяжелого заболевания (т.е. как правило при ранее нормальном иммунном статусе). К основным причинам возникновения вторичных иммунодефицитов можно отнести следующие.

1. Паразитарные и протозойные болезни (описторхоз, малярия, шисто- и трипаносомозы, трихинеллез и др.).

2. Вирусные инфекции - наиболее крупная группа инфекционных агентов, вызывающих иммунодефициты:

- внутриутробные инфекции (цитомегаловирусная инфекция, краснуха);

- острые инфекции (корь, грипп, краснуха, паротит, ветряная оспа, вирусные гепатиты);

- персистирующие (гепатит В и С, герпес);

- инфекции иммунной системы (ВИЧ, ЦМВ, вирус Эпштейн - Барр).

3. Бактериальные инфекции (туберкулез, сифилис, лепра).
4. Хирургические вмешательства, травмы.
5. Ожоги.
6. Нарушения обмена веществ (сахарный диабет) и истощение (голодание).
7. Заболевания органов выделения (уремия).
8. Опухоли.
9. Хронические соматические заболевания.
10. Действие лекарств, экологических и производственных факторов, радиации.

Кратко дадим характеристику основных видов вторичных иммунодефицитов.

Дефекты иммунного статуса при паразитарных и протозойных заболеваниях связаны с рядом механизмов :

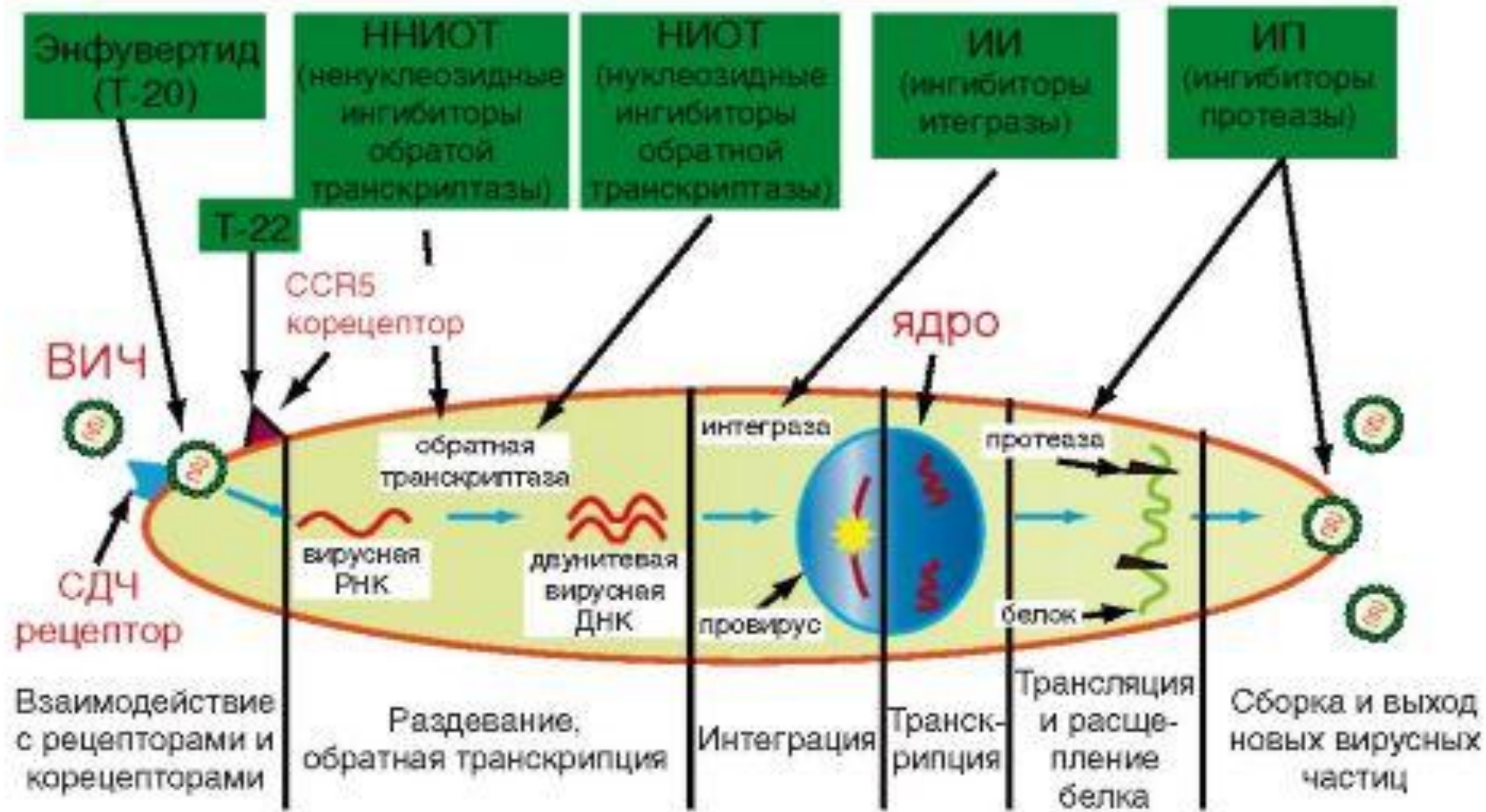
- угнетением функции макрофагов (малярия);
- выработкой лимфцитотоксинов (описпорхоз, трихинеллез);
- выработкой супрессивно действующих факторов (трипано- и шистосомозы);
- различными нарушениями иммунорегуляции.

Иммунодефициты при бактериальных инфекциях.
Часто наблюдается снижение Т- лимфоцитов и митогенной активности на фитогемагглютинин (ФГА)- лепра, туберкулез, сифилис, пневмококковые инфекции, коклюш, бруцеллез, скарлатина). При стрепто- и стафилококковых инфекциях подавление Т- звена иммунитета часто сочетается с повышением функции В- системы и формированием инфекционно- аллергических и аутоиммунных осложнений (заболеваний).

Иммунодефициты при вирусных инфекциях. Многие вирусы вызывают резкое угнетение Т- звена иммунитета (вирусы кори, краснухи, гриппа, паротита). При кори и гриппе это нарушение сочетается с дефектами фагоцитоза, что еще более угнетает противомикробную защиту и способствует присоединению бактериальных осложнений. Однако наиболее существенные нарушения иммунной системы вызывают вирусы, *непосредственно поражающие иммунную систему.*

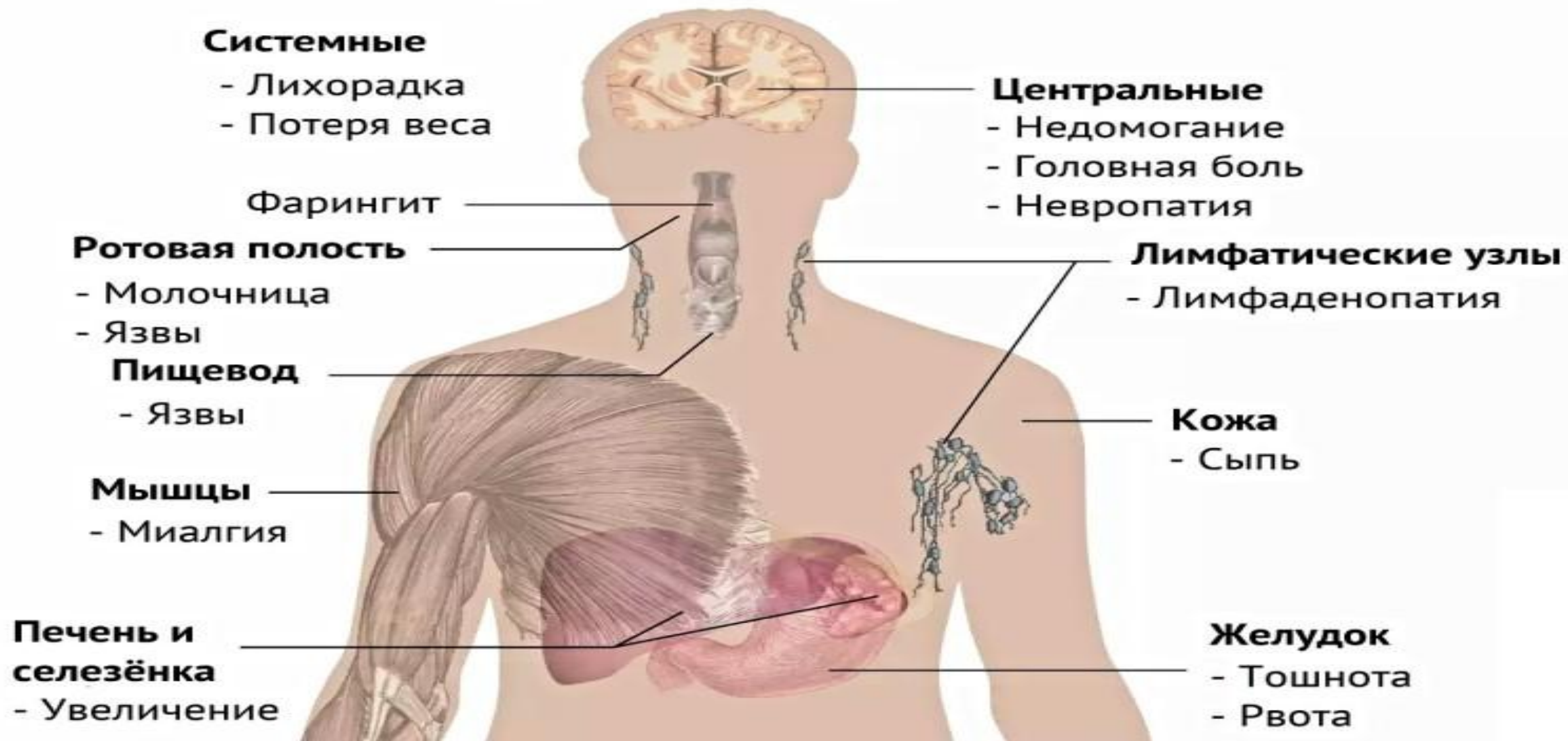
1. *Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)* вызывает заболевание, которое называют “синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД)”. Этот вирус относится к ретровирусам и имеет тропизм к клеткам иммунной системы и некоторым другим клеткам, несущим CD4+ рецептор. CD4 является фактически рецептором для ВИЧ, благодаря которому РНК вируса попадает (инфицирует) клетки, формирует ДНК- копию, которая встраивается в ДНК (геном) клетки хозяина и получает возможность реплицироваться.

Мишени для антиретровирусных препаратов



Вирус оказывает на клетки цитопатический эффект, вызывая поражение Т-хелперов и других CD4+ клеток, снижение индекса CD4/CD8, глобальный дефект гуморального и клеточного иммунитета в сочетании с поликлональной активацией В-лимфоцитов, резкое ослабление противoinфекционной и противоопухолевой защиты. Парадокс- прогрессирующее заболевание (иммунодефицита) на фоне активного антительного ответа и ГЗТ на ВИЧ. На этом фоне присоединяются оппортунистические (СПИД-ассоциированные) вторичные инфекции и инвазии (ЦМВ, герпес, пневмоцистоз, токсоплазмоз, микоплазмоз и др.).

Симптомы Острой ВИЧ-инфекции



2. Цитомегаловирус. ЦМВ инфекция приводит к резкому снижению CD4+ Т-лимфоцитов и гиперактивности CD8+ Т-клеток, угнетению клеточного иммунитета. ЦМВ относится к семейству герпес-вирусов, часто вызывающих персистентные инфекции и развитие вторичных иммунодефицитов.

Поражение внутренних органов на фоне иммуносупрессии

ЦМВИ

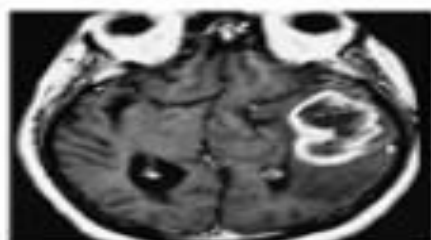
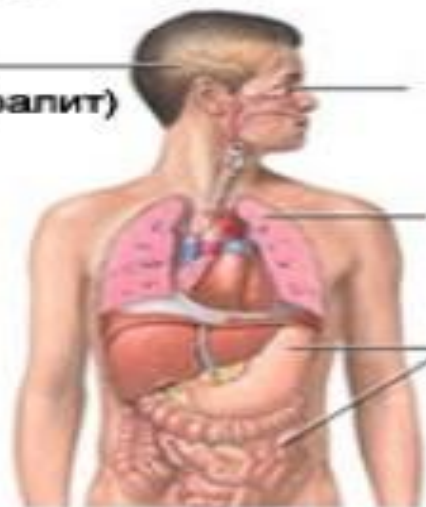
Врожденная ЦМВИ

Мозг (энцефалит)

Глаза (ретинит)

Легкие (пневмония)

Желудочно-кишечный тракт (гастроэнтерит)



Рак (глиобластома)



Заболевания сосудов (атеросклероз)



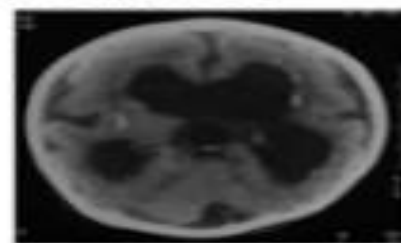
Плацента

Плод

ЦМВ передается плоду через плаценту

Умственная отсталость

Глухота

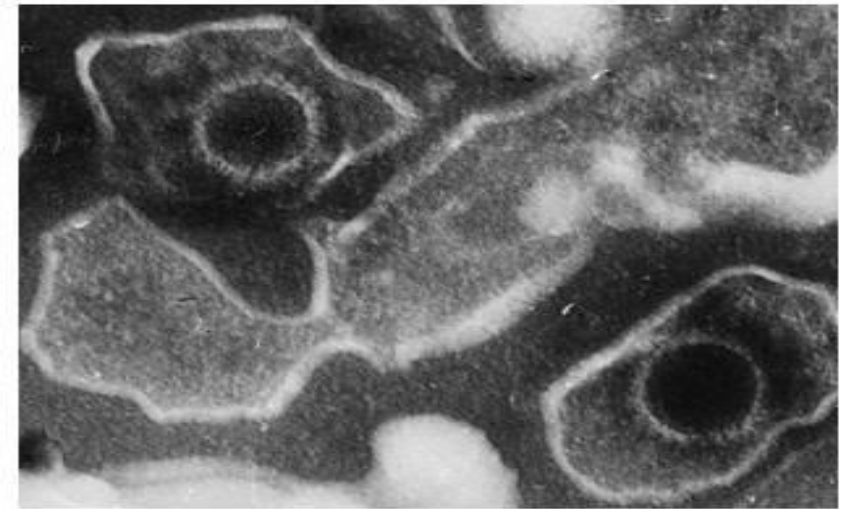


- Первичная инфекция
- Реактивация
- ...▶ Влияющий фактор



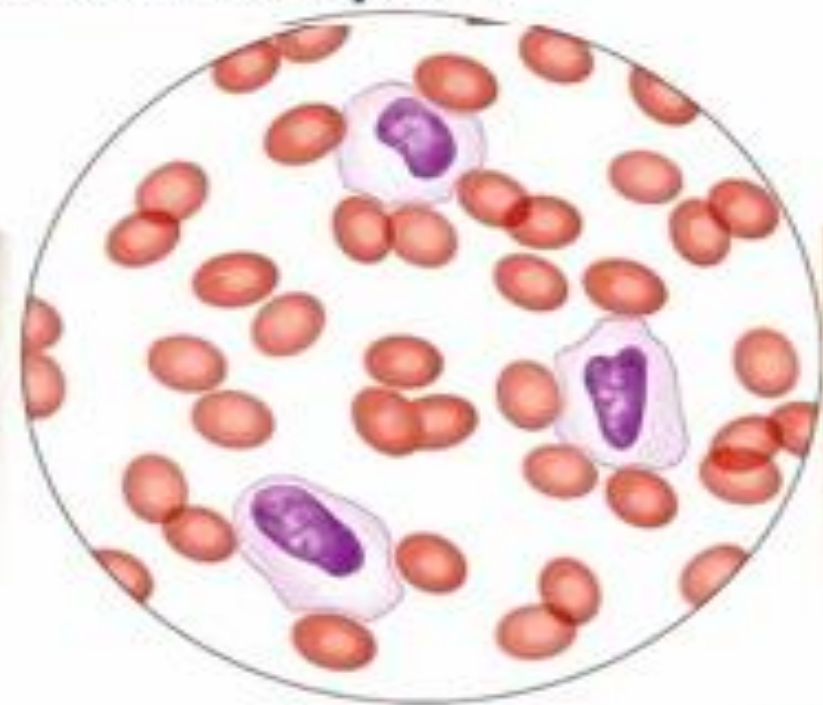
3. *Вирус Эпштейн-Барр* вызывает инфекционный мононуклеоз. Рецептором для этого вируса является CD21- рецептор, поэтому поражаются преимущественно В- клетки. Эти же рецепторы имеются на дендритных клетках лимфоидных фолликулов, цервикальном эпителии. CD21 рецептор является местом присоединения C3d- компонента комплемента. Присоединение к рецептору вируса Эпштейн- Барр вызывает экспрессию на мембране В- лимфоцитов особого антигена, распознаваемого CD8+ лимфоцитами как чужеродного. В результате В- клетки становятся мишенью для собственных Т- клеток. В крови определяется атипичный Т- лимфоцитоз, бласттрансформация В- клеток, выработка гетерофильных антител. Формируется сложный иммунодефицит с элементами аутоагрессии.

- Геном вируса Эпштейна — Барр представлен двуцепочечной ДНК, вирус в своем развитии не имеет РНК-стадии. Вирус способен реплицироваться, в том числе в **В-лимфоцитах**; в отличие от других вирусов герпеса он не вызывает гибели клеток, а напротив, активирует их **пролиферацию**. Вирионы включают специфические антигены: капсидный (VCA), ядерный (EBNA), ранний (EA) и мембранный (MA) антигены.



Мононуклеоз вызывается
вирусом Эпштейна-Барр

образец крови, который показывает
атипичные лимфоциты



Симптомами
инфекционного
заболевания
являются опухшие
небные миндалины
(фарингит)

опухшие шейные лимфатические узлы (лимфаденопатия)

Иммунодефициты при ожогах усугубляют опасность инфекционных осложнений. В первые дни преобладает снижение иммуноглобулинов основных классов (особенно IgG). В дальнейшем действие ожоговых антигенов приводит к В-клеточной стимуляции. Отмечено снижение ряда показателей Т-клеточного иммунитета в результате действия ожоговых токсинов- CD3⁺ и CD4⁺ клеток, ингибируется фагоцитоз, снижается активность комплемента. Прогностически неблагоприятен дисбаланс соотношения CD4/CD8.

Иммунодефициты, связанные с недостаточностью питания, голоданием, нарушениями обмена веществ.

При сахарном диабете возникает предрасположенность к бактериальным инфекциям, связанная с нарушением функций лейкоцитов-хемотаксиса, адгезивных и бактерицидных свойств.

Дефицит белка в организме также повышает восприимчивость к инфекциям. Угнетается первичный иммунный ответ (синтез IgM), фагоцитарная активность клеток, митогенная активность (по данным РБТЛ с ФГА).

Дефицит микроэлементов существенно сказывается на иммунной системе. Дефицит железа ведет к снижению активности железосодержащих ферментов, Т- звена, уровня миелопероксидазы и АФК. Дефицит цинка ведет к гипофункции тимуса со снижением CD4+ Т- лимфоцитов, ответа на митогены, активности NK клеток, фагоцитарного звена. Дефицит лития ведет к недостаточности Т- лимфоцитов, особенно CD8+ клеток. Существенно сказывается на иммунную систему дефицит меди, селена, кальция, магния. С дефицитом магния связаны нарушения синтеза антител, активации системы комплемента.

Лекарственные иммунодефициты связаны преимущественно с их иммунотоксическим действием. Достаточно часто отмечается активация Т- супрессоров, уменьшение количества В- клеток, снижение IgA. Существенное влияние на иммунный статус оказывают антибиотики, даже при коротких циклах применения, прежде всего - пенициллины, тетрациклины, стрептомицин, противотуберкулезные и антигрибковые препараты.

Они вызывают :

- дефекты формирования первичного иммунного ответа (скорости образования клона плазматических клеток и антителообразования);
- снижение противовирусной защиты;
- снижение цитотоксической активности Т- лимфоцитов;
- уменьшение фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов.

Около 70 тысяч химических соединений, связанных с *производственной деятельностью и нарушениями экологической обстановки* относятся к разряду токсических и оказывают разнообразное действие на иммунную систему.

Существенное влияние на иммунную систему оказывает *стресс*. Начальный период острого стресса характеризуется снижением противоопухолевого и противoinфекционного иммунитета, в дальнейшем могут присоединяться аутоиммунные и аллергические реакции. Хронический стресс неизбежно приводит к формированию вторичного иммунодефицита.

Существенное меняется иммунный статус *при старении*. Отмечается инволюция тимуса, снижается уровень тимического фактора. С возрастом снижается активность клеточного иммунитета, страдают этапы распознавания антигена, пролиферативная активность Т-клеток, изменяется CD4/CD8 индекс в сторону супрессорной активности, страдают надзорные функции противоопухолевой защиты.

В отличие от первичных иммунодефицитов, вторичные иммунодефициты в большинстве случаев не носят необратимого характера и функции иммунной системы могут восстанавливаться, если прекращается действие факторов, обусловивших иммунодефицит.

• Возбудители СПИД- ассоциированных заболеваний.

• Классические инфекционные болезни вызывают патогенные микроорганизмы. Существует группа условно - патогенных возбудителей, способных вызывать патологический процесс у лиц с нарушениями иммунного статуса (оппортунистические возбудители). Следовательно, оппортунистические инфекции являются иммунодефицит - ассоциированными. Определенная группа возбудителей оппортунистических инфекций ассоциирует с развитой стадией ВИЧ- инфекции (СПИДом).

- Эти инфекции называют СПИД-ассоциированными, их можно рассматривать как суперинфекцию. Для каждого региона мира характерна своя структура СПИД-ассоциированных инфекций в зависимости от региональной структуры инфекционной патологии.

- В зависимости от этиологии и патогенеза иммунодефицита манифестируют (проявляются) различные инфекции и инвазии. При дефиците гуморального иммунитета преобладают бактериальные инфекции, при преимущественном клеточном иммунодефиците - вирусные, протозойные и грибковые. Из большого числа известных оппортунистических инфекций в стандартный перечень СПИД - индикаторных включено 13 нозологических форм,

- ОТНОСЯЩИХСЯ К ВЫЗЫВАЕМЫМ ПРОСТЕЙШИМИ (Toxoplasma gondii, Isospora belli, Cryptosporidium spp., Pneumocystis carinii- ПНЕВМОЦИСТЫ ОТНЕСЕНЫ К БЛАСТОМИЦЕТАМ - ПОЧКУЮЩИМСЯ ДРОЖЖЕПОДОБНЫМ ГРИБАМ), грибам (Candida albicans, Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis), бактериями (Salmonella spp., Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium complex), вирусами (Herpes simplex, Cytomegalovirus hominis).

-). По данным многих авторов примерно у половины больных СПИДом в клинике доминирует пневмоцистная пневмония, у четверти - саркома Капоши (предположительно вызывается вирусом герпеса человека 8 типа - ВГЧ8). Часто встречаются инфекции, вызываемые различными герпес-вирусами, кандидоз.

Саркома Капоши при ВИЧ-инфекции



Саркома Капоши

□ ВОЗБУДИТЕЛЬ:

- вирус герпеса человека типа 8 (ВГЧ-8) также известный как вирус герпеса, ассоциированный с саркомой Капоши;
- заболевание возникает при развитии иммунодефицита у ВИЧ-инфицированных.

□ КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА:

- пятна, бляшки, папулы, узелки или новообразования, твердые на ощупь, от синюшно-фиолетовых до коричнево-черных; как правило, не беспокоят пациента.

□ РАСПОЛОЖЕНИЕ ЭЛЕМЕНТОВ:

- лицо, грудная клетка, половые органы, стопы и слизистая полости рта;
- как правило, элементов много, и они располагаются симметрично;
- часто наблюдается поражение внутренних органов и непроходимость лимфатических сосудов.

- Обращают на себя внимание два обстоятельства:
- - крайняя таксономическая разнородность СПИД-ассоциированных инфекций и инвазий (вирусы, бактерии, простейшие, грибы);
- - двуликость форм инфекционного процесса - латентное бессимптомное течение (чаще при нормальном иммунном статусе) или склонность к генерализации (при иммунодефиците).
- Остановимся на характеристике наиболее важных групп возбудителей. Среди них одни из наиболее распространенных - герпес - вирусы и вызываемые ими инфекции.

- Вирусы семейства Herpesviridae.
- Название эти вирусы получили от греч. herpes - ползучий. Относятся к ДНК - содержащим вирусам. Выделяют три подсемейства.
- 1. *Alphaherpesvirinae* характеризуются высокой цитопатической активностью, широким кругом поражаемых хозяев, часто вызывают латентное инфицирование нервных ганглиев. К ним относятся Herpes simplex virus (вирус простого герпеса - ВПГ типа1 и типа2), virus varicella- zoster- вирус ветряной оспы - опоясывающего лишая, многочисленные вирусы ЖИВОТНЫХ.

- 2. *Bethaherpesvirinae* характеризуют более длительным репродуктивным циклом, медленным развитием цитопатического эффекта, узким кругом хозяев. К этой группе относится цитомегаловирус человека - возбудитель цитомегаловирусной инфекции (цитомегалии).
- 3. *Gamtaherpesvirinae* специфичны для Т- и В-лимфоцитов, часто обуславливая их латентную инфекцию, размножаются преимущественно в лимфобластоидных клетках, имеют узкий круг хозяев. К ним относится вирус Эпштейн-Барр (возбудитель инфекционного мононуклеоза), вирус болезни Марека (у птиц), некоторые герпес-вирусы обезьян.

- Значительная часть герпесвирусов вызывает острые и латентные инфекции, а также обладает онкогенным потенциалом (ВПГ2 может вызывать аденокарциному шейки матки, вирус ЭБ- саркому Беркитта, ВПГ8- саркому Капоши и др.). Вирусы этого семейства относятся к числу наиболее распространенных патогенов человека. Антитела к ВПГ выявлены у 70-100% взрослого населения, к вирусу Эпштейн- Барр - у 95%, ЦМВ - у 60%.

- Основные герпесвирусы.

- 1. *ВПГ типа 1* присутствует в организме человека чаще, чем любой другой вирус. Инфицирование происходит в раннем детском возрасте (чаще через слюну), латенция вируса чаще наблюдается в тройничном нервном узле, инфекция протекает по типу рецидивов, вирус обладает дермонеуротропным действием. Наиболее частая форма - herpes labialis.

- *2. ВПГ типа 2* передается половым путем или новорожденному при родах от больной матери, чаще вызывает генитальные поражения и герпес новорожденных, не исключается его передача со спермой. Мигрируя из первичного очага размножения в эпителии слизистых (чаще генитально - ректальный герпес), ВПГ проникает в поясничные ганглиозные узлы, где может сохраняться в латентном состоянии, иногда обуславливает кресцовый радикулит.

- 3. *Вирус ветряной оспы (V-Z)* может вызывать высококонтагиозное инфекционное заболевание - ветрянную оспу (при первичном контакте вируса с организмом), а также опоясывающий лишай (зостер), сопровождающийся воспалительной реакцией в задних корешках спинного мозга и в ганглиях и высыпанием везикул на коже по ходу зоны иннервации (ответ иммунного хозяина на реактивацию вируса в ганглиях).

- *Цитомегаловирус (ЦМВ)* обладает способностью образовывать гигантские (*цитомегалия*) клетки, содержащие тельца включений. ЦМВ способен вызывать врожденную (внутриутробное заражение) и приобретенную цитомегалию, способен поражать различные органы и ткани, вызывать бессимптомное носительство и клинически выраженные формы инфекции. Вирус обладает выраженным иммунодепрессивным действием, способен инфицировать иммунокомпетентные клетки и латентно персистировать в них. Вирус может поражать печень, легкие, головной мозг, сердце, мочеполовые органы, слизистые оболочки желудочно - кишечного тракта. Вирус обнаружен в слюнных железах (и в слюне), почках (соответственно - в моче), материнском молоке, сперме, вагинальном содержимом, может передаваться половым путем. Длительное сохранение ЦМВ в клетках слюнных желез и выделение со слюной позволило назвать эту инфекцию “*болезнью поцелуев*”. Наиболее тяжелые последствия имеет внутриутробная ЦМВ инфекция (врожденная цитомегалия).

- 5. *Вирус Эпштейн-Барр (ЭБ)* вызывает в подростковом возрасте *инфекционный мононуклеоз*, способен вызывать хроническую ВЭБ инфекцию, лимфому Беркитта, карциному носоглотки. Вирус передается воздушно - капельным путем, реже - половым. Вирус имеет мембранный антиген (МА), ядерный антиген (ЕВНА), поздний антиген вирусного капсида (VCA). Вирус индуцирует появление популяции реактивных Т- лимфоцитов и атипичных мононуклеаров. Он специфически связывается с В-лимфоцитами, размножается в них, вызывая их поликлональную активацию и дифференцировку в плазматические клетки, секретирующие гетерофильные антитела с низкой активностью к ВЭБ, но реагирующие с различными антигенами, в т.ч. антигенами эритроцитов различных животных. Геном ВЭБ может сохраняться в В- лимфоцитах в латентном состоянии.

- 6-7. *Вирусы герпеса человека типа 6 и 7 (ВГЧ6 и ВГЧ7)*. Оба вируса поражают лимфоциты и могут вызывать лимфопролиферативные заболевания. ВГЧ6 может вызывать В-клеточные лимфомы, ложную краснуху (острую вирусную инфекцию детей младшего возраста с розеолезной сыпью), возможно - *синдром хронической усталости*. ВГЧ7 может вызывать экзантемы у детей.
- 8. *ВГЧ8* признают возможным фактором развития саркомы Капоши.
- Лабораторная диагностика. Используют три основных подхода - ПЦР-диагностику, ИФА (прежде всего выявление антител класса IgM), МФА с моноклональными антителами.
-

- Вирус краснухи.

- Этот распространенный вирус относится к семейству *Togaviridae*, монотипному роду *Rubivirus*. Представляет собой небольшой сферический оболочечный РНК-вирус с икосаэдральным нуклеокапсидом, заключенным в липидную оболочку. Вирус передается воздушно-капельным и вертикальным (трансплацентарная передача с развитием внутриутробной инфекции и тератогенным действием) путями. Отличается от других тогавирусов наличием нейраминидазы.

- У человека вызывает острую вирусную инфекцию, чаще наблюдаемую у детей - краснуху. Наиболее опасна эта инфекция для беременных, особенно в первом триместре беременности. Чаще наблюдают пороки сердца, микроцефалию, множественные пороки развития.
- Краснуха - высококонтагиозная инфекция, возможны крупные эпидемические вспышки, при выздоровлении формируется пожизненная невосприимчивость к инфекции. При иммунопрофилактике можно использовать живую аттенуированную вакцину.