

Крымский государственный медицинский университет

им. С.И. Георгиевского

Богадельников И.В., Смирнов Г.И., Мужецкая Н.И.

**Особенности течения  
инфекционных процессов**



# За все надо платить

- В XIX–XX вв. и в предшествующем им времени большинство возбудителей высоко контагиозных инфекций (например, натуральной оспы) оказывали селективное (избирательное) давление на человеческую популяцию, «выбивая» (приводя к гибели) в первую очередь тех индивидуумов, генетические дефекты иммунной системы (мутации) которых были в большем количестве или наиболее существенными.

# Полиморфизация генов

- Деление клеток иммунной системы не проходит идеально. Если во время деления клеток возникают точечные мутации в генах, обусловленные заменой одного или нескольких нуклеотидов, то гибели организма не происходит. Чаще всего они происходят во время репликации хромосомы вблизи тех участков, с которых начинается репликация. Если во время репликации хромосомы будут затронуты нуклеотиды в гене, отвечающим за иммунные реакции (например, за функцию фагоцитоза ответственен ген *NRAMP1*), то нарушение функции приведет к неадекватности иммунного ответа на инфекцию
- Бернет М. Целостность организма и иммунитет. — М., 1964.
- Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. — М., 2000



# Селективное давление контагиозных инфекций

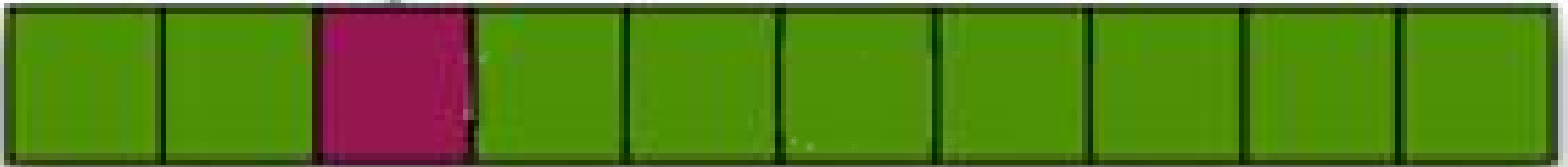
В результате успехов медицинской науки и практики в настоящее время отсутствует селективное давление контагиозных инфекционных болезней на человеческий род. Это приводит к накоплению мутаций как в человеческой популяции, так и в конкретных индивидуумах, что не только определяет клинику инфекционной болезни и ее исход, но и делает непредсказуемыми результаты профилактических прививок.

Супотницкий М.В. Неисследованные тупики вакцинации // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. — 2011. — Т. 1, № 3-4. — С. 118-127.

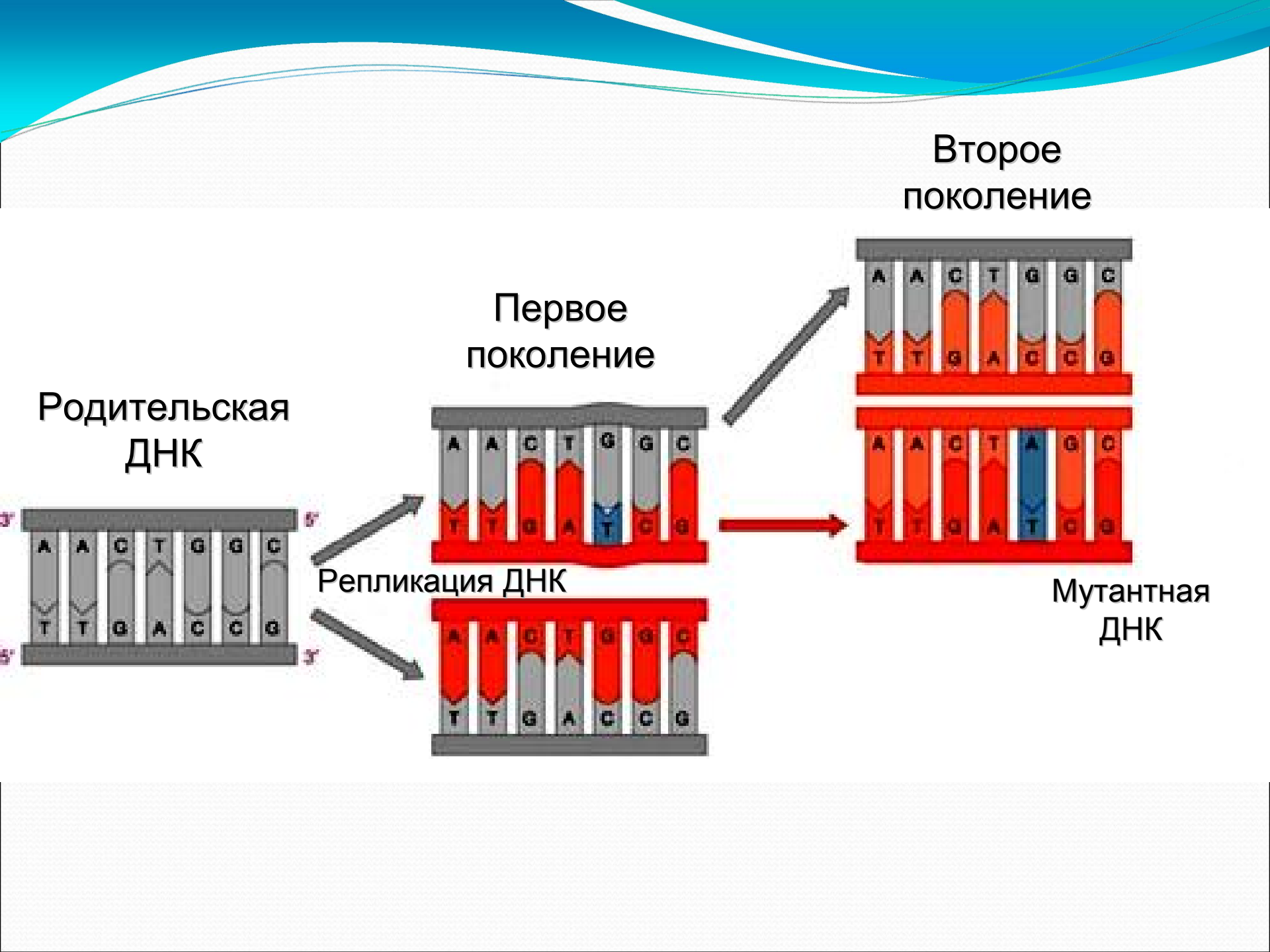
Генотип



Мутация



Мутантный генотип

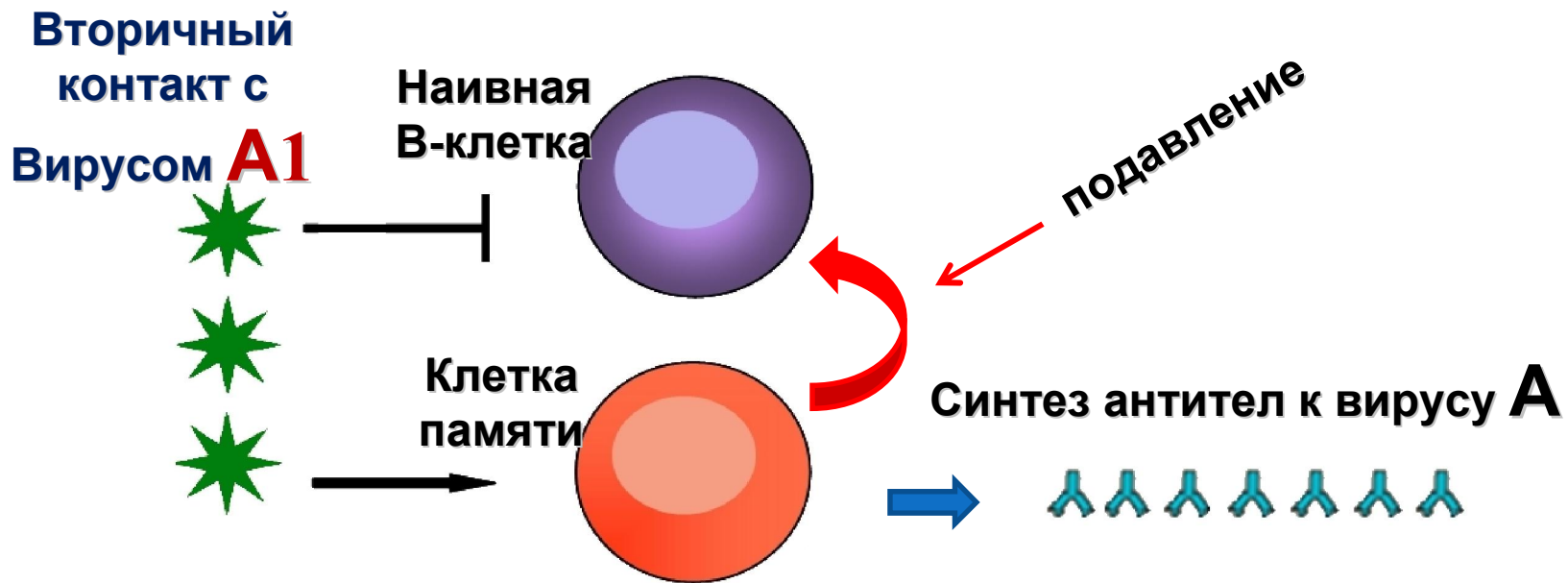
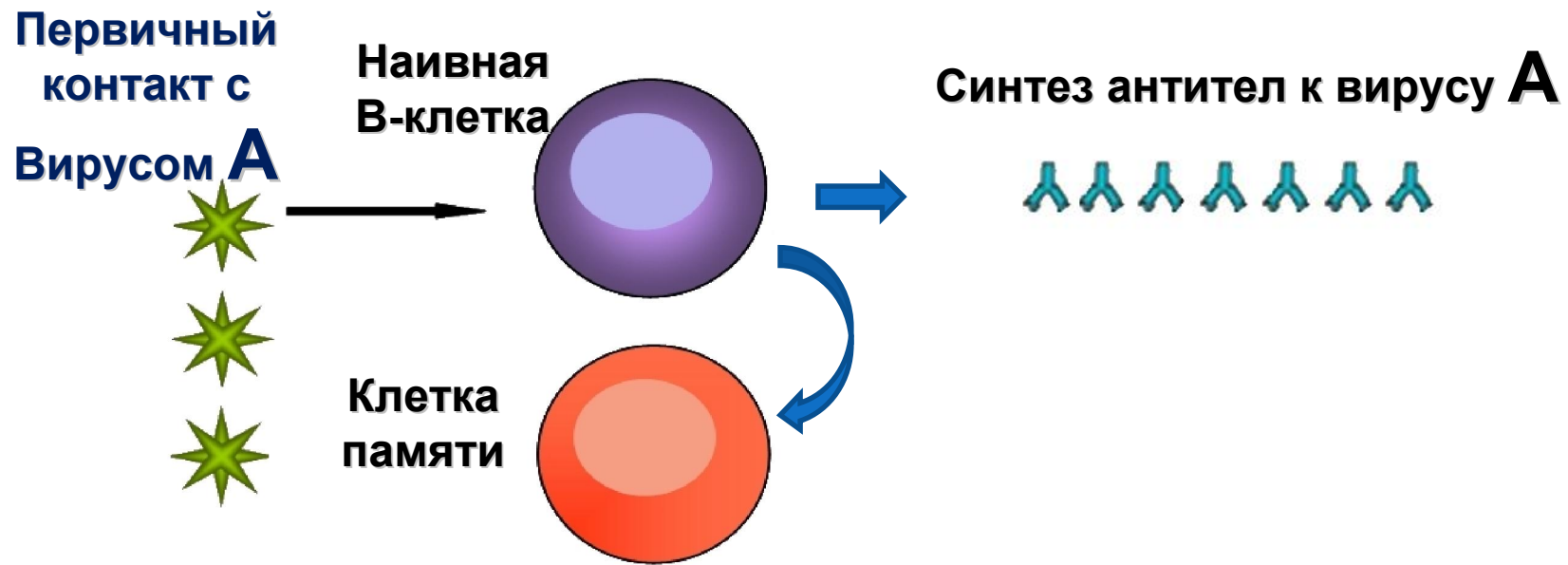




## Феномен «первичного антигенного греха» (original antigenic sin, антигенный импринтинг)

- Феномен описан впервые Francis T., 1953. Каждый антиген представляет собой несколько эпитопов, поэтому в организме синтезируются химически гетерогенные антитела, различающиеся своей специфичностью. Но если клональность антигена ограничена, то антигены индуцируют мало отличающиеся иммунные ответы.
- Если иммунная система столкнулась с одним таким антигеном (первым), а позже сталкивается с другим антигеном (вторым), имеющим структурное сходство с первым, то она отвечает синтезом антител не на второй, а на первый антиген.

Davenport F. M., Hennessy A. V., Francis T. Epidemiologic and immunologic significance of age distribution of antibody to antigenic variants of influenza virus // J. Exp. Med. — 1953. — Vol. 98. — P. 641-656.





# Влияние феномена антигенного импринтинга на инфекционный процесс

- Поскольку феномен представляет собой анамнестический ответ иммунной системы на антиген, с которым она столкнулась впервые (грипп, ВИЧ-инфекция, лихорадка Денге и др.), то организм не вырабатывает протективные антитела на новый штамм (грипп) или измененный (ВИЧ) вариант возбудителя, что в итоге:
  1. Повышает тяжесть инфекционного процесса
  2. Обеспечивает распространение вируса в иммунных человеческих популяциях

# Антителозависимое усиление инфекции в инфекционном процессе (antibody-dependent enhancement, ADE)

Суть феномена состоит в том, что вирусоспецифические антитела связывают вирус и посредством взаимодействия с рецепторами, расположенными на поверхности усиливают его проникновение в фагоцитирующие клетки и в отдельных случаях его репликацию (ВИЧ-инфекция, лихорадка Эбола, гепатит С, корь, лихорадка Денге и др.)

Hawkes R.A. Enhancement of the infectivity of arboviruses by specific antisera produced in domestic fowls // Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci. 1964. V. 43. P. 465-482.

Супотницкий М.В. Новости медицины и фармации. — 2014. — № 9-10. — С. 19-23; № 11-12. — С. 16-20.



# Схема феномена антителозависимого усиления инфекции

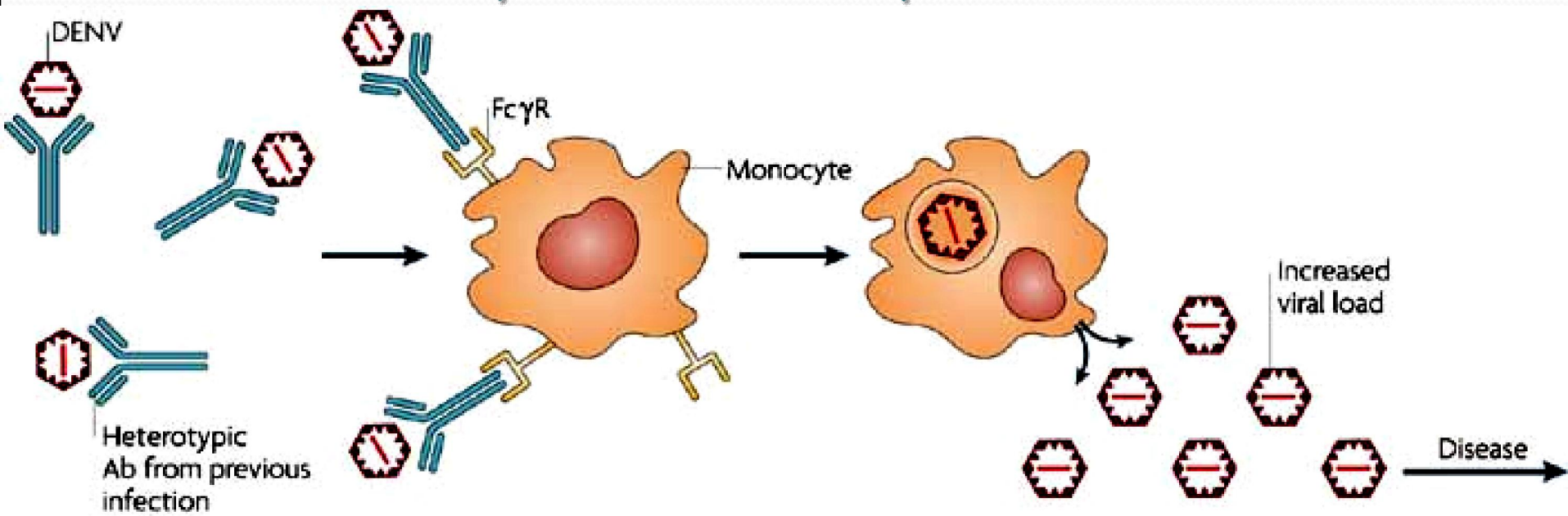


Схема циклического инфекционного процесса по  
М.В.Супотницкому, 2009г.

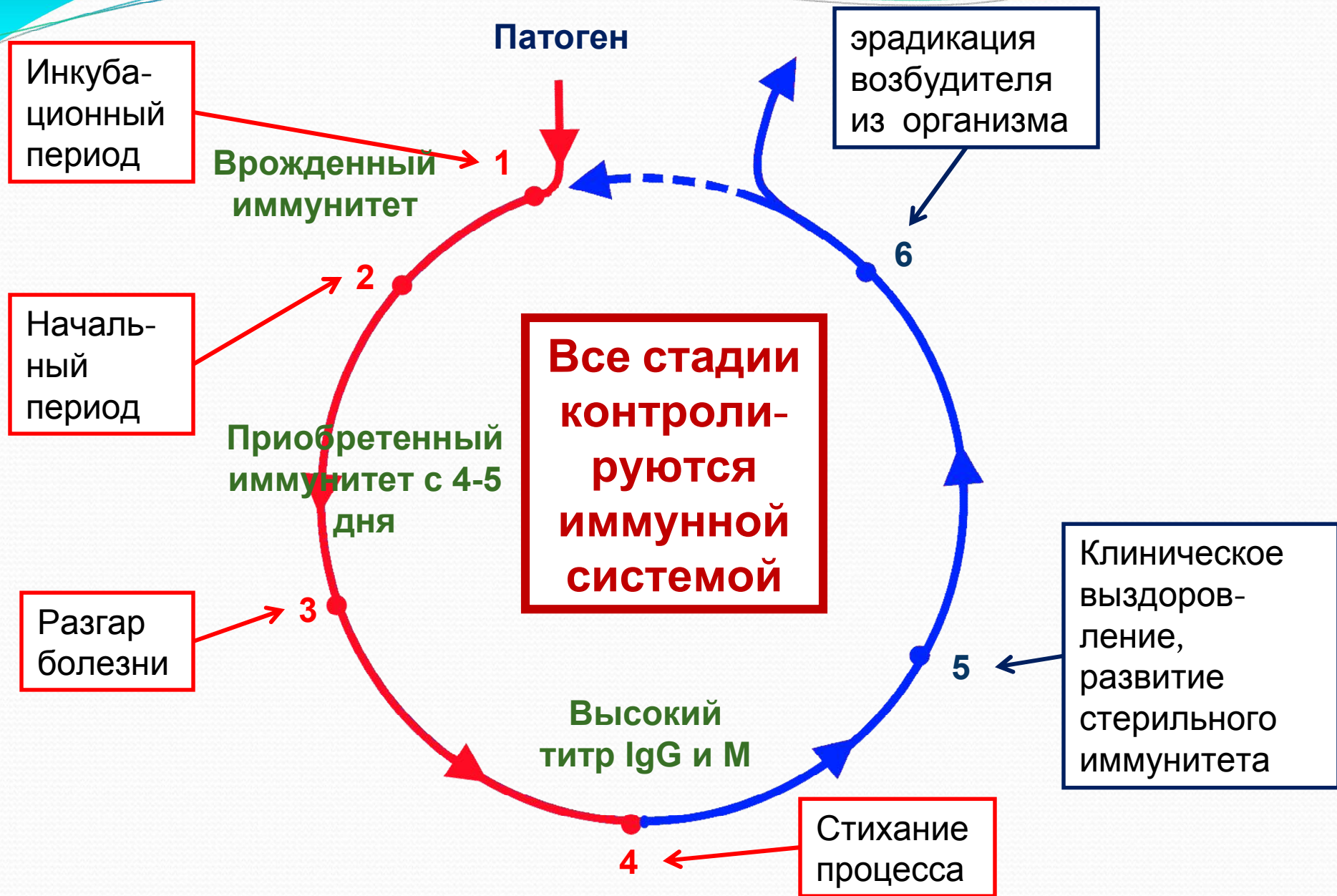
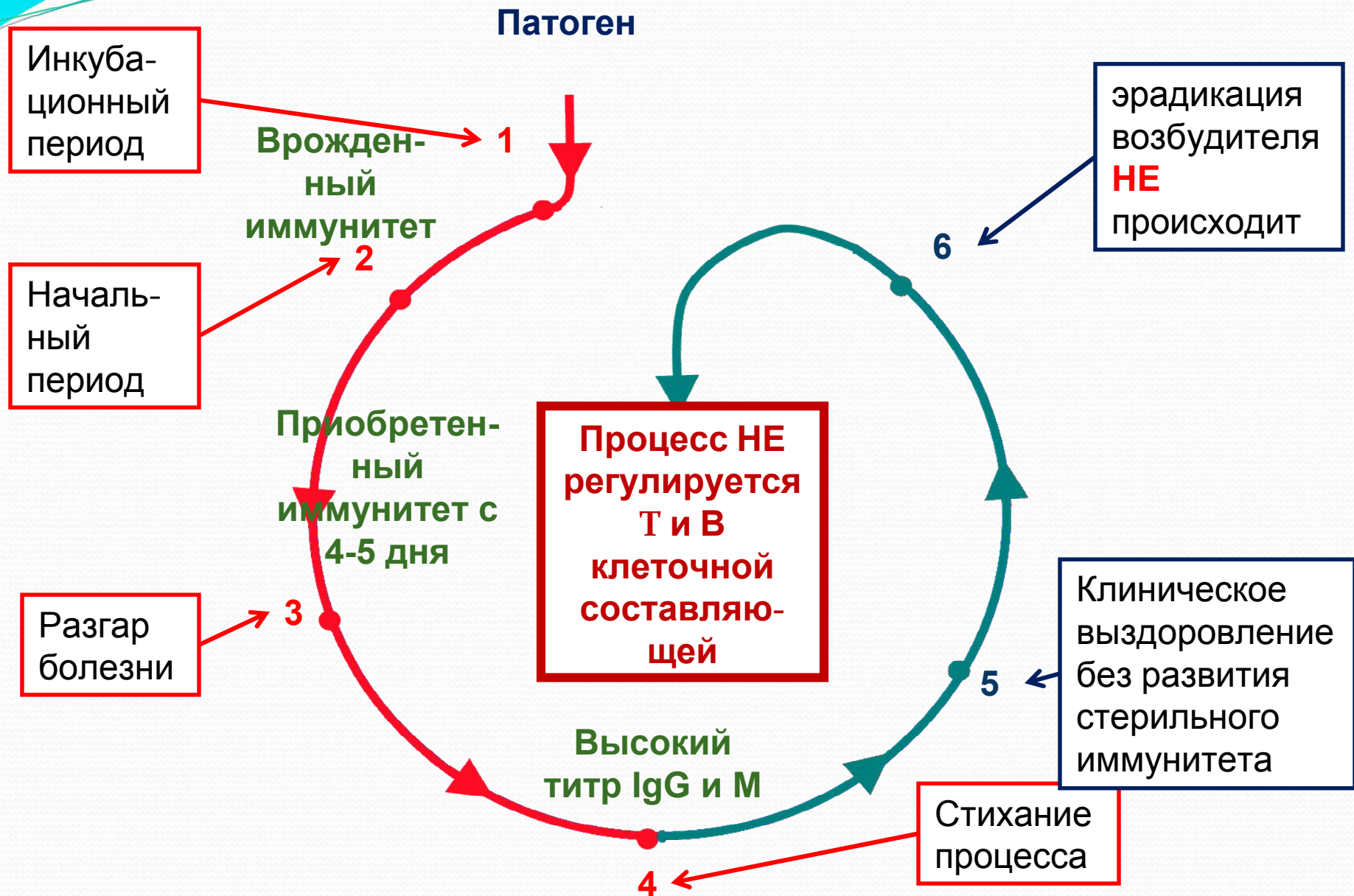




Схема нециклического инфекционного процесса  
(на примере герпесвирусной инфекции) по М.В.Супотницкому, 2009 г.



# Схема многокомпонентного нециклического инфекционного процесса

Инкубационный период

Патогены

Врожденная устойчивость

Начальный период

1  
2  
3  
Вirus интегрируется с геномом человека, иммунная система распространяет вирус по клеткам иммунной системы

Высокий титр IgG и M, полиморфизация вируса

Чередующиеся периоды ремиссии болезни, регресс иммунной системы

Эрадикация возбудителя НЕ происходит

Асимптоматический период болезни



Ослабление контроля клеточной и гуморальной иммунной систем, развитие специфически ассоциируемых инфекционных процессов





## Характерные симптомы и признаки СПИД-ассоциируемых инфекций у людей различным иммунным статусом

Вид возбудителя	Здоровые	С иммунологической дисфункцией	С приобретенным иммунодефицитом, в том числе вызванным ВИЧ
<i>Cryptosporidium spp.</i>	В подавляющем большинстве случаев — бессимптомное носительство	Преходящая самокупирующаяся диарея	Персистирующая водянистая диарея, диссеминация (холангит: холецистит, реактивный панкреатит, пневмония)
<i>Toxoplasma gondii</i>	У 99 % людей — бессимптомное носительство, около 1 % лимфаденопатия	Лимфаденопатия, хроническая инфекция с органными поражениями, в том числе ЦНС	Менингеальные знаки, двигательные расстройства (очаговая дистония, гемибаллизм), пневмония, хориоретинит
<i>Pneumocystis carinii</i>	В подавляющем большинстве случаев — бессимптомное носительство	Интерстициальная пневмония	Рецидивирующая интерстициальная пневмония, кавернизация легких, диссеминация с эктопическими поражениями (кожи, костей, сетчатки, щитовидной железы, кишечника, гепатобилиарной системы, КМ)
<i>Isospora belli</i>	Носительство или кратковременная самокупирующаяся диарея	Хроническая диарея с признаками мальабсорбации	Хроническая рецидивирующая диарея с диссеминацией возбудителя в лимфатические узлы



Вид возбудителя	Здоровые	С иммунологической дисфункцией	С приобретенным иммунодефицитом, в том числе вызванным ВИЧ
<i>Leishmania infantum</i>	У взрослых — латентная инфекция	Лихорадка, гепато- и спленомегалия, панцитопения, иммуносупрессия	Диссеминация с эктопическими поражениями (легочные инфильтраты, плевральные выпоты, эзофагогастродуоденит, поражение гепатобилиарной системы, кожные поражения). Характерно: часто нет спленомегалии, отсутствуют специфические антитела в сыворотке
<i>Acanthamoeba spp</i>	Носительство	Изъязвление роговицы, гранулематозный энцефалит	Энцефалит, некротическая пневмония, панникулиты
<i>Blastocystis nominis</i>	Носительство	Легкая самокупирующаяся диарея	Хроническая рецидивирующая диарея
<i>Strongyloides stercoralis</i>	В 50 % случаев бессимптомно, линейная крапивница, бронхообструктивный синдром, легкая диарея, эозинофилия	Гиперинвазивный и диссеминированный с присоединением бактериальной инфекции с септициемией, эозинофилия, парез кишечника	Чаще всего диссеминированный стронгулоидоз: истощение, хроническая диарея: асцит, пневмония, нефрит, менингит, хроническая линейная крапивница
<i>Sarcoptes scabiei</i>	Чесоточные ходы, зуд	Диссеминированная инвазия с тяжелыми кожными поражениями	Диссеминированная инвазия, может служить ко-фактором сепсиса с летальным исходом



Вид возбудителя	Здоровые	С иммунологической дисфункцией	С приобретенным иммунодефицитом, в том числе вызванным ВИЧ
<i>Candida albicans</i>	В подавляющем большинстве случаев носительство	Стоматит, эзофагит, хронический гранулематозный кандидоз кожи, диссеминированный (кандидемия, кандидоз ЦНС, гломерулонефрит, эндофтальмит, эндокардит, холецистит, гепатит)	Стоматит, эзофагит, вагинит, кандидоз кожи, пневмония, очень редко кандидоз ЦНС
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Чаще всего — бессимптомно, реже — менингит, острый бронхит	Острый менингоэнцефалит, лихорадка, фунгемиа, криптококкома кожи, остеомиелит, целлюлит, спондилит	Подострый менингоэнцефалит, диссеминированная инфекция (миокардит, медиастенит, плеврит, интерстициальная пневмония, тиреоидит, панкреатит, нефрит, эндофтальмит)
<i>Histoplasma capsulatum</i>	В большинстве случаев — бессимптомно, 1% — острый диссеминированный	Хронический легочный или хронический прогрессирующий диссеминированный гистоплазмоз	Диссеминированный гистоплазмоз (истощение, лихорадка, гепатоспленомегалия, панцитопения, ДВС синдром, поражение кожи, менингит, хориоретинит)



Вид возбудителя	Здоровые	С иммунологической дисфункцией	С приобретенным иммунодефицитом, в том числе вызванным ВИЧ
<i>Coccidioides immitis</i>	В 50 % случаев — бессимптомно, в 0.2-10 % — абсцессы кожи, мягких тканей, л/узлов, костей, бронхопневмония	Пневмония, лихорадка, лимфаденопатия, менингит, кардиомиопатия, спондилит	Чаще всего кокцидиоидный “сепсис” — пневмония, абсцессы мозга, мягких тканей, кожи, почек, гепатит, панкреатит, поражение КМ, селезенки
<i>Cytomegalovirus hominis</i>	В подавляющем большинстве случаев — носительство	Пневмония, гепатит, стоматит, эзофагит: “мононуклеозоподобный” синдром, виремия, анемия, тромбоцитопения	Интерстициальная пневмония, стоматит, эзофагит, колит, проктит, менингоэнцефалит, полирадикуломиелит, адреналит хориоретинит, нефрит
<i>Herpes simplex</i>	Практически всегда – носительство, редко – гингивостоматит, локальные везикулярные высыпания на коже	Стоматит, эзофагит, гепатит, пневмония, распространенные везикулярные высыпания на коже, часто рецидивирующего характера	Стоматит, эзофагит, ретинит, менингоэнцефалит, пневмония, проктосигмоидит, перианатальный герпес, диссеминированное поражение кожи, гепатит, нечасто — генерализованная герпетическая инфекция
<i>Mycobacterium avium complex</i>	Носительство	Хронический легочный, вялотекущий процесс	Хроническая диарея, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, бактериемия, колит, поражение лимфоузлов (часто мезентериальных), редко — поражение легких



Вид возбудителя	Здоровые	С иммунологической дисфункцией	С приобретенным иммунодефицитом, в том числе вызванным ВИЧ
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Чаще всего — носительство, реже — туберкулез бронхов, очаговый, инфильтративный процесс в легких, разрешающийся полностью после адекватной терапии	Очаговый, инфильтративный, склонность к развитию каверн, милиарный туберкулез, довольно часто внелегочные формы (кости, ЦНС)	Неблагоприятно протекающий, ранее приобретенный туберкулез, торпидность к общепринятой терапии, отрицательная кожная проба с туберкулином, часто туберкулез легких протекает по типу диффузной интерстициальной пневмонии, нередко внелегочные формы (поражение селезенки, лимфоузлов, почек, костей, кишечника, менингоэнцефалит)
<i>Salmonella s pp.</i>	Очень часто носительство, редко — диарея, рвота, лихорадка, обезвоживание	Пневмония, нефрит, гастроэнтероколит, септицемия, септикопиемия	Практически всегда генерализованная форма, редко - гастроэнтероколит

Лысенко А. Я., Турьянов М. Х., Лавадовская М. В. и др. ВИЧ-инфекция и СПИД-ассоциируемые заболевания. — М., 1996.



# Выводы

1. В настоящее время инфекционный процесс может протекать в следующих формах:
  - а) как циклический
  - б) как нециклический
  - в) как многокомпонентный нециклический
2. Наибольшую проблему современной медицины представляет нециклический и многокомпонентный нециклический инфекционные процессы, характерные для ВИЧ/СПИДа и ассоциированных с ним инфекций, вирусных гепатитов, герпесвирусных заболеваний, Т-клеточного лейкоза и др.



# ВЫВОДЫ

- 3. Феномены иммунологического импринтинга и антитело зависимого усиления инфекции, а также состояние иммунной системы организма определяют тяжесть эпидемического и инфекционного процессов и эффективность проведенной вакцинации.
- 4. Терапевтические и профилактические мероприятия в отношении нециклического и многокомпонентного нециклического инфекционного процессов должны строиться с учетом биологических особенностей возбудителей, их вызвавших, а также исходя из реалий: невозможностью современной медицины добиться эрадикации возбудителей при выздоровлении.



**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ !**