

Тема 10

Инфекция. Заражение, вскрытие и исследование лабораторных животных. Определение патогенности и вирулентности. Иммуитет, его виды: врождённый (неспецифический) и приобретенный (специфический). Факторы неспецифического иммунитета (клеточные и гуморальные). Фагоцитоз. Определение фагоцитарной активности лейкоцитов

План занятия:

1. Понятия об инфекции, инфекционном процессе, инфекционном заболевании.
2. Условия возникновения инфекционного процесса.
3. Роль микроорганизмов в развитии инфекционного процесса.
4. Факторы патогенности микроорганизмов (факторы адгезии, колонизации, инвазивности, ферменты антифагоцитарные факторы, токсины).
5. Понятия «патогенность», «вирулентность», «инфекционная доза» (ID).
6. Единицы вирулентности микроорганизмов: летальные дозы (D_{Im}, LD₅₀, D_{Cl}).
7. Роль макроорганизма в развитии инфекционного процесса
8. Роль факторов окружающей среды в развитии инфекционного процесса
9. Виды инфекций (по происхождению, формам, клиническим проявлениям, источникам, путям заражения и др.)
10. Особенности инфекционных заболеваний.
11. Периоды и формы инфекционного заболевания, особенности распространения.
12. Сущность биологического метода исследования.
13. Выбор, подготовка и методы заражения лабораторных животных. Вскрытие и исследование животных.
14. Понятие об иммунитете, виды: неспецифический (врожденный) и специфический (приобретенный)
15. Факторы неспецифического иммунитета организма:
 - неспециализированные факторы защиты (кожа и слизистые оболочки, нормальная микрофлора) .
 - клеточные факторы неспецифического иммунитета (фагоциты, дендритные клетки, эозинофилы, тучные клетки, эритроциты и тромбоциты).
 - гуморальные факторы неспецифического иммунитета (комплемент, лизоцим, трансферрин, С-реактивный белок, кинины, цитокины, факторы некроза опухоли, интерфероны).
16. Фагоцитоз и его стадии:
 - феномен опсонизации.
 - киллинг микроорганизмов при фагоцитозе: кислородзависимый и кислороднезависимый механизмы.
 - завершённый и незавершённый фагоцитоз.
17. Определение фагоцитарной активности (фагоцитарный показатель, фагоцитарное число, опсоно-фагоцитарный показатель, опсонический индекс, киллинговая способность фагоцитов).

Термин «инфекция» (от позднелат. infectio — заражение), или инфекционный процесс, обозначает совокупность физиологических и патологических восстановительно-приспособительных реакций, возникающих в восприимчивом макроорганизме при определенных условиях окружающей среды в результате его взаимодействия с проникшими и размножающимися в нем патогенными или условно-патогенными бактериями, грибами и вирусами. Данные реакции направлены на поддержание

гомеостаза. Сходный процесс, но вызванный простейшими, гельминтами и насекомыми, носит название инвазия (от лат. *invazio* — нападение, вторжение).

В основе инфекционного процесса лежит феномен паразитизма, т.е. формы взаимоотношений между двумя организмами разных видов, при которой один из них, называемый паразитом, использует другого — хозяина — в качестве источника питания и места обитания. Паразитизм — свойство, закрепленное за видом и передающееся по наследству. Возбудители инфекционных и инвазионных болезней человека, животных и растений относятся к паразитам, т.е. способны к паразитической форме существования в живой системе. Для паразитов обязательна смена среды обитания и характерно наличие двух фаз жизненного цикла: паразитической фазы жизнедеятельности в живом организме и непаразитической фазы существования. При этом под непаразитической формой существования следует понимать в широком смысле этого слова сапрофитический образ жизни, а также отличные от паразитизма формы симбиоза: мутуализм, метабиоз, комменсализм и т.д., характерные для условно-патогенных бактерий. Наибольшее значение имеет та среда обитания, без которой микроб не может существовать как биологический вид. Ее называют главной, специфической средой обитания. Выделяют три категории паразитов: облигатные, факультативные и случайные.

Облигатные паразиты на всех стадиях популяционного цикла тесно связаны с организмом хозяина (паразитическое существование без попадания в окружающую среду). Они передаются трансмиссивно, трансплацентарно или контактно-половым путем. Если паразит имеет двух хозяев — теплокровного носителя и членистоногого переносчика, то его популяция представлена двумя частями: организменной (гостальной) и векторной (в переносчике).

Факультативные паразиты, помимо организма хозяина, в процессе циркуляции могут использовать и окружающую среду, но паразитическая фаза у них имеет определяющее значение. Данные микроорганизмы помимо выше названных путей передачи могут передаваться и нетрансмиссивными путями. Эта категория паразитов весьма неоднородна и состоит либо из трех частей, а именно, организменной, векторной и внеорганизменной (сапрофитической), либо из двух частей: организменной и внеорганизменной. Они образуют полузамкнутую паразитарную систему с преобладанием паразитической фазы существования над сапрофитической.

Случайные паразиты представлены организмами, для которых окружающая среда (вода, почва, растения, а также другие органические субстраты) является нормальной средой их автономного обитания. Они сохранили способность к сапрофитическому типу питания. Сапрофитическая фаза существования для них — основная и обязательная, а паразитическая — лишь эпизодическая. Они образуют открытую паразитарную систему. Таким образом, теснота связи с организмом уменьшается от облигатных паразитов к случайным, у которых роль окружающей среды обитания возрастает. При этом чем выше зависимость пищевых потребностей микробов от клетки хозяина, тем сильнее его паразитические свойства.

Инфекционный процесс и инфекционная болезнь

Возникновение, течение и исход инфекционного процесса определяются тремя группами факторов: 1) количественные и качественные характеристики микроба — возбудителя инфекционного процесса; 2) состояние макроорганизма, степень его восприимчивости к микробу; 3) действие физических, химических и биологических факторов окружающей среды, которая и обуславливает возможность установления контактов между представителями разных видов. При этом по отношению к человеку под условиями окружающей среды прежде всего следует понимать социальные условия его жизнедеятельности. Микроб определяет специфичность инфекционного процесса, а состояние макроорганизма вносит решающий вклад в форму проявления инфекционного

процесса, его длительность, степень тяжести и исход. Экологический фактор (окружающая среда) оказывает на инфекционный процесс опосредованное воздействие, изменяя восприимчивость макроорганизма либо снижая и повышая инфицирующую дозу и вирулентность возбудителя, активируя механизмы заражения и соответствующие им пути передачи инфекции и т.д.

Микробы, вызывающие инфекционные болезни, общепринято называть возбудителями инфекционных болезней. Организм человека или животного, находящийся в состоянии инфекции, т.е. паразитирования в нем возбудителя, называют инфицированным, в то время как предметы окружающей среды, на которые попали возбудители, целесообразно обозначать как загрязненные тем или иным возбудителем.

Стадии и уровни инфекционного процесса

Инфекционный процесс — это динамичная форма взаимодействия между микробами и макроорганизмом, протекающая с постоянной сменой причинно-следственных взаимоотношений. Условно его можно разделить на несколько стадий.

Первая стадия — проникновение микробов в макроорганизм. Пусковой момент инфекционного процесса — внедрение и адаптация микробов в месте входных ворот инфекции — заражение (инфицирование), а также адгезия (прилипание) микробов к клеткам макроорганизма. Ткани и органы, через которые микробы попадают в макроорганизм, образуют входные ворота. В большинстве случаев микробы проникают в макроорганизм через поврежденные кожные покровы и проницаемые для микробов неповрежденные слизистые оболочки.

Вторая стадия — колонизация — горизонтальное заселение кожных покровов и слизистых оболочек в месте входных ворот инфекции. При инфекционном процессе распространение микробов происходит не только горизонтально, по поверхности клеток, но и в глубину клеток и тканей макроорганизма. Способность микробов проникать внутрь клеток макроорганизма называется *пенетрацией*. При этом происходит размножение микробов, образование новых поколений возбудителя, а также высвобождение продуктов метаболизма микробов, их ферментов, токсинов и, кроме того, образование токсических продуктов распада клеток макроорганизма, которые оказывают повреждающее воздействие на ткани и органы.

Третья стадия — диссеминация, т.е. распространение микробов за пределы первичного очага внедрения и колонизации микробов лимфогематогенным путем, бронхогенно или периневрально (по ходу нервных стволов), что ведет к генерализации инфекционного процесса.

Четвертая стадия — мобилизация защитных факторов макроорганизма. В ответ на проникновение микробов макроорганизм мобилизует все присущие ему первоначально неспецифические, а затем специфические факторы защиты, действие которых направлено на нейтрализацию как самих микробов, так и их токсинов, а также на восстановление нарушенного гомеостаза в макроорганизме.

Пятая стадия — окончание и исходы инфекционного процесса. В большинстве случаев наступает санация макроорганизма, т.е. полное освобождение макроорганизма от микроба и приобретение им нового качества — формирование иммунитета. В ряде случаев инфекционный процесс заканчивается летально. В тех случаях, когда между микробом и макроорганизмом устанавливается равновесие, происходит формирование микробоносительства.

Инфекционный процесс не всегда проходит все присущие ему стадии и может закончиться уже на ранних этапах. Например, он может протекать в виде *абортивной* формы инфекционной болезни у привитых лиц или у лиц, ранее перенесших данное заболевание и имевших к нему иммунитет.

Инфекционный процесс может проявляться на всех уровнях организации биологической системы макроорганизма. Прежде всего, многоуровневая система инфекционного процесса включает в себя популяционный и организменный уровень. Популяционный

уровень определяет взаимодействие микробов с восприимчивыми особями популяции. Организменный уровень представляет собственно инфекционный процесс, так как инфекция — это система реакций, которые возникают в восприимчивом макроорганизме. Нижестоящими уровнями являются тканево-органный, клеточный и субклеточный, или молекулярный уровень, в основе которого лежит конкурентное взаимодействие биологических молекул микроба и макроорганизма.

Тканевая дифференциация клеток хозяина обуславливает специфичность инфекционного процесса и выполняет защитную роль, ограничивая зоны размножения микробов.

Понятие об инфекционной болезни

Инфекционный процесс составляет основу инфекционной болезни. В отличие от инфекционного процесса под инфекционной болезнью следует понимать индивидуальный случай определяемого лабораторно и/или клинически инфекционного состояния данного макроорганизма, обусловленного действием микробов и их токсинов и сопровождающегося различными степенями нарушения гомеостаза. Это частный случай проявления инфекционного процесса у данного конкретного индивидуума. Об инфекционной болезни говорят тогда, когда происходит нарушение функции макроорганизма, сопровождающееся формированием патологического морфологического субстрата болезни.

В тех случаях, когда она протекает клинически выражено, можно говорить о крайней степени проявления инфекционного процесса. Инфекционный процесс не всегда заканчивается развитием болезни. У лиц с остаточным иммунитетом или врожденной естественной невосприимчивостью встреча с микробом заканчивается формированием *здорового микробоносительства*, не сопровождающегося формированием патологического морфологического субстрата и изменениями функций макроорганизма. Другим примером может быть бессимптомная вакцинная инфекция при применении живых вакцин из аттенуированных штаммов.

По степени патогенности (син.: болезнетворности) микробы делятся на три группы: патогенные, сапрофиты и условно-патогенные.

Патогенные (от греч. *pathos* — страдание и *genos* — рождение) микробы — это возбудители инфекционных болезней человека, животных и растений. Адаптация патогенных микробов в ходе эволюции зашла так далеко, что существование их в макроорганизме является необходимым условием сохранения микроба как биологического вида, несмотря на то что они могут определенное время находиться вне макроорганизма.

Сапрофиты (от греч. *sapros* — гнилой и *phyton* — растение) — непатогенные микробы, питающиеся мертвыми тканями растений и животных или продуктами их жизнедеятельности. Они не зависят от макроорганизма, им нужны лишь готовые органические вещества. Некоторые микробы, например возбудитель сибирской язвы, ботулизма и столбняка, находясь в почве, ведут себя как сапрофиты. Патогенность их проявляется лишь после случайного проникновения в макроорганизм.

Условно-патогенные микробы оказывают болезнетворное воздействие на макроорганизм при определенных условиях, т.е. когда они попадают (пассивно проникают) во внутреннюю среду макроорганизма в больших количествах на фоне резкого снижения резистентности макроорганизма. Они занимают промежуточное положение между патогенными микробами и сапрофитами. К условно-патогенным микробам относятся представители нормальной микрофлоры человека или свободноживущие микробы, способные вызывать инфекционные болезни, так как эволюционно они сохранили способность как к сапрофитному, так и паразитическому образу жизни.

Свойства патогенных микробов

Патогенные микробы — это паразиты, которые произошли в ходе длительной сопряженной эволюции от сапрофитов. Они утратили ряд ферментативных систем и приспособились к гетеротрофному паразитическому типу питания в различных органах, тканях и клетках. Данные микробы по способности к внутриклеточному паразитированию можно разделить на три группы: облигатные внутриклеточные паразиты, факультативные внутриклеточные паразиты и облигатные внеклеточные паразиты.

К облигатным внутриклеточным паразитам относятся вирусы, риккетсии, хламидии; возбудители лепры, малярии, токсоплазмоза. На искусственных питательных средах они не культивируются.

Факультативные внутриклеточные паразиты способны существовать как внутри, так и вне клетки. Данные микробы культивируются на искусственных питательных средах. К ним относятся возбудители туберкулеза, бруцеллеза, туляремии, гонореи, шигеллы, сальмонеллы и другие микробы.

Облигатные внеклеточные паразиты — это микробы, которые не проникают внутрь клетки, а прикрепляются к ее поверхности и распространяются по межклеточным пространствам. Примером таких микробов служат возбудители холеры и лептоспиры. Для внеклеточных паразитов характерна продукция экзоферментов, способствующих их агрессии и инвазии, — нейраминидазы, гиалуронидазы и т.д.

Патогенные микробы должны обладать целым рядом свойств, и прежде всего патогенностью.

Патогенность — это потенциальная способность микробов вызывать инфекционный процесс, т.е. проникать в макроорганизм определенного вида хозяина при естественных для данного микроба условиях заражения, размножаться в нем, вызывать различные нарушения гомеостаза и развитие ответных реакций со стороны макроорганизма. Это видовой, генетически детерминированный признак, передающийся по наследству. Он характеризует лишь потенциальную способность микроба вызывать инфекционный процесс.

Для патогенных микробов характерна нозологическая специфичность и органотропность. Нозологическая специфичность заключается в том, что каждый вид патогенных микробов способен вызывать только для него характерный инфекционный процесс, а также симптомокомплекс патологических реакций, в какой бы восприимчивый макроорганизм они ни попали. Таким образом, *S. Typhi* вызывает только брюшной тиф, а *N. meningitidis* — менингококковую инфекцию. Органотропность — это поражение клеток, тканей и органов, наиболее подходящих по своим биохимическим свойствам для жизнедеятельности данных микробов. Например, возбудители воздушно-капельных инфекций поражают дыхательные пути, а возбудители кишечных инфекций — ЖКТ.

В основе специфичности и органотропности лежит лиганд — рецепторное взаимодействие микробов с клетками макроорганизма. Специфичность и органотропность объясняют хозяин-адаптированность многих микробов. Из этого правила есть исключения, например возбудители зоонозных инфекций (бруцеллеза, чумы, туляремии, сибирской язвы и др.), для которых характерны полигостальность и пантропизм, в основе которого лежит способность к внутриклеточному паразитизму в макрофагах, расположенных во многих тканях и органах. Чем меньше выражены паразитические свойства микробов, тем слабее их специфичность и органотропность, что характерно для условно-патогенных микробов.

Патогенные микробы должны проникать в макроорганизм в определенной критической, или инфицирующей, дозе (патогенной дозе). При попадании микробов в макроорганизм в количестве ниже определенной критической дозы инфекционный процесс не разовьется. Критическая инфицирующая доза необходима для возникновения стойкой адгезии, колонизации и инвазии микробов в ткани. Если инфицирующая доза мала, то микроб погибает под действием неспецифических защитных факторов макроорганизма (кислотности желудка, ферментов и т.д.) в момент его попадания, что препятствует

адгезии и колонизации. Инфицирующая доза является величиной условной. Для каждого вида микробов характерна своя инфицирующая доза. Она определяет не только клинические особенности течения и проявления инфекционных болезней (продолжительность инкубационного периода, степень тяжести и т.д.), но и наиболее эффективные и вероятные факторы передачи возбудителей инфекций.

В естественных условиях патогенные микробы должны проникать через определенные входные ворота инфекции. Например, возбудитель гонореи (*N. gonorrhoeae*) проникает в макроорганизм через однослойный цилиндрический эпителий слизистой оболочки уретры, канала шейки матки, дистальных отделов прямой кишки и конъюнктивы глаза. Возбудители кишечных инфекций проникают в макроорганизм через слизистую оболочку кишечника, а возбудители воздушно-капельных инфекций — через слизистые оболочки дыхательных путей. Туть патогенные микробы, проникающие в макроорганизм через разные входные ворота, например возбудители зоонозов, обладающие пантропизмом.

Для обозначения степени патогенности введено понятие «вирулентность» (от лат. *virulentus* — ядовитый). В отличие от патогенности, характеризующейся лишь потенциальной способностью данного вида вызывать инфекционный процесс, вирулентность — это динамичное индивидуальное свойство данного штамма микроба вызывать развитие инфекционного процесса. Это мера патогенности, ее качественная характеристика или фенотипическое проявление генотипа.

По этому признаку все штаммы микроба могут быть подразделены на высоко-, умеренно-, слабо- и авирулентные. Высоковирулентные штаммы, как правило, вызывают более тяжело протекающие заболевания, чем умеренно- или слабовирулентные штаммы. В вирусологии вместо термина «вирулентность» применяют термины «инфекционность» или «инфекциозность». В лабораторных условиях о вирулентности микробов и силе действия их токсинов судят по величине летальной (LD) и инфицирующей (ID) доз, которые выражают в условно принятых единицах. *Летальная доза* — это наименьшее количество живого возбудителя или токсина, вызывающее в определенный срок гибель конкретного количества животных, взятых в опыт. *Инфицирующая доза* — это минимальное количество живых микробов, способное вызвать инфекционное заболевание у определенного количества животных, взятых в опыт. Различают следующие показатели:

- Dcl (*dosis certe letalis*) — наименьшее количество живого микроба или его токсина, вызывающее в течение определенного времени гибель 100% экспериментальных животных, взятых в опыт (безусловно смертельная доза);
- Dlm (*dosis letalis minima*) — наименьшее количество живого микроба или его токсина, вызывающее в течение определенного времени гибель 95% экспериментальных животных, взятых в опыт;
- ID100 — минимальное количество живых микробов, вызывающее развитие инфекционного заболевания у 100% зараженных экспериментальных животных, взятых в опыт.

Чаще всего используют LD50 — дозу живого микроба или его токсина, вызывающую в течение определенного времени гибель 50% экспериментальных животных, взятых в опыт, и ID50 — минимальное количество живых микробов, способное вызвать развитие инфекционного заболевания у 50% зараженных экспериментальных животных, взятых в опыт.

Степень вирулентности штамма можно оценивать не только *in vivo* (на лабораторных животных), но и *in vitro* путем определения факторов патогенности конкретного штамма при проведении клинко-лабораторных исследований. Вирулентность подвержена изменениям как в сторону уменьшения, так и в сторону увеличения под действием физических, химических и биологических факторов. Снижение вирулентности (аттенуация) может происходить при длительном культивировании бактерий на искусственной питательной среде или в результате пассирования микробов через организм маловосприимчивых

животных. Эти особенности изменения вирулентности учитываются при получении вакцинных штаммов микробов.

Примером изменения вирулентности могут служить L-трансформация у бактерий, образование цист у спирохет, синтез капсулы у бактерий при их попадании в макроорганизм, температурозависимый синтез инвазивных белков у иерсиний и Vi-антигена у *S. Typhi* и т.д.

С учетом вирулентности микробов и степени опасности работы с ними все патогенные микробы подразделены на четыре группы, режимы работы с которыми регламентируются соответствующими приказами и инструкциями.

Факторы патогенности микробов

Факторы патогенности — это материальные носители, обуславливающие способность микробов вызывать инфекционный процесс. Для того чтобы противостоять защитным факторам макроорганизма, патогенные микробы должны обладать способностью к стойкой адгезии и колонизации; инвазивностью, т.е. способностью к преодолению защитных барьеров макроорганизма, проникновению во внутреннюю среду макроорганизма и распространению в его тканях; проникновению в клетки макроорганизма (пенетрация); а также обладать агрессивностью, т.е. способностью подавлять неспецифическую и специфическую реактивность организма за счет агрессивных, интерферирующих с защитными факторами макроорганизма, в том числе противостоять фагоцитозу. Кроме того, патогенные микробы должны оказывать токсическое воздействие на макроорганизм.

Адгезию, колонизацию и защиту от фагоцитоза осуществляют макромолекулы, входящие преимущественно в состав поверхностных морфологических структур микробов. Инвазивность и агрессивность связана с синтезом экзоферментов, а токсическое воздействие — с образованием токсинов.

Факторы патогенности, обуславливающие адгезию и колонизацию. Адгезия и колонизация — это пусковые механизмы инфекционного процесса. Адгезия характеризуется специфичностью, которая проявляется в избирательной способности микробов прикрепляться к эпителиальным клеткам определенного вида хозяина и определенных систем и органов макроорганизма (органо-тропность). Специфичность адгезии обусловлена наличием комплементарных структур как у микробов, так и у чувствительных к ним эукариотических клеток макроорганизма. Структуры микроба, ответственные за прикрепление, называют адгезинами, или лигандами, а структуры эукариотической клетки хозяина — рецепторами. Между ними происходит лиганд-рецепторное взаимодействие по принципу комплементарности. У грамотрицательных бактерий роль адгезинов выполняют фимбрии (или пили), а также основные белки наружной мембраны и липополисахариды. У грамположительных бактерий нет фимбрий, и роль адгезинов у них выполняют поверхностные белки и тейхоевые кислоты. У капсульных бактерий в адгезии принимают участие капсульные полисахариды и полипептиды. Стойкая адгезия и колонизация возможны только в том случае, если микробы могут выстоять против биоцидных и биостатических факторов кожи и слизистых оболочек. Поэтому важную роль в процессе колонизации эпителия слизистых оболочек играют IgA-протеазы и антилимфоцитарный фактор бактерий, продукция бактериоцинов, антиоксидантов, сидерофоров, конкурирующих с лактоферрином за ионы железа. Колонизация кожных покровов и слизистых оболочек в месте входных ворот инфекции зависит не только от дозы микробов, но и от количества рецепторов на поверхности эпителиальных клеток.

Факторы, обуславливающие адгезию и колонизацию микробов, играют ведущую роль на ранних стадиях патогенеза инфекционных заболеваний.

Факторы патогенности, обуславливающие инвазивность и агрессивность. Способность микробов распространяться по макроорганизму и противостоять его

защитным факторам обусловлена действием ферментов микробов, что особенно характерно для облигатных внеклеточных паразитов. При этом ферменты оказывают свое действие как местно, так и на расстоянии, генерализованно. Токсическое воздействие на макроорганизм оказывают протеазы легионелл; фермент уреазы, гидролизующая мочевины с образованием аммиака и диоксида углерода; декарбоксилазы аминокислот, образуемые бактериями в кишечнике, что ведет к образованию токсичных биогенных аминов, и т.д. Ряд микробов продуцирует ферменты, вызывающие гемолиз эритроцитов и разрушение лейкоцитов (гемолизины и лейкоцидины). Разнообразные ферменты микробов способствуют их инвазии и распространению в макроорганизме.

Гиалуронидаза расщепляет гиалуроновую кислоту, основной компонент соединительной ткани, препятствующий проникновению в них посторонних веществ.

Нейраминидаза (син.: сиалидаза) расщепляет сиаловую кислоту, входящую в состав поверхностных рецепторов клеток, благодаря чему последние приобретают способность взаимодействовать с адгезинами микробов или их токсинами.

Фибринолизин растворяет сгустки фибрина, образующиеся в тканях в результате воспаления, что способствует ограничению воспалительного очага и препятствует распространению микробов по макроорганизму. Лизис фибрина ведет к инвазии микробов по макроорганизму.

Плазмокоагулаза ведет к образованию в воспалительном очаге вокруг микробов капсулы в результате коагуляции плазмы, что препятствует их фагоцитозу и действию комплемента.

ДНКаза деполимеризует ДНК, выделяющуюся в среду при гибели клеток. Это вызывает снижение вязкости окружающей среды, что благоприятно сказывается на развитии микробов в тканях.

Коллагеназа разрушает коллаген мышечных волокон, что понижает стабильность его структуры, а лецитиназа С (фосфолипаза) действует на лецитин и другие фосфоглицериды, входящие в состав клеточных мембран мышечных волокон, и т.д.

Кроме ферментов, важную роль как факторов патогенности играют жгутики, осуществляющие движение микробов и препятствующие их фагоцитозу, а также гетерофильные, т.е. общие, антигены у представителей разных видов. Благодаря наличию гетерофильных антигенов макроорганизм может не распознавать такие микробы, как чужеродные, что способствует их сохранению в макроорганизме.

Данное явление получило название антигенной мимикрии.

Факторы патогенности, обладающие антифагоцитарной активностью. К факторам патогенности, обладающим антифагоцитарной активностью у микробов, относятся капсулы, микрокапсулы, слизистые чехлы и входящие в их состав антигены. Они играют роль механических барьеров, экранирующих поверхностные структуры микробов, взаимодействующих с опсонинами, которые связывают их с фагоцитирующими клетками, а также непосредственно взаимодействующих с рецепторами фагоцитирующих клеток, что препятствует распознаванию микробов и их поглощению. Капсула защищает микробы от действия лизосомальных ферментов и перекисных радикалов фагоцитирующих клеток. Капсульные варианты микробов, как правило, вызывают более тяжело протекающие заболевания, чем их бескапсульные варианты.

Антифагоцитарные свойства у микробов обусловлены также другими факторами: синтезом веществ, подавляющих хемотаксис фагоцитов или противодействующих внутриклеточному перевариванию, препятствующих слиянию лизосомы с фагосомой; продукцией ферментов, инактивирующих перекисные радикалы, оказывающие кислородзависимый киллерный эффект; устойчивостью к лизосомальным ферментам; синтезом веществ, вызывающих лизис фаголизосомы (листериолизин, белок внутриклеточного распространения VirG шигелл); способностью покидать фаголизосому и индуцировать апоптоз фагоцитирующих клеток.

Эндоцитобиоз способствует сохранению микробов в макроорганизме и их распространению по нему, делает микробы неузнаваемыми и недоступными для защитных

факторов иммунной системы. Это свойство микробов получило название механизма «тroyанского коня».

Помимо адгезинов, ферментов, агрессивных, в том числе факторов, препятствующих фагоцитозу, большое значение имеют токсины микробов, обуславливающие развитие симптомов интоксикации при инфекционных заболеваниях.

Токсины бактерий

Токсины бактерий — продукты метаболизма, оказывающие непосредственное токсическое воздействие на специфические клетки макроорганизма либо опосредованно вызывающие развитие симптомов интоксикации в результате индукции ими образования биологически активных веществ.

По физико-химической структуре и биологическим свойствам токсины бактерий делятся на белковые токсины (экзотоксины) и эндотоксины.

Белковые бактериальные токсины и их биологические свойства. К данной группе токсинов относятся термолабильные и термостабильные белки, которые образуются как грамположительными, так и грамотрицательными бактериями. Способность бактерий образовывать белковые токсины называется токсигенностью.

По степени связи с бактериальной клеткой их подразделяют на три класса.

Класс А — секретируемые в окружающую среду, например гистотоксин дифтерийной палочки (*C. diphtheriae*).

Класс В — токсины, частично связанные с микробной клеткой и частично секретируемые в окружающую среду, например тетаноспазмин возбудителя столбняка (*C. tetani*) или нейротоксин возбудителя ботулизма (*C. botulinum*).

Класс С — токсины, связанные с микробной клеткой и попадающие в окружающую клетку среду лишь в результате гибели клетки, например Шига-токсин у *S. dysenteriae* 1 серовара и другие Шига-подобные токсины.

По строению белковые токсины делятся на простые и сложные. Простые токсины образуются в виде единой полипептидной цепи или протоксина, неактивного в функциональном отношении, который под действием протеаз самого микроба либо протеаз представителей нормальной микрофлоры, а также протеаз тканей и клеток макроорганизма превращается в активную бифункциональную В–А-структуру. Часть В (от англ. binding) не обладает токсичностью. Это природный токсин (анатоксин), который, выполняя транспортную функцию, взаимодействует со специфическим рецептором на эукариотической клетке и, образуя канал в цитоплазматической мембране клетки, обуславливает проникновение токсической группы А (от англ. active), или активатора, в цитоплазму клетки. Субъединица А активна только при наличии субъединицы В, которая обеспечивает специфичность и органотропность действия токсина, а также экранирует субъединицу А, предотвращая ее взаимодействие с субстратом как в собственной клетке микроба, так и за ее пределами. Сложные токсины представляют собой уже готовую бифункциональную структуру, состоящую из одной или нескольких В-субъединиц, соединенных с А-субъединицей. Часть В взаимодействует со специфическими рецепторами эукариотических клеток, а часть А под действием протеаз диссоциирует на две субъединицы: А1-активатор и А2, которая осуществляет транспорт активатора через цитоплазматическую мембрану клетки-мишени в цитоплазму.

По механизму действия белковые бактериальные токсины делятся на пять групп: повреждающие клеточные мембраны; ингибиторы синтеза белка; активирующие пути метаболизма, контролируемые вторичными посредниками (мессенджерами); протеазы; суперантигены, активирующие иммунный ответ макроорганизма.

Белковые токсины, помимо химической структуры и специфичности действия, обладают высокой токсичностью. Они вызывают гибель лабораторных животных при введении им всего нескольких микрограммов токсина, тогда как эндотоксины приводят к гибели животных при введении доз, равных сотням микрограммов. Как и вирулентность, сила

действия белковых токсинов измеряется величиной летальных доз (LD) — D_{cl}, D_{lm} и LD₅₀. Это полноценные тимусзависимые антигены, к ним образуются антитела, нейтрализующие их, — антитоксины. Из белковых токсинов можно получить анатоксины, т.е. токсины, лишенные своих токсических свойств, но сохранивших антигенные свойства, что используют при проведении вакцинопрофилактики.

Заболевания, при которых микроорганизм остается в месте входных ворот инфекции, а в основе патогенеза заболевания и его клинических проявлений лежит действие белкового токсина, называются токсинемическими инфекциями (анаэробная раневая инфекция, столбняк, ботулизм, дифтерия). Такое разделение заболеваний важно как в плане проведения микробиологической диагностики, так и лечения, поскольку наиболее эффективными препаратами для специфического лечения токсинемических инфекций являются не антибиотики, а своевременно применяемые антитоксические сыворотки, в ряде случаев сочетаемые с введением анатоксинов (пассивно-активная терапия). При проведении специфической профилактики токсинемических инфекций для создания искусственного активного приобретенного иммунитета необходимо применять анатоксины, а для создания искусственного пассивного приобретенного иммунитета в целях экстренной профилактики токсинемических инфекций необходимо использовать антитоксические сыворотки (активно-пассивная профилактика).

Синтез белковых токсинов кодируется генами, локализованными в хромосоме и сцепленными с генами, участвующими в спорообразовании или входящими в состав профага, а также генами, локализованными в плазмидах. Это *tox*⁺-гены, ответственные за токсигенность. Активность *tox*⁺-генов контролируется белками-репрессорами микробной клетки.

Эндотоксины и их биологические свойства. Свойство бактерий образовывать токсические вещества, вызывающие симптомы интоксикации, в том числе выделять в окружающую среду при их разрушении эндотоксины, называется токсичностью. Эндотоксины относятся к бактериальным модулинам, обладающим огромным спектром биологической активности. В отличие от белковых токсинов эндотоксины термостабильны и образуются грамотрицательными бактериями, выделяясь в окружающую среду только после гибели бактериальной клетки. Это сложные белковолипидополисахаридные комплексы, входящие в состав клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Они состоят из белка — пептида; фосфолипида В; двухвалентных ионов Са и Mg и ЛПС, который и является собственно эндотоксином, его основным компонентом. ЛПС состоит из липида А и собственно полисахарида, в состав которого входит базисная часть — R-ядро, образованное 3-дезоксид-манно-октуклозоновой кислотой и остатками гептоз, а также O-специфических олигосахаридных цепей, обуславливающих антигенную специфичность ЛПС. Липид А и R-ядро полисахарида имеют одинаковое строение почти у всех грамотрицательных бактерий. Синтез отдельных компонентов ЛПС происходит в бактериальной клетке независимо и контролируется генами, локализованными в хромосоме. Вирулентные бактерии, за рядом исключений, синтезируют полную структуру ЛПС и образуют S-форму микроба, у которой O-специфические цепи составляют 2/3 ЛПС. Бактерии со сниженной вирулентностью не имеют O-специфических цепей и образуют R-формы микроба. За проявления биологической активности эндотоксинов ответственна вся молекула ЛПС, а не отдельные его компоненты. В отличие от белковых токсинов эндотоксины не обладают органотропностью и специфичностью действия. Симптомы интоксикации при заболеваниях, вызванных грамотрицательными бактериями, однотипны и связаны с действием образующихся медиаторов воспаления.

Основной точкой приложения эндотоксина являются моноциты/макрофаги, на поверхности которых имеется рецептор CD14, связанный с комплексом TLR4–MD2. Образующийся при разрушении грамотрицательных бактерий ЛПС связывается с белком острой фазы ЛСБ (ЛПС-связывающим белком), концентрация которого в сыворотке крови при инфекционных процессах существенно возрастает. ЛПС-связывающий белок доставляет ЛПС к CD14,

связанным со вспомогательным белком MD2 и рецептором TLR4. Происходит образование мультимолекулярного комплекса CD14–TLR4–MD2 и активация рецептора TLR4, который с помощью адаптерных белков передает активационный сигнал внутрь клетки. В результате происходит экспрессия генов, ответственных за выработку провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, ФНО- α и др.), антимикробных пептидов и костимулирующих молекул (CD80/86). Усиливается синтез интерферонов I типа. Таким образом, воздействие определенных доз ЛПС на клетки моноцитарно/макрофагального ряда служит мощным активатором врожденного иммунитета. Чрезмерная же активация клеток крайне нежелательна, так как в силу избыточного синтеза фактора некроза опухоли (ФНО) и других провоспалительных цитокинов она может вести к развитию эндотоксического шока, тяжелого и нередко смертельного септического заболевания. ЛПС относится к тимуснезависимым антигенам и вызывает поликлональную стимуляцию В-лимфоцитов, активирует систему комплемента по альтернативному пути, будучи адъювантом. Небольшие дозы эндотоксина, образующиеся постоянно представителями нормальной микрофлоры тела человека в кишечнике, оказывают благоприятное стимулирующее воздействие на клетки иммунной системы макроорганизма, что ведет к усилению его устойчивости к инфекционным заболеваниям, повышению радиорезистентности и увеличению противоопухолевой активности клеток. В результате поликлональной стимуляции и активации системы комплемента по альтернативному пути макроорганизм находится в постоянной готовности к встрече с самыми разнообразными микробами и может противостоять им до образования специфических факторов защиты. С другой стороны, длительное присутствие поликлонального стимулятора в макроорганизме может вести к развитию аутоиммунных реакций.

Кроме токсинов, в ходе инфекционного процесса микробы образуют целый ряд других токсических продуктов метаболизма, такие как ядовитые амины, холин, нейрин, высшие жирные кислоты и т.д. Одновременно с их действием происходит отравление организма токсическими продуктами распада собственных клеток и тканей, что играет важную роль в развитии интоксикации.

Таким образом, основными материальными носителями патогенности микробов являются морфологические структуры клетки, ферменты и токсины. В макроорганизме они оказывают не изолированное, а комплексное воздействие.

Роль реактивности макроорганизма в развитии инфекционного процесса

Если микроб определяет специфичность инфекционного процесса, то особенности его течения и форма проявления зависят от состояния макроорганизма. Для борьбы с возбудителями инфекций макроорганизм мобилизует весь комплекс генетически предопределенных (видовых) и индивидуально приобретенных механизмов, препятствующих проникновению и размножению в нем патогенных и условно-патогенных микробов, а также действию образуемых ими факторов патогенности. Основными свойствами макроорганизма, определяющими возникновение, течение и исход инфекционного процесса, являются резистентность и восприимчивость.

Резистентность (от лат. *resistentia* — сопротивление, противодействие) — это устойчивость организма к воздействию различных повреждающих факторов. Восприимчивость к инфекции — это способность макроорганизма реагировать на внедрение микробов развитием разных форм инфекционного процесса.

Различают видовую и индивидуальную восприимчивость, а также видовую и индивидуальную резистентность соответственно. Видовая восприимчивость присуща всем особям данного вида. При этом разные виды обладают неодинаковой чувствительностью к одному и тому же микробу. Например, водяные крысы, зайцы, домовые мыши и хомяки высокочувствительны к возбудителю туляремии, погибая при заражении минимальными дозами этого микроба. В отличие от них кошки, лисицы и хорьки маловосприимчивы и практически нечувствительны к данному микроорганизму.

Под индивидуальной восприимчивостью принято понимать предрасположенность отдельных индивидов к возникновению у них разных форм инфекционного процесса. Степень индивидуальной восприимчивости определяется напряженностью иммунитета, приобретенного в результате перенесенного инфекционного заболевания той же этиологии или проведения вакцинопрофилактики, наличием сопутствующих заболеваний, изменяющих реактивность макроорганизма.

Восприимчивость и устойчивость макроорганизма тесным образом связаны с его общей физиологической реактивностью или способностью отвечать изменениями жизнедеятельности на воздействия извне, в том числе противостоять действию микробов. К числу факторов, влияющих на реактивность макроорганизма, кроме видовой принадлежности, относятся его половая принадлежность и возраст, нарушения питания, состояние нервной, эндокринной и связанной с ними иммунной системы, а также действие биологических и социальных факторов внешней среды.

Различная возрастная устойчивость к инфекциям зависит от особенностей обмена веществ, функций органов внутренней секреции и состояния иммунной системы. Известно, что дети до 6 месяцев не восприимчивы к кори, дифтерии и т.д., что связано с пассивной передачей от матери к плоду через плаценту специфических антител, относящихся к иммуноглобулинам класса G. При этом новорожденные, находящиеся на естественном грудном вскармливании, более устойчивы к возбудителям кишечных инфекций, чем дети, находящиеся на искусственном вскармливании, так как они получают с молоком матери антитела (иммуноглобулины класса A и M), которые не передаются трансплацентарно и играют важную роль в местном антибактериальном иммунитете. У взрослых и детей старшего возраста чаще развивается дифтерия зева и глотки, а у детей грудного возраста — дифтерия гортани, носа и других редких локализаций. Эта возрастная разница объясняется анатомо-физиологическими особенностями детского организма. Старение сопровождается снижением резистентности макроорганизма в связи с истощением ресурсов иммунной системы, что связано как с изменением клеточного микроокружения, так и с изменениями самих клеток иммунной системы. Процесс старения сопровождается инволюцией тимуса, изменением количества и функциональной активности лимфоцитов, активацией клеток с супрессорной активностью, снижением микробоцидной активности фагоцитирующих клеток, нарушением местного иммунитета, чему способствуют хронические прогрессирующие заболевания кожи и слизистых оболочек, сопровождающиеся их атрофией.

Голодание или недоедание (алиментарная дистрофия), белковая и витаминная недостаточность оказывают неблагоприятное влияние на механизмы, которые препятствуют размножению и распространению микробов в его внутренней среде. Они вызывают резкое снижение реактивности макроорганизма в результате утраты не только индивидуально приобретенного, но и видового иммунитета. Происходит ослабление защитной функции кожных покровов и слизистых оболочек, воспалительная реакция протекает более вяло, резко угнетается фагоцитарная активность клеток, антителообразование падает, исчезают аллергические реакции, изменяется клиническая картина многих заболеваний. Нарушение питания ведет к дефициту продукции не только антител, но и многих молекул метаболических циклов (ферментов, кислот, витаминов и аминокислот, АТФ, НАД и НАДФ и т.д.), которые являются участниками иммунных молекулярных циклов и нарушают биохимические процессы у микробов, оказывая микробоцидное или микробостатическое действие.

Не менее важную роль играет состояние нервной, эндокринной и иммунной систем, работа которых взаимосвязана. Клетки иммунной системы имеют рецепторы к сигнальным молекулам макроорганизма — гормонам и нейромедиаторам. Психозомоциональные и посттравматические депрессии, стресс и переутомление ведут к угнетению иммунных реакций в результате повышенного выброса глюкокортикоидов, одна из функций которых

заключается в защите макроорганизма от гиперактивности иммунной системы и развития аутоиммунных процессов.

Все иммунные процессы протекают в нейроэндокринном окружении. Заболевания эндокринной системы ведут к значительным изменениям реактивности макроорганизма. Так, у больных сахарным диабетом отмечается повышенная восприимчивость к возбудителям гнойных инфекций, что связано с отсутствием стимулирующего влияния на иммунную систему инсулина, нарушением обмена веществ и подавлением фагоцитоза. Дефицит продукции соматотропного гормона — гормона роста, образуемого передней долей гипофиза и участвующего в регуляции обмена веществ в организме человека и животных, ведет к недоразвитию тимуса и соответственно к ослаблению иммунных реакций в результате развития иммунодефицита. Глюкокортикоиды, андрогены, эстрогены и прогестерон подавляют иммунные реакции макроорганизма, а гормон роста, тироксин и инсулин обладают стимулирующим действием.

Влияние биологических и социальных факторов окружающей среды на реактивность макроорганизма

Развитие и исход инфекционного процесса во многом определяются условиями окружающей среды, в которой происходит взаимодействие микробов с восприимчивым макроорганизмом. Разнообразные физические, химические и биологические факторы оказывают неблагоприятное воздействие не только на микробы, но и на макроорганизм. Перегревание, как и переохлаждение, влечет за собой нарушение биохимических процессов в макроорганизме, что способствует снижению устойчивости к микробам. Влияние температуры на сопротивляемость макроорганизма во многом связано со снижением активности фагоцитоза и активности иммунной системы в целом.

На роль температуры и влажности окружающей среды указывают сезонные подъемы заболеваемости различными инфекциями дыхательных путей. Низкая температура и высокая относительная влажность, наблюдающаяся в осенне-зимний период, оказывают неблагоприятное воздействие на реактивность макроорганизма, снижая барьерфиксирующую функцию тканей носоглотки, что сопровождается повышением восприимчивости к различным возбудителям, вызывающим заболевания верхних дыхательных путей.

Помимо температуры и влажности, определенную роль играет действие таких природных факторов, как ультрафиолетовое излучение, ионизирующая радиация и т.д. Солнечный свет благоприятно действует на макроорганизм и в значительной степени повышает устойчивость к инфекциям. В то же время длительное и интенсивное облучение сопровождается понижением устойчивости макроорганизма к патогенным микробам. Небольшие дозы рентгеновских лучей повышают резистентность животных к различным заболеваниям, а повышенные дозы снижают ее, способствуя активации нормальной микрофлоры, развитию бактериемии и септицемии. При этом нарушается проницаемость слизистых оболочек, уменьшается их барьерфиксирующая способность, снижаются функциональная активность фагоцитов и защитные свойства крови. Особую опасность для человека представляют возрастающие дозы ионизирующих излучений, вызывающие глубокие изменения кроветворной функции костного мозга — поставщика клеток иммунной системы.

Говоря о действии факторов внешней среды на организм человека, прежде всего следует помнить об огромном влиянии на него социальных антропогенных факторов, таких как прием антибиотиков и иммунодепрессантов, антиметаболитов и цитостатиков, а также применение с лечебной целью облучения, способствующих снижению реактивности макроорганизма в результате развития иммунодефицита.

Обычно экологические факторы ускоряют появление инфекционных болезней у человека путем создания контакта с естественным резервуаром или хозяином инфекции. Значение социально-бытовых условий проявляется в распространении инфекционных заболеваний среди лиц, проживающих на отдельной территории и занимающихся определенным

производственным видом деятельности. Например, в силу профессиональных особенностей зоонозами чаще болеют лица, работающие с животными и проживающие в сельской местности (ветеринары, доярки, охотники, работники мясокомбинатов и т.д.).

Важную роль в распространении инфекционных заболеваний играют материально-бытовые условия жизни и уровень развития санитарной культуры населения, национальные и религиозные обычаи, политическая и экономическая ситуация в обществе.

В качестве примера влияния природных факторов через социальные условия на распространение инфекционных болезней можно привести весенне-летнюю сезонность подъема заболеваемости клещевым энцефалитом. Благоприятная температура окружающей среды способствует повышению активности клещей, являющихся резервуаром и источником вируса клещевого энцефалита.

Необходимо помнить, что инфекционные болезни это прежде всего социальные заболевания (социальная проблема общества). Рост их свидетельствует об экономическом неблагополучии в обществе, его слабом экономическом развитии. Классическим примером социальных заболеваний являются туберкулез и лепра, трахома и сифилис, протозойные инвазии и кишечные инфекции. Особенно резко проявляется влияние социальных факторов во время политической и экономической нестабильности, сочетающейся с природными катаклизмами. Национальные бедствия, военные действия ведут к значительной гибели людей, уничтожению природных и экономических ресурсов, бесконтрольной миграции населения, обусловленной отсутствием безопасности для жизни, ухудшением материальных, а также санитарно-бытовых условий жизни. Все это препятствует своевременному проведению эффективных лечебно-профилактических мероприятий, так как помимо медицинских задач надо одновременно решать массу других, более важных экономических проблем.

Инфекционная болезнь — это специфическое инфекционное состояние, вызванное отдельным, самостоятельным в видовом, а иногда и типовом отношении возбудителем. Непосредственной причиной возникновения инфекционных болезней служит внедрение в макроорганизм патогенных микробов и/или их токсинов, которые вступают во взаимодействие с клетками и тканями макроорганизма.

Инфекционные болезни в отличие от других заболеваний имеют ряд особенностей.

1. Для них характерна нозологическая специфичность, которая заключается в том, что каждый патогенный микроб вызывает «свою», присущую только ему инфекционную болезнь и локализуется в том или ином органе или ткани. Нозологической специфичности нет у условно-патогенных микробов.

По этиологическому принципу инфекционные болезни делят на бактериальные инфекции (бактериозы), вирусные инфекции, микозы и микотоксикозы. Паразитарные болезни подразделяют на протозоозы (протозойные инвазии), гельминтозы и инфестации (заболевания, вызванные членистоногими).

2. Инфекционные болезни характеризуются контагиозностью (от лат. *contagiosus* — заразный, заразительный), под которой подразумевается легкость, с которой возбудитель передается от зараженного организма незараженному, или быстрота распространения микробов среди восприимчивой популяции.

Для качественной оценки степени контагиозности применяют индекс контагиозности, определяемый как процент заболевших из числа лиц, подвергшихся опасности заражения за определенный период времени. Степень контагиозности неодинакова. Так, корь относится к высококонтагиозным болезням, поскольку корью заболевают практически 100% лиц, контактировавших с больным и не имеющих иммунитета к вирусу (индекс контагиозности 0,98). В то же время эпидемическим паротитом переболевает менее половины лиц, подвергшихся опасности заражения (индекс контагиозности 0,35–0,40).

3. Инфекционным болезням свойственна цикличность течения, которая заключается в наличии последовательно сменяющихся периодов исходя из патогенеза заболевания.

Различают следующие периоды развития болезни: инкубационный (скрытый); продромальный (начальный); основных или выраженных клинических проявлений болезни (период разгара); угасания симптомов болезни (ранний период реконвалесценции); выздоровления (реконвалесценции).

Различают: клиническое выздоровление, при котором исчезают только видимые клинические симптомы болезни; микробиологическое выздоровление, сопровождающееся освобождением макроорганизма от микроба; морфологическое выздоровление, при котором восстанавливаются морфологические и физиологические свойства пораженных тканей и органов. Обычно клиническое и микробиологическое выздоровление не совпадает с полным восстановлением морфологических повреждений, длящихся продолжительное время. Помимо полного выздоровления, исходом инфекционной болезни может быть формирование микробоносительства, переход в хроническую форму течения болезни, летальный исход.

В клинических целях принято выделять тип, тяжесть и течение инфекционной болезни. Под типом принято понимать выраженность признаков, свойственных данной нозологической форме. К типичным формам относят такие случаи болезни, при которых имеются все ведущие клинические симптомы и синдромы, свойственные данной болезни. К атипичным формам относят стертые, инаппарантные, а также молниеносные и abortивные формы. При стертых формах отсутствует один или несколько характерных симптомов, а остальные симптомы, как правило, слабо выражены.

Течение инфекционных болезней различают по характеру и длительности. По характеру течение болезни может быть гладким, без обострений и рецидивов, или негладким, с обострениями, рецидивами и осложнениями. По длительности течение инфекционной болезни может быть острым, когда процесс заканчивается в течение 1–3 мес., затяжным или подострым продолжительностью до 4–6 мес. и хроническим — свыше 6 мес.

Возникшие при инфекционных болезнях осложнения могут быть специфическими, вызванными действием основного возбудителя инфекционной болезни, и неспецифическими.

4. В ходе инфекционных болезней происходит формирование иммунитета, напряженность и длительность которого могут различаться — от выраженного и стойкого, практически исключающего возможность повторного заражения в течение всей жизни (например, при кори, чуме, натуральной оспе и т.д.), до слабого и кратковременного иммунитета, обуславливающего возможность повторного заболевания даже спустя короткий промежуток времени (например, при шигеллезах). При большинстве инфекционных болезней формируется стойкий, напряженный иммунитет.

5. Для постановки диагноза при инфекционных болезнях применяются микробиологические и иммунологические методы диагностики (микроскопическое, бактериологическое, вирусологическое, серологическое и молекулярно-генетическое исследования, а также постановка биопробы и кожных аллергических проб), которые нередко служат единственным достоверным способом подтверждения диагноза. Эти методы делятся на основные и дополнительные, а также методы экспресс-диагностики.

6. Для лечения и профилактики инфекционных болезней, помимо этиотропных препаратов, к которым относятся антибиотики и другие противомикробные препараты, применяют специфические препараты (вакцины, сыворотки и иммуноглобулины, бактериофаги, пробиотики и иммуномодуляторы), направленные против данного микроба и его токсинов.

Формы инфекционного процесса

Проявления инфекционного процесса разнообразны. По происхождению различают экзогенную и эндогенную инфекцию. Экзогенная инфекция возникает в результате заражения микробами извне, а эндогенная инфекция, или аутоинфекция, вызывается условно-патогенными представителями нормальной микрофлоры. Возникновение эндогенной инфекции связано с ослаблением защитных сил макроорганизма под влиянием

факторов, ведущих к снижению его резистентности и развитию вторичного иммунодефицита.

В зависимости от локализации возбудителя различают очаговую инфекцию (син.: локальная инфекция, местная инфекция), при которой возбудитель остается в месте входных ворот и не распространяется по макроорганизму, и генерализованную инфекцию, при которой микроб распространяется по макроорганизму различными путями, а именно, лимфогенно, гематогенно, бронхогенно и периневрально. В том случае, если микроб короткий промежуток времени находится в крови, не размножаясь в ней (кровь выполняет функцию «транспортной среды»), говорят о бактериемии, риккетсиемии, спирохетемии, вирусемии или паразитемии. Это обязательный этап патогенеза всех инфекционных и инвазивных болезней с трансмиссивным механизмом заражения. Разносясь по макроорганизму с током крови, микробы могут быть ассоциированы с клеточными элементами либо находиться в свободном виде в плазме. При наличии токсинов в крови говорят о токсинемии. Инфекции, при которых микроб остается в месте входных ворот инфекции, а все основные клинические симптомы заболевания связаны с действием белковых бактериальных токсинов, получили название токсинемических инфекций (дифтерия, столбняк, ботулизм, газовая гангрена). В тех случаях, когда кровь и лимфа являются местом постоянного обитания и размножения микробов, говорят о сепсисе (от греч. sepsis — гниение) или септицемии, представляющей собой форму сепсиса, при которой входные ворота инфекции неизвестны. При возникновении вторичных отдаленных гнойных очагов во внутренних органах возникает септикопиемия.

Инфекция, вызванная одним видом микроба, получила название моноинфекции, а одновременно несколькими видами микробов — микст-, или смешанной, инфекции. От нее следует отличать вторичную инфекцию, при которой к уже развившемуся инфекционному процессу присоединяется новый инфекционный процесс, вызванный другим микробом или микробами, вследствие снижения резистентности макроорганизма. Чаще всего вторичную инфекцию вызывают представители собственной микрофлоры, например развитие бактериальной пневмонии при гриппе. От смешанной и вторичной инфекции следует отличать суперинфекцию — повторное заражение тем же микробом, что ведет к усилению клинической картины того периода болезни, при котором произошло это заражение, и реинфекцию — повторное заражение тем же микробом, но после полного выздоровления.

По длительности взаимодействия микроба с макроорганизмом можно условно выделить два типа инфекционного процесса.

Первый тип инфекционного процесса характеризуется непродолжительным пребыванием микроба в макроорганизме. К нему относятся:

- острая продуктивная инфекция длительностью до 3 мес., которая в ряде случаев переходит в затяжную форму инфекции, длящуюся от 3 до 6 мес. и характеризующуюся увеличением периода разгара и периода реконвалесценции болезни;
- инapparантная, субклиническая инфекция, характеризующаяся отсутствием клинических симптомов и развитием определенного комплекса иммунологических, функциональных и структурных изменений в макроорганизме, которые протекают циклически и соответствуют острой форме инфекционного процесса.

Для второго типа инфекционного процесса типично длительное пребывание микроба в макроорганизме — персистенция (от лат. persistentia — упорство, постоянство). Важную роль играют образование морфологически измененных или дефектных форм микробов (L-форм бактерий, цист, дефектных вирусных частиц); формирование лекарственной устойчивости, способность микробов к внутриклеточному паразитированию (возбудители малярии и лейшмании, вирусы, хламидии и др.). Персистенция может проявляться в виде микробоносительства, латентной или хронической инфекции.

Микробоносительство (бактерио-, паразито-, вирус- или миконосительство) представляет собой инфекционный процесс на субклиническом уровне, при котором микроб короткий или длительный промежуток времени, а в ряде случаев пожизненно сохраняется в

макроорганизме, не вызывая клинических проявлений, и выделяется в окружающую среду. Микробоносительство сопровождается иммунологическими изменениями в макроорганизме, при этом морфологические и функциональные изменения выражены слабо. Исключение составляет здоровое микробоносительство, при котором морфофункциональных и иммунологических изменений нет. Носительство может формироваться как в результате перенесенного заболевания (брюшной тиф, сальмонеллез, дифтерия), так и быть одной из стадий инфекционного процесса, предшествуя его генерализации (менингококковая инфекция).

Латентная инфекция (син.: дремлющая инфекция) — своеобразная форма микробоносительства, при которой микроб длительно находится в макроорганизме, но не выделяется в окружающую среду. Как правило, латентная инфекция — закономерная стадия инфекционного процесса при заболеваниях, склонных к хроническому течению (бруцеллез, сифилис, герпетическая инфекция, токсоплазмоз).

Хроническая инфекция длится свыше 6 мес. Она может протекать в виде непрерывной или рецидивирующей формы, характеризующейся сменой периодов ремиссий и обострений, при которых микробы выделяются в окружающую среду в течение многих месяцев и даже лет. К первично-хроническим заболеваниям относятся бруцеллез, туберкулез, лепра, малярия и сифилис.

Источник инфекции. Источником инфекции могут быть организм человека (больного или носителя), организм животного и абиотические объекты окружающей среды. Инфекции, при которых их источником служит только человек, называются антропонозными, а инфекции, источником которых являются больные животные, но может болеть и человек, — зоонозными. Инфекции, роль источника которых играют объекты окружающей среды неживого происхождения, относятся к сапронозам.

При **антропонозах** человек — единственный резервуар возбудителя в природе и источник заражения. При более детальной классификации антропонозов придерживаются общепринятого деления на кишечные, кровяные, респираторные, наружных покровов и «вертикальные» (от матери плоду).

При **зоонозах** основным резервуаром возбудителя в природе служат животные, преимущественно млекопитающие, и членистоногие. Зоонозы делятся на две эколого-эпидемиологические группы: болезни сельскохозяйственных, домашних и синантропных (в основном грызуны) животных; болезни диких животных.

При **сапронозах** основной резервуар возбудителя — субстраты окружающей среды (почва, вода и др.), которые способны сами по себе обеспечить устойчивое его существование в природе. Для возбудителей типичных сапронозов окружающая среда служит единственной или основной средой обитания возбудителя.

Человек и теплокровные животные являются биологическим тупиком для возбудителя сапроноза, поэтому закономерной цепной передачи его от особи к особи не существует. С эпидемиологических позиций сапронозы подразделяются по природным резервуарам на почвенные и водные.

Сапрозоонозы — болезни, возбудители которых, помимо сапрофитического существования, ведут паразитический образ жизни, причем связи их с животными закономерны, хотя подчас и неспецифичны (широкий круг различных хозяев). Эта группа инфекций экологически близка к зоонозам, отличаясь, однако, возможностью длительного автономного обитания возбудителей в окружающей среде. Заражение человека возможно как от почвы, воды, растительных субстратов, так и от животных.

Механизмы, пути и факторы передачи инфекции.

Локализация возбудителей	Механизм передачи	Пути передачи	Факторы передачи
ЖКТ	Фекально-оральный	Алиментарный Водный Контактно-бытовой	Пища Вода Грязные руки, мухи, посуда и т.п.
Респираторный тракт	Аэрогенный (респираторный)	Воздушно-капельный Воздушно-пылевой	Воздух Пыль
Кровь	Кровяной	Укусы кровососущих эктопаразитов Парентеральный	Эктопаразиты Кровь, шприцы, инфузионные растворы, хирургический инструментарий и т.п.
Наружные покровы	Контактный	Раневой Контактно-половой	Пули, режущие предметы и т.п.
Зародышевые клетки	Вертикальный	Вертикальный	Трансплацентарный

Интенсивность эпидемического процесса выражается в интенсивных показателях заболеваемости (смертности): количество заболевших (умерших) на 10 000 или 100 000 населения, с указанием названия болезни, территории и исторического отрезка времени. Эпидемиологи различают три степени интенсивности эпидемического процесса:

- спорадическая заболеваемость — это обычный уровень заболеваемости данной нозологической формой на данной территории в данный исторический отрезок времени;
- эпидемия — это уровень заболеваемости данной нозологической формой на данной территории в конкретный отрезок времени, резко превышающий уровень спорадической заболеваемости;
- пандемия — это уровень заболеваемости данной нозологической формой на некоторой территории в конкретный отрезок времени, резко превышающий уровень обычных эпидемий. Как правило, такой уровень заболеваемости трудно удержать в рамках определенного географического региона и заболеваемость обычно быстро распространяется, захватывая все новые территории.

В отличие от эпидемии эндемия не характеризует интенсивность эпидемического процесса. Эндемическая инфекция локализуется на некоторой географической территории, где возбудитель циркулирует между определенными видами животных, что обусловлено тем или иным комплексом климатогеографических и социально-экономических факторов.

Понятие о конвенционных (карантинных) и особо опасных инфекциях

Конвенционная (карантинная) болезнь — это болезнь, система информации и меры профилактики которой обусловлены международными соглашениями (конвенцией).

1 октября 1952 г. вступили в действие Международные медико-санитарные правила, которые касались чумы, холеры, желтой лихорадки и натуральной оспы. Основная цель этих Правил заключалась в обеспечении противоэпидемической защиты государств от заноса инфекций. Правила обязывают национальные органы здравоохранения немедленно уведомлять ВОЗ о возникновении карантинных болезней и регулярно сообщать об эпидемиологической ситуации в стране. В свою очередь, на ВОЗ возлагается ответственность за быстрое распространение получаемой информации. К конвенционным болезням относят чуму, желтую лихорадку и холеру.

Особо опасные инфекции — группа заболеваний человека, которые способны к внезапному появлению, быстрому распространению и широкому охвату населения. Они характеризуются тяжелым течением и высокой летальностью. Помимо конвенционных болезней к ним относятся сыпной тиф и возвратные тифы, грипп, полиомиелит, сибирская язва, туляремия и бруцеллез, арбовирусные инфекции, ботулизм и др. Для своевременного выявления особо опасных инфекций большое значение имеет

применение методов экспресс-диагностики. Работа с возбудителями данных инфекций проводится в специальных режимных лабораториях.

Понятие об иммунитете. Виды и формы иммунитета. Врожденный (неспецифический) иммунитет

Для защиты от чужеродных веществ (антигенов) и поддержания гомеостаза в организме существует сложная система защиты, получившая название иммунной системы, — совокупность органов (тимус, костный мозг, селезенка, лимфатические узлы и др.), лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками и кожей, а также отдельных клеток (Т-, В-лимфоциты, дендритные клетки, макрофаги и др.).

Наиболее важная функция иммунной системы — иммунитет: защита организма от генетически чужеродных веществ (антигенов) экзогенного и эндогенного происхождения. К свойствам иммунной системы можно отнести специфичность (распознавание на уровне отдельных антигенов), чувствительность (антигеном может служить отдельная молекула), толерантность (невосприимчивость к отдельным антигенам) и др.

Иммунитет подразделяется на две ветви, или формы: врожденный (естественный) и адаптивный (приобретенный). Он направлен на разрушение и удаление из организма микробов, а также измененных и поврежденных собственных клеток и тканей (в том числе опухолевых).

Врожденный иммунитет — генетически закрепленная, передающаяся по наследству невосприимчивость индивидумов данного вида к какому-либо антигену (или микроорганизму), обусловленная биологическими особенностями самого организма, свойствами данного антигена, а также особенностями их взаимодействия. Факторы врожденного иммунитета являются первой филогенетически более древней линией защиты организма от различных патогенов (включая вирусы, бактерии, грибы и простейшие) и измененных клеток самого организма-хозяина. Врожденный иммунитет развивается практически мгновенно в ответ на проникновение патогена, подавляя его клеточными и гуморальными (секреторными) факторами защиты. Врожденный иммунитет распознает образы (или паттерны) патогенности микробов, стрессорные и повреждающие воздействия на клетки и ткани организма. Он является первичной защитной реакцией организма против микробов и эндогенных молекул тканевой деструкции в отличие от вторичной — более специфической реакции, т.е. адаптивного иммунитета, возникающего в результате тонкой перестройки В- и Т-лимфоцитов, реагирующих на строго определенный антиген. Врожденный иммунитет обеспечивает быструю элиминацию патогенов и предотвращение инфекции на ранних этапах, когда механизмы адаптивного иммунитета еще отсутствуют.

Отличительной чертой клеток врожденного иммунитета является то, что они в отличие от клеток адаптивного иммунитета (Т- и В-лимфоцитов) не образуют клонов и не проходят этапы позитивной и негативной селекции; им не нужны дополнительная дифференцировка, селекция и другие процессы. Одна из основных функций врожденного иммунитета — активация адаптивного иммунитета.

Факторы неспецифической резистентности организма

В неспецифической защите от микробов и антигенов важную роль, как указывалось выше, играют три барьера: механический, физико-химический и иммунобиологический. Основными защитными факторами этих барьеров являются кожа и слизистые оболочки, ферменты, фагоцитирующие клетки, комплемент, интерферон, ингибиторы сыворотки крови.

Кожа и слизистые оболочки

Многослойный эпителий здоровой кожи и слизистых оболочек обычно непроницаем для микробов и макромолекул. Однако при малозаметных микроповреждениях, воспалительных изменениях, укусах насекомых, ожогах и травмах через кожу и слизистые могут проникать микробы и макромолекулы. Вирусы и некоторые бактерии могут проникать в макроорганизм межклеточно, чресклеточно и с помощью фагоцитов, переносящих

поглощенных микробов через эпителий слизистых оболочек. Свидетельством этому является инфицирование в естественных условиях через слизистые верхних дыхательных путей, легких, желудочно-кишечного тракта и урогенитального тракта, а также возможность пероральной и ингаляционной иммунизации живыми вакцинами, когда вакцинный штамм бактерий и вирусов проникает через слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей.

Физико-химическая защита

На чистой и неповрежденной коже обычно содержится мало микробов, так как потовые и сальные железы постоянно выделяют на ее поверхность вещества, обладающие бактерицидным действием (уксусная, муравьиная, молочная кислоты). Желудок также является барьером для проникающих перорально бактерий, вирусов, антигенов, так как последние инактивируются и разрушаются под влиянием кислого содержимого желудка (рН 1,5–2,5) и ферментов. В кишечнике инактивирующими факторами служат ферменты и бактериоцины, образуемые нормальной микробной флорой кишечника, а также трипсин, панкреатин, липаза, амилазы и желчь.

Иммунобиологическая защита

Фагоцитоз

Фагоцитоз (от греч. phagos – пожираю, cytos – клетка), открытый и изученный И. И. Мечниковым, является одним из основных мощных факторов, обеспечивающих резистентность организма, защиту от инородных веществ, в том числе микробов.

Механизм фагоцитоза состоит в поглощении, переваривании, инактивации инородных для организма веществ специализированными клетками – фагоцитами. В настоящее время все фагоциты объединены в единую моноклеарную фагоцитирующую систему. В нее включены тканевые макрофаги (альвеолярные, перитонеальные и др.), клетки Лангерганса и Гренштейна (эпидермоциты кожи), клетки Купфера (звездчатые ретикулоэндотелиоциты), эпителиоидные клетки, нейтрофилы и эозинофилы крови и некоторые другие.

Основные функции фагоцитов: 1) удаляют из организма отмирающие клетки и их структуры (эритроциты, раковые клетки); 2) удаляют неметабилизируемые неорганические вещества, попадающие во внутреннюю среду организма тем или иным путем (например, частички угля, минеральную и другую пыль, проникающую в дыхательные пути); 3) поглощают и инактивируют микробы (бактерии, вирусы, грибы), их останки и продукты; 4) синтезируют разнообразные биологически активные вещества, необходимые для обеспечения резистентности организма (некоторые компоненты комплемента, лизоцим, интерферон, интерлейкины и др.); 5) участвуют в регуляции иммунной системы; 6) осуществляют «ознакомление» Т-хелперов с антигенами, т. е. участвуют в кооперации иммунокомпетентных клеток.

С одной стороны, фагоциты являются, своеобразными «мусорщиками», очищающими организм от всех инородных частиц независимо от их природы и происхождения (неспецифическая функция), а с другой стороны, участвуют в процессе специфического иммунитета путем представления антигена иммунокомпетентным клеткам (Т-лимфоцитам) и регуляции их активности.

Стадии фагоцитоза. Процесс фагоцитоза, т. е. поглощения инородного вещества клетками, имеет несколько стадий: 1) приближение фагоцита к объекту поглощения (хемотаксис);

2) адсорбция поглощаемого вещества на поверхности фагоцита; 3) поглощение вещества путем инвагинации клеточной мембраны с образованием в протоплазме фагосомы (вакуоли, пузырьки), содержащей поглощенное вещество; 4) слияние фагосомы с лизосомой клетки с образованием фаголизосомы; 5) активация лизосомальных ферментов и переваривание вещества в фаголизосоме с их помощью.

Для осуществления своих функций фагоциты располагают обширным набором литических ферментов, а также продуцируют перекисные и NO' ион-радикалы, которые могут поражать мембрану (или стенку) клетки на расстоянии или после фагоцитирования. На

цитоплазматической мембране находятся рецепторы к компонентам комплемента, Fc-фрагментам иммуноглобулинов, гистамину, а также антигены гистосовместимости I и II класса. Внутриклеточные лизосомы содержат до 100 различных ферментов, способных «переварить» практически любое органическое вещество.

Фагоциты способны активно перемещаться к объекту фагоцитоза по градиенту концентрации особых биологически активных веществ – хемоаттрактантов. Такое передвижение получило название хемотаксис, это АТФ-зависимый процесс, в котором участвуют сократительные белки актин и миозин. К числу хемоаттрактантов относятся, например, фрагменты компонентов комплемента (C3a и C5a), лимфокины ИЛ-8 и др., продукты распада клеток и бактерий.

Адсорбция вещества на поверхности фагоцита осуществляется за счет слабых химических взаимодействий и происходит либо спонтанно, неспецифически, либо путем связывания со специфическими рецепторами (к иммуноглобулинам, компонентам комплемента). «Захват» фагоцитом вещества вызывает «кислородный взрыв» что способствует необратимым, летальным повреждениям как цельных клеток, так и отдельных молекул.

Фагоцитированные микроорганизмы подвергаются атаке комплекса различных микробицидных факторов, разделяемых кислородзависимые и кислороднезависимые. Кислородзависимая микробицидная активность реализуется через образование большого количества продуктов с токсическим действием, повреждающих микроорганизмы. За их образование ответственны НАДФ-оксидаза (флавопротеин-цитохромредуктаза) плазматической мембраны и цитохром b; данный комплекс трансформирует O₂ в анион супероксида(O₂⁻), который обладает выраженным повреждающим действием, и также быстро трансформируется в перекись водорода(процесс катализирует фермент супероксиддисмутаза).

Кислороднезависимые факторы активируются в результате контакта опсонизированного объекта с мембраной фагоцита. При слиянии фагосомы с лизосомой, с мембраной фагосомы сливаются гранулы содержащие лактоферрин и лизоцим, азурофильные гранулы содержащие катионные белки (CAP57, CAP37), протеиназы (эластазу и коллагеназу), катепсин G и дефензины. Все эти продукты вызывают повреждение клеточной стенки и нарушение метаболизма клеток.

В ряде случаев фагоцитоз носит незавершенный характер: поглощенные бактерии (например, иерсинии) или вирусы (например, возбудитель ВИЧ-инфекции, натуральной оспы) блокируют ферментативную активность фагоцита, не погибают, не разрушаются и даже размножаются в фагоцитах.

После эндоцитоза и процессинга (т.е. ограниченного протеолиза) небольшой олигопептид может включен в состав молекулы антигена гистосовместимости II класса, и в составе этого комплекса выставляется (экспрессируется) на поверхности клетки для «ознакомления» с ним Т-хелперов.

Фагоцитоз активируется под влиянием антител-опсонинов, адъювантами, комплементом, иммуноцитокинами (ИЛ-2) и другими факторами. Механизм активирующего действия опсонинов основан на связывании комплекса антиген-антитело с рецепторами к Fc-фрагментам иммуноглобулинов на поверхности фагоцитов. Адъюванты укрупняют молекулы антигена и таким образом облегчают процесс его поглощения, так как интенсивность фагоцитоза зависит от величины поглощаемой частицы.

Комплемент

Комплемент является одним из важных факторов гуморального иммунитета, играющим роль в защите организма от антигенов. Комплемент представляет собой сложный комплекс белков сыворотки крови, находящийся обычно в неактивном состоянии и активирующийся при соединении антигена с антителом или при агрегации антигена. В состав комплемента входят 20 взаимодействующих между собой белков, девять из которых являются основными компонентами комплемента; их обозначают цифрами: C1, C2, C3, C4... C9. Важную роль играют также факторы B, D и P (пропердин). Белки комплемента

относятся к глобулинам и отличаются между собой по ряду физико-химических свойств. В частности, они существенно различаются по молекулярной массе, а также имеют сложный субъединичный состав: C1 -C1q, C1r, C1s; C3-C3a, C3b; C5-C5a, C5b и т.д. Компоненты комплемента синтезируются в большом количестве и составляют 5-10% от всех белков крови.

Функции комплемента многообразны: а) участвует в лизисе микробных и других клеток (цитотоксическое действие); б) обладает хемотаксической активностью; в) принимает участие в анафилаксии; г) участвует в фагоцитозе. Следовательно, комплемент является компонентом многих иммунолитических реакций, направленных на освобождение организма от микробов и других чужеродных клеток и антигенов (н-р, опухолевых клеток, трансплантата).

Механизм активации комплемента очень сложен и представляет собой каскад ферментативных протеолитических реакций, в результате которого образуется активный цитолитический комплекс, разрушающий стенку бактерии и других клеток. Известны три пути активации комплемента: классический, альтернативный и лектиновый.

По *классическому* пути комплемент активируется комплексом антиген-антитело. Для этого достаточно участия в связывании антигена одной молекулы IgM или двух молекул IgG. Процесс начинается с присоединения к комплексу АГ+АТ компонента C1, который распадается на субъединицы C1q, C1r и C1s. Далее в реакции участвуют последовательно активированные «ранние» компоненты комплемента в такой последовательности: C4, C2, C3. «Ранний» компонент комплемента C3 активирует компонент C5, который обладает свойством прикрепляться к мембране клетки. На компоненте C5 путем последовательного присоединения «поздних» компонентов C6, C7, C8, C9 образуется литический или мембраноатакующий комплекс, который нарушает целостность мембраны (образует в ней отверстие), и клетка погибает в результате осмотического лизиса.

Альтернативный путь активации комплемента проходит без участия антител. Этот путь характерен для защиты от грамотрицательных микробов. Каскадная цепная реакция при альтернативном пути начинается с взаимодействия антигена (например, полисахарида) с протеинами В, D и пропердином (Р) с последующей активацией компонента C3. Далее реакция идет так же, как и при классическом пути – образуется мембраноатакующий комплекс.

Лектиновый путь активации комплемента также происходит без участия антител. Он инициируется особым маннозосвязывающим белком сыворотки крови, который после взаимодействия с остатками маннозы на поверхности микробных клеток катализирует C4. Дальнейший каскад реакций сходен с классическим путем.

Лизоцим

Лизоцим – это протеолитический фермент мурамидаза (от лат. *mura* – стенка) с молекулярной массой 14-16 кДа, синтезируемый макрофагами, нейтрофилами и другими фагоцитирующими клетками и постоянно поступающий в жидкости и ткани организма. Фермент содержится в крови, лимфе, слезах, молоке, сперме, урогенитальном тракте, на слизистых оболочках дыхательных путей, ЖКТ, в мозге. Отсутствует лизоцим лишь только в спинномозговой жидкости и передней камере глаза. В сутки синтезируется несколько десятков граммов фермента. Механизм действия лизоцима сводится к разрушению гликопротеидов (мурамилдипептида) клеточной стенки бактерий, что ведет к их лизису и способствует фагоцитозу поврежденных клеток. Грамположительные бактерии наиболее чувствительны к действию лизоцима, так как большую часть их клеточной стенки формирует муреин (пептидогликан). Лизоцим обладает бактерицидным и бактериостатическим действием по отношению к стафилококкам, стрептококкам, спорообразующим анаэробам, возбудителям псевдотуберкулеза, бруцеллеза, сибирской язвы, а также обладает фунгицидным действием ко многим видам грибов рода *Candida*. Кроме того, он активирует фагоцитоз и образование антител.

Разрушается при кипячении в течение 5 минут, устойчив к действию трипсина, частично денатурируется под действием пепсина. Оптимальная активная наблюдается при pH 5,0-7,0. Активным центром фермента являются остатки триптофана. Химическая структура лизоцима известна, и он синтезирован химическим способом.

Защитные белки сыворотки крови

К защитным белкам сыворотки крови относится ряд протеинов, принимающих участие в защите организма от микробов и других антигенов: белки острой фазы, опсонины, пропердин, бета-лизин, фибронектин и др.

К белкам острой фазы относятся С-реактивный белок, противовоспалительные и другие белки, которые вырабатываются в печени в ответ на повреждение тканей и клеток. С-реактивный белок способствует опсонизации бактерий и является индикатором воспаления.

Маннозосвязывающий белок – нормальный протеин сыворотки крови. Способен прочно связываться с остатками маннозы, находящимися на поверхности микробных клеток, и опсонизировать их. Способствует фагоцитозу, активирует систему комплемента по лектиновому пути.

Пропердин – представляет собой гамма-глобулин нормальной сыворотки крови. Способствует активации комплемента по альтернативному пути и таким образом участвует во многих иммунологических реакциях.

Фибронектин – универсальный белок плазмы и тканевых жидкостей, синтезируемый макрофагами. Обеспечивает опсонизацию антигенов и связывание клеток с чужеродными веществами, например фагоцитов с антигенами и микробами, экранирует дефекты эндотелия сосудов, препятствуя тромбообразованию.

Бета-лизины – белки сыворотки крови, синтезируемые тромбоцитами. Оказывают повреждающее действие на цитоплазматическую мембрану бактерий.

Лейкотриены и простагландины, а также их метаболиты, – основные медиаторы острого воспаления. Повышают проницаемость сосудов, вызывают сокращение гладкомышечных клеток. Лейкотриен В₄ активирует хемотаксис полиморфно-ядерных фагоцитов; тромбоксан А₂ индуцирует агрегацию тромбоцитов, а простагландины, действуя на гипоталамус, вызывают повышение температуры тела. Кроме того, простагландины воздействуют на нервные окончания волокон типа С – именно поэтому стимулы, в норме не вызывающие болевой реакции, при воспалении провоцируют приступ боли.

Гистамин – основной медиатор воспалительных реакций – вызывает расширение поверхностных венул кожи и слизистых оболочек, увеличение сосудистой проницаемости и стимуляцию терминалей чувствительных нейронов типа С (проводят болевые импульсы; их активация вызывает чувство зуда и боли), высвобождающих нейропептиды (вещество Р) в задних рогах спинного мозга. Выброс гистамина из тучных клеток и базофилов индуцируют IgE-зависимые механизмы, различные вещества (опиаты, аминогликозиды) и анафилатоксины (компоненты системы комплемента С_{3а} и С_{5а}).

Кинины – низкомолекулярные пептиды (олигопептиды), увеличивающие проницаемость сосудов и высвобождение медиаторов полиморфно-ядерными фагоцитами.

Цитокины.

Необходимым условием функционирования иммунной системы является тесная межклеточная кооперация; для связи между собой клетки используют различные растворимые факторы, действующие дистантно, а также прямой контакт. Основу механизма межклеточной кооперации составляет рецептор-лигандное взаимодействие.

Синтез растворимых факторов является одним из универсальных способов коммутации клеток иммунной системы между собой и с другими клетками всего организма. К таковым относятся: цитокины (подклассы: ИЛ, ИФН, факторы роста, колониестимулирующие факторы гемопоэзов) и хемокины (хемоаттрактанты). Цитокины представляют собой гетерогенное семейство разнообразных по структуре и функции биологически активных молекул. Для них характерен ряд общих свойств:

- Как правило, цитокины не депонируются в клетке, а синтезируются после соответствующего стимула;
- Для восприятия цитокинового сигнала клетка экспрессирует соответствующий рецептор, который может взаимодействовать с несколькими различными цитокинами;
- Цитокины синтезируются клетками разных ростков, уровней и направлений дифференцировки;
- Цитокины могут воздействовать как на рядом расположенную клетку, так и на сам продуцент;
- Цитокиновая регуляция носит каскадный характер: активация клетки одним цитокином вызывает синтез другого;
- В подавляющем большинстве это короткодистантные медиаторы — их эффекты проявляются на месте выработки.

Цитокины можно классифицировать в зависимости от их ведущей функциональной направленности:

- Медиаторы доиммунного воспаления (ИЛ-1, -6, -12, α -ФНО и др.);
- Медиаторы иммунного воспаления (ИЛ-5, -9, -10, γ -ИФН и др.);
- Регуляторы пролиферации и дифференцировки лимфоцитов (ИЛ-2, -4, -13, β -ТФР) и др.);
- Факторы роста клеток, или колониестимулирующие факторы (ИЛ-3, -7, ГМ-КСФ и др.);
- Хемокины, или клеточные хемоаттрактанты (ИЛ-8 и др.).

В воспалительных реакциях основную роль играет ИЛ-1, стимулирующий лихорадочные реакции, повышающий проницаемость сосудов и адгезивные свойства эндотелия, а также активирующий моно- и полиморфно-ядерные фагоциты..

Адаптивный (приобретенный) иммунитет — это невосприимчивость к антигену чувствительного к нему организма человека и животных, приобретаемая в процессе онтогенеза в результате взаимодействия организма с этим антигеном, например при инфицировании или вакцинации.

К клеточным факторам адаптивного иммунитета относятся различные субпопуляции Т- и В-лимфоцитов, которые специфически распознают любой антиген-пептид с помощью Т- и В-клеточных рецепторов (TCR и BCR). ЦТЛ обеспечивают клеточную компоненту приобретенного иммунитета, в то время как В-лимфоциты — гуморальную (через выработку антител). Клеткам адаптивного иммунитета для активации требуется дополнительная дифференцировка.

Адаптивный иммунитет может быть активным (формируется в результате перенесенной инфекции или вакцинации) и пассивным, который приобретается при введении препаратов иммунных сывороток или иммуноглобулинов, содержащих антитела. У новорожденных имеется пассивный трансплацентарный (плацентарный) иммунитет, сформированный в результате передачи IgG-антител плоду через плаценту. Различают также стерильный (поддерживается в отсутствии антигенов возбудителя) и нестерильный иммунитет (сопровождается присутствием возбудителя, например при туберкулезе).

По другой классификации иммунитет можно разделить на противоопухолевый, трансплантационный, противoinфекционный и др. Противoinфекционный иммунитет можно охарактеризовать как иммунные механизмы, развивающиеся в ответ на проникновение инфекционного патогена — вируса (противовирусный), гриба (противогрибковый), бактерии (противобактериальный) или простейшего (противопротозойный).

Иммунитет может быть системным (генерализованным) и локальным (местным, при котором наблюдается более выраженная резистентность отдельных органов). Пример локального иммунитета — мукозальный (иммунные механизмы развиваются на уровне слизистых оболочек).

Определение функциональной активности фагоцитарных клеток.

Функциональная активность фагоцитарных клеток оценивается по способности к фагоцитозу, дегрануляции, внутриклеточному киллингу, способности образовывать активные формы кислорода.

Для определения активности фагоцитирующих клеток подсчитывают фагоцитарный показатель, фагоцитарное число, опсоно-фагоцитарный индекс, ставят тест с нитросиним тетразолием (НСТ) и др.

Фагоцитарная активность- относительное количество клеток участвующих в фагоцитозе.

Для его определения инкубируют лейкоциты больного с различными микроорганизмами или другими частичками (латекс и др).

Затем готовят мазки из смеси, окрашивают по Гимзе, подсчитывают 100 лейкоцитов и определяют количество клеток, поглотивших микроорганизмы.

В приготовленных препаратах также возможно определить фагоцитарный индекс (число) –среднее количество микроорганизмов поглощенных одним фагоцитом

Определение фагоцитарной активности лейкоцитов

В пробирку с 2 % цитратом натрия в объеме 0,2мл добавляют 0,1мл исследуемой крови и перемешивают.

Добавляют 0,05 мл микробной массы (0,5 млрд микробных клеток в 1 мл)

Выдерживают 30 минут при температуре 37°С.

Центрифугируют (2000-3000 об/мин), пастеровской пипеткой забирают осадок.

Готовят мазки (3-5 шт.), окрашивают по Романовскому-Гимзе. Под микроскопом просматривают 100 лейкоцитов и количество проглоченных ими микробных клеток. Результат выражают в процентах.

Определение опсонического индекса

Фагоцитарная активность меняется в зависимости от количества опсопинов в сыворотке крови. Для оценки степени активности опсопинов вычисляют опсонический индекс.

Для этого проводят тест фагоцитоза с сывороткой больного и контрольной сывороткой и оценивают опсонический индекс для каждой сыворотки.

Отношение фагоцитарного показателя сыворотки больного к таковому в контрольной сыворотке называется опсоническим индексом.

При наличии в сыворотке больного опсопинов, индекс бывает больше единицы. Более высокий показатель опсонического индекса указывает на благоприятное течение инфекционного процесса.

Определение «киллинговой» активности фагоцитов

Для оценки способности фагоцитов к «киллингу», необходимо знать первоначальное количество фагоцитов и микробных клеток в проводимом тесте.

Изменение количества микробных клеток до и после фагоцитоза позволяет судить о «киллинговой » способности фагоцитов.

Количество выживших после фагоцитоза микроорганизмов определяют культивированием на соответствующих питательных средах.