

Инфекция. Формы инфекционного процесса

Учение об инфекции. Инфекции связанные с оказанием медицинской помощи. Иммуитет и его виды. Врожденный(неспецифический) иммуитет, особенности и факторы.

План

Учение об инфекции.

- -Происхождение термина «инфекция». Объяснение терминов «инфекция», «инфекционный процесс», «инфекционное заболевание».
- -Условия возникновения инфекционного процесса.
- -Роль микроорганизмов (патогенные, условно-патогенные и сапрофиты) в развитии инфекционного процесса. Понятия о патогенности и вирулентности. Факторы патогенности: способность к адгезии и колонизации, инвазивность, антифагоцитарные факторы, токсигенность.
- Единицы вирулентности (DLM, DCL, LD₅₀, ID₁₀₀, ID₅₀). Факторы, усиливающие или ослабляющие вирулентность.
- -Микробные токсины. Экзотоксины и эндотоксины, их особенности и классификация.
- -Генетические основы патогенности и вирулентности.
- -Роль макроорганизма и факторов внешней среды на развитие инфекционного процесса.
- -Характерные особенности и периоды инфекционных заболеваний.
- -Формы и типы инфекционного процесса.
- -Формы вирусных инфекций (продуктивная, abortивная, интегративная).
- -Формы распространения инфекционных заболеваний.
- **2. Учение об иммуитете**
- - Исторические сведения об иммуитете
- -Виды иммуитета (врожденный, приобретенный, активный и пассивный).
- -Понятие о неспецифических и специфических факторах защиты
- Неспецифический (врожденный) иммуитет.

- Факторы неспецифической резистентности: механические, физико-химические и иммунобиологические барьеры
- Клеточные факторы врожденного иммунитета: фагоциты, естественные киллеры и др.
- Фагоцитоз. Типы фагоцитирующих клеток, стадии фагоцитоза.
- Роль фагоцитов в защитных реакциях организма. Завершенный и незавершенный фагоцитоз. Факторы, ускоряющие и замедляющие фагоцитоз.
- Опсонизация, механизм опсонизации.
- Естественные киллеры.
- Гуморальные факторы неспецифической резистентности – неспецифическая бактерицидная активность крови: лизоцим, комплемент (пути активации), лизины, эритроин, лейкоин, пропердин, С-реактивный белок, цитокины (интерлейкины, интерфероны, TNF α и пр.) факторы.

Инфекционная болезнь - это крайняя степень проявления инфекционного процесса, когда образуется патологический очаг и появляется специфическая клиническая симптоматика. В основе инфекции лежит феномен паразитизма, определяющий антагонистические взаимоотношения симбионтов

.Классифицируют различные формы инфекционного процесса (инфекции) в зависимости от природы патогена, происхождения, условий возникновения инфекции, характера и длительности ее течения и т.д.

В зависимости от природы патогена, принадлежности к определенному таксону существует классификация инфекций по *этиологическому принципу*: бактериальные (дизентерия, сальмонеллез, дифтерия, туберкулез, гонорея и т.д.), вирусные (грипп, ВИЧинфекция, оспа, энцефалит, бешенство и т.д.), грибковые (кандидоз, аспергиллез, трихофития и др.), протозойные (малярия, токсоплазмоз, лямблиоз), прионные (куру, болезнь Крейтцфельда-Якоба, скрепи).

Если геном возбудителя интегрируется (встраивается) в геном хромосомы хозяина, то возникший инфекционный процесс может передаваться по наследству через генетический материал из поколения в поколения хозяина. Это интегративная форма инфекции. Примером интегративной формы инфекции являются инфекции

вирусной этиологии (лизогения в микробном мире, канцерогенез - раковые линии мышей). Большинство инфекций, которыми болеет человек, по наследству не передаются (туберкулез, холера, грипп и т.д.) и называются неинтегративными. Нельзя путать интегративную форму инфекции с врожденной, когда возбудитель передается от матери плоду через плаценту (сифилис, ВИЧ-инфекция и т.д.), или новорожденный во время родов инфицируется при прохождении через родовые пути матери (бленнорея).

По происхождению инфекции делят на *экзогенные и эндогенные*.

Экзогенная инфекция возникает при попадании возбудителя в организм извне. Для экзогенной инфекции обязательно наличие трех элементов эпидемического процесса: источник инфекции, механизм передачи патогена, восприимчивый организм. Например, для сифилиса: источник инфекции - больной человек, механизм передачи патогена половой, восприимчивый организм - человек.

Эндогенная (оппортунистическая) инфекция вызывается представителями нормальной микрофлоры при снижении защитных сил организма (иммунодефицитные состояния). Возбудители эндогенной инфекции относятся к условно-патогенным видам микроорганизмов. Пример эндогенной инфекции - фурункул носа стафилококковой этиологии (*Staphylococcus epidermidis*). Инфекция возникла при переохлаждении организма и развитии местного иммунодефицита слизистой оболочки носа. Эндогенная инфекция может развиваться и при перемещении микроорганизмов из одного биотопа человека в другой за счет искусственного переноса руками, инструментами либо естественного перехода микроорганизма - его транслокации (миграции). Пример такой формы - эшерихиозный цистит, возбудитель *Escherichia coli*, которая попала на слизистую оболочку мочеполовой системы из кишечника.

По локализации патогена в организме различают местную и генерализованную формы инфекции. Местная или очаговая инфекция имеет место, когда возбудитель локализуется в определенном органе либо ткани и не распространяется по организму. Например, при ангине возбудитель (чаще всего *Streptococcus pyogenes*) находится на слизистой оболочке миндалин; при фурункулезе возбудитель *Staphylococcus aureus* - в волосяном фолликуле.

При *генерализованной* инфекции патоген распространяется по организму, преодолевая различные защитные барьеры: лимфоидную ткань, гематоэнцефалический барьер, фасции мышечной ткани, соединительную ткань и т.д. Кровь является одним из частых путей распространения патогена - гематогенный путь. Если возбудитель, распространяясь по крови, не размножается в ней, то такое явление называют бактериемией или вирусемией (в зависимости от принадлежности патогена к той или другой таксономической группе). В случае, когда бактерии размножаются в крови, развивается одна из тяжелых форм генерализованной инфекции - сепсис. Сепсис может перейти в септикопиемию, когда патоген размножается во внутренних органах, вызывая в них образование гнойных очагов воспаления. При высокой концентрации бактерий и их токсинов в крови может развиваться токсико-септический шок за счет массивного поступления токсинов. Вследствие генерализации инфекции поражаются различные органы и ткани организма (менингококковый менингит, туберкулез позвоночника).

Инфекционный процесс классифицируется в зависимости от числа проникших в организм видов патогена и динамики их действия. *Моноинфекция* вызывается патогеном одного вида (туберкулез, дифтерия). *Смешанная* (микст) инфекция - одновременное заражение двумя видами возбудителей и более и развитие сразу нескольких заболеваний (ВИЧ-инфекция и гепатит В при заражении через шприц у наркоманов; сифилис, гонорея и хламидиоз при половом заражении). *Реинфекция* - повторное заражение тем же видом возбудителя после выздоровления. Реинфекция возможна при заболеваниях, после которых не остается стойкий иммунитет: после гонореи, сифилиса, дизентерии.

Если повторное заражение происходит тем же возбудителем до выздоровления, то возникает *суперинфекция* (сифилис).

Вторичная инфекция возникает на фоне развившегося первичного заболевания и вызывается другим видом возбудителя. Вторичная инфекция может быть экзогенной или эндогенной. Чаще вторичная инфекция развивается как эндогенная, когда вследствие ослабления организма первичным заболеванием представители нормальной микрофлоры тела человека вызывают вторичное заболевание как осложнение первичного, например, при гриппе развивается стафилококковая пневмония, при СПИДе - пневмоцистная пневмония.

По длительности течения различают острые и хронические инфекции. *Острые* инфекции протекают непродолжительное время, их срок исчисляется днями, неделями (грипп, корь, холера, чума).

Хронические инфекции протекают в течение нескольких месяцев, лет (бруцеллез, туберкулез, сифилис). При определенных условиях (неэффективное лечение) острые инфекции могут переходить в хронические (гонорея, дизентерия). Хронические инфекции протекают в виде ремиссии и рецидива, которые сменяют друг друга. При ремиссии больной может чувствовать себя удовлетворительно, клинические симптомы болезни могут не проявляться либо проявляются в незначительной степени. При рецидиве имеют место обострение патологического процесса, выраженность клинической картины. При хроническом инфекционном процессе возбудитель персистирует в организме хозяина, т.е. длительно паразитирует в его тканях и клетках. Особенности эпидемиологии инфекционного процесса позволяют классифицировать несколько форм инфекции. *Эпидемической* называется инфекция, когда ею охвачено население больших территорий (одной или нескольких стран), например грипп, холера. *Эндемическая инфекция* локализуется в определенной географической местности, где возбудитель циркулирует между определенными видами животных в данной географической местности (чума, бруцеллез, туляремия).

В зависимости от источников заражения человека различают *антропонозные*, *зоонозные* и *сапронозные* инфекции. При

антропонозных инфекциях единственным источником заражения является человек (ВИЧ-инфекция, сифилис). При зоонозных инфекциях основным источником заражения являются животные (бешенство, сибирская язва, бруцеллез). Возбудителями сапронозных инфекций являются сапрофиты, обитающие во внешней среде (легеонеллез, листериоз). Следовательно, источниками заражения сапронозами являются объекты внешней среды: почва (столбняк, газовая гангрена), вода (лептоспирозы). В настоящее время большое распространение получила госпитальная (внутрибольничная) инфекция, которая возникает в лечебно-профилактических учреждениях (стационарах, родильных домах и т.д.). Источником возникновения госпитальной инфекции часто является медицинский персонал: бактерионосители стафилококков, энтеробактерий и других условно-патогенных или патогенных микроорганизмов.

Типичное инфекционное заболевание чаще всего протекает в манифестной форме и характеризуется определенными клиническими проявлениями (симптомокомплексом) и циклическим течением. Например, при типичном течении брюшного тифа наблюдается тифозный статус, развивается розеолезная сыпь на 8-10-й день болезни и т.д. Болезнь протекает стадийно и продолжается 3-4 нед.

Возможно атипичное (стертое) течение болезни без характерного симптомокомплекса. При стертом течении брюшного тифа сыпь появляется рано (на 4-6-й день), скудная; тифозный статус не выражен. В ряде случаев болезнь может протекать вообще без проявления каких-либо симптомов, и результат развившегося патологического процесса может проявиться лишь в виде смертельно опасных осложнений (легочное кровотечение при бессимптомно протекающем туберкулезе легких, перитонит как следствие перфорации кишечника брюшнотифозными язвами, порок сердца как следствие ревматического эндокардита).

Инфекционный процесс может протекать в форме бессимптомной инфекции: латентной (скрытой) или бактерионосительства (вирусоносительства). При латентной форме инфекции возбудитель длительное время находится в организме (персистирует), но не проявляет своего патогенного действия.

Например, туберкулезная палочка может персистировать многие годы в ткани легкого здорового человека, вирус герпеса пожизненно персистирует в чувствительных ганглиях тройничного нерва, возбудитель бруцеллеза персистирует в мезентериальных лимфатических узлах. При латентной инфекции возбудитель не выделяется во внешнюю среду, латентная инфекция может переходить в манифестную форму (болезнь) при снижении иммунитета.

Бактерионосительство - длительное или кратковременное пребывание возбудителя в организме здорового человека. В отличие от латентной инфекции, бактерионосители выделяют возбудителя в окружающую среду и являются источниками распространения инфекции (брюшной тиф, дифтерия, стафилококковая инфекция). Медленная инфекция характеризуется персистенцией патогена, при которой имеет место многомесячный или многолетний инкубационный период, после которого медленно, но неуклонно развиваются симптомы заболевания, всегда заканчивающегося летально (ВИЧ-инфекция, бешенство, проказа).

В развитии инфекционной болезни выделяют 4 основных периода: инкубационный, продромальный, разгар болезни и реконвалесцентный (выздоровление).

Инкубационный период - период адгезии возбудителя на чувствительные клетки организма в месте входных ворот. Это могут быть миндалины, верхние дыхательные пути, слизистая оболочка желудочно-кишечного, репродуктивного тракта и др. В окружающую среду возбудитель не выделяется. Длительность периода от нескольких часов (грипп), дней (чума, туляремия, дифтерия) до нескольких месяцев (бешенство) и даже лет (СПИД, проказа, губчатая энцефалопатия).

В продромальный период имеет место колонизация чувствительных клеток, участков организма возбудителем. Осуществляется расселение микроорганизмов в биотопе хозяина и начинают появляться неспецифические (общие) симптомы болезни (повышается температура, возникают головная боль, потоотделение, слабость и др.). В этот период возбудитель также, как правило, не выделяется в окружающую среду.

Последующее интенсивное размножение возбудителя в организме хозяина знаменует разгар болезни с появлением специфической симптоматики (высыпания на коже при тифах, параличи нижних конечностей при полиомиелите, пленчатые налеты на слизистых оболочках носа, зева, гортани при дифтерии и др.). В этот период больной заразен, так как возбудитель выделяется во внешнюю среду. Наконец, после прекращения размножения возбудителя и по мере выведения его из организма наступает период реконвалесценции (выздоровления). К этому моменту начинается восстановление нарушенных функций. Как правило, прекращается выделение микроорганизмов, но в некоторых случаях возможно формирование реконвалесцентного бактерионосительства с длительным пребыванием возбудителя в организме хозяина, перенесшего инфекцию.

Особое место при характеристике инфекции имеют пути ее передачи, что важно для эпидемиологических целей. Существуют три основных варианта передачи возбудителя человеку: горизонтальный, вертикальный и искусственный. Горизонтальный вариант включает воздушно-капельную передачу возбудителя от больного здоровому (грипп, дифтерия); фекально-оральный (холера, брюшной тиф), контактный (сифилис, гонорея) и трансмиссивный (чума, энцефалиты) пути.

Для вертикального варианта типичен трансплацентарный путь передачи возбудителя от матери плоду (сифилис, краснуха) или в родах от матери новорожденному (бленнорея). Искусственный (рукотворный, искусственный) вариант предусматривает передачу возбудителя при инструментальном обследовании больного, введении инъекций, при оперативных вмешательствах (гепатиты, СПИД).

Различают 4 уровня инфекционного процесса: популяционный, организменный, клеточный и молекулярный. Популяционный уровень определяет взаимодействие возбудителя с восприимчивыми особями популяции. Для организменного уровня важен комплекс (система) реакций восприимчивого хозяина на инфекцию. Клеточный или тканево-органный уровень - это выбор возбудителем соответствующих клеток-мишеней макроорганизма. На молекулярном уровне рассматривается конкурентное

взаимодействие биомолекул патогена и хозяина в условиях инфекции.

Движущие силы инфекционного процесса

Исходя из определения инфекционного процесса, выявляют, по крайней мере, 3 основных участника инфекции: возбудитель, хозяин и факторы внешней среды.

Возбудитель болезни - микробная клетка - характеризуется количественными и качественными характеристиками: патогенностью (видовой признак) и вирулентностью (индивидуальная характеристика штамма).

Платформа, на которой разворачивается инфекция, - это организм человека-хозяина, который должен быть восприимчив к инфекту (видовой признак) и быть чувствительным к нему (индивидуальная характеристика), т.е. иметь инфекционную чувствительность. При этом физиологические характеристики хозяина, состояние его естественной резистентности играют при этом далеко не последнюю роль.

И наконец, третий участник инфекции - условия внешней среды, в которой происходит инфицирование организма возбудителем.

Различные физические, химические, биологические и социальные факторы среды имеют существенное значение для формирования и развития инфекционного процесса. При гибели патогена либо хозяина инфекционный процесс прерывается. В условиях же взаимной адаптации патогена и хозяина (персистенции патогена) имеет место продолжение инфекционного процесса в форме резидентного бактерионосительства, латентной инфекции или хронического заболевания. Факторы внешней среды, хотя и в различной степени, участвуют в формировании инфекционного процесса, определяя его развитие и исход.

Таким образом, возникновение, течение и исход инфекционного процесса зависят от качественных и количественных характеристик партнеров в каждой конкретной ситуации взаимодействия паразит-хозяин. Скажем, при чуме и ВИЧ-инфекции ведущая роль в развитии инфекционного процесса принадлежит возбудителю, ибо он почти в 100% случаев вызывает болезнь и высокую летальность

(исключается факт вакцинации). Развитие эндогенных, вторичных инфекций, вызываемых условно-патогенными микробами (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* и др.), во многом определяют защитные силы хозяина. Для возникновения госпитальных инфекций (стафилококковые и др.) важное значение имеет как иммунный статус хозяина, так и состояние противоэпидемических мероприятий в лечебно-профилактическом учреждении, т.е. условия внешней среды. По какому сценарию будет развиваться инфекция, это и определяют движущие силы инфекционного процесса.

Роль возбудителя в инфекционном процессе и его основные биологические характеристики

Возбудитель как участник инфекционного процесса характеризуется двумя основными качествами: патогенностью и вирулентностью.

Патогенность - видовой признак: способность определенного вида микроорганизмов вызывать соответствующий инфекционный процесс у одного или нескольких видов организма хозяина.

Например, патогенные виды *Vibrio cholerae*, *S. Typhi*, *N. gonorrhoeae* способны вызывать соответствующую инфекцию у человека, но не у других видов. Но этот диапазон (спектр) патогенности у разных микробов различный. Если названные микроорганизмы (печальная «привилегия» рода человеческого) патогенны только для человека, то число восприимчивых хозяев для других микроорганизмов значительно больше и не ограничивается только человеком. Для *Mycobacterium tuberculosis* составляет 9 видов, *Y. pestis* - 11 видов, *Br. abortus* -

21 вид, а для *F. tularensis* - 141 вид, включая не только животных, но и птиц. Диапазон патогенности микробов сформировался в результате длительной эволюции системы паразит-хозяин. Отсюда и разные корни происхождения патогенных видов микроорганизмов. От возбудителей болезней предков человека - человекообразных обезьян произошли вирусы герпеса и иммунодефицита человека, малярийный плазмодий. Микробы - паразиты членистоногих - способствовали отбору возбудителей сыпных тифов (риккетсиозов). Нормальная микрофлора тела человека - родоначальник

возбудителей дизентерии, дифтерии, полиомиелита. Дикие животные до появления человека страдали от бешенства, чумы, туляремии. От домашних животных к человеку перешли такие болезни, как корь, брюшной тиф, натуральная оспа. Микробы-сапрофиты дали начало возбудителям холеры, сифилиса, лептоспирозов.

Патогенные виды микробов реализуют свою способность вызывать инфекционный процесс у большинства особей популяции восприимчивого вида макроорганизма.

Если же способность микроба вызывать инфекцию у восприимчивого вида макроорганизма в значительной степени определяется состоянием иммунитета особей популяции и, как правило, инфекция развивается в условиях иммунодефицита, то такие виды микробов называются условно-патогенными, например *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae*. Вирулентность - индивидуальный, штаммовый признак: степень (количественная мера) реализации патогенности вида каждым конкретным штаммом по отношению к конкретному индивидууму - хозяину. Если штамм *Vibrio cholerae* выделен от больного А, погибшего от холеры, значит, он оказался по отношению к этому индивидууму высоковирулентным. Степень вирулентности конкретного штамма внутри популяции патогенного вида микроорганизмов можно оценивать по клиническому течению инфекционного процесса у человека, от которого выделен данный штамм; на модели *in vivo* путем воспроизведения экспериментальной инфекции на животных; на модели *in vitro* путем качественного и количественного изучения факторов вирулентности конкретного штамма (клинико-лабораторные исследования). На модели экспериментальной инфекции проводят количественную оценку вирулентности штамма, используя условно принятые единицы измерения вирулентности: DLM и LD50. DLM (от лат. *Dosis letalis minima*) - наименьшее количество микробных клеток, способное вызвать гибель 95% животных восприимчивого вида определенной массы, пола и возраста при определенном способе заражения и в течение заданного времени. LD50 - количество бактерий, вызывающее гибель 50% животных в эксперименте. В ряде случаев с экспериментальной целью определяют DCL (от лат.

Dosis certa letalis) - смертельную дозу, вызывающую 100% гибель инфицированных животных.

Вирулентность возбудителя можно регулировать в сторону как ее снижения, так и повышения. В свое время французские исследователи Кальмет и Жерен культивировали возбудитель туберкулеза (бычьего типа) на картофельно-глицериновых средах с добавлением желчи (неблагоприятный фактор для возбудителя) в течение 13 лет. В результате им удалось осуществить около 230 посевов возбудителя, потерявшего вирулентность, и на основе авирулентного штамма создать вакцину БЦЖ (бациллы Кальмета-Жерена) для профилактики туберкулеза. В ряде случаев вирулентность микробов снижается под воздействием различных физико-химических факторов, лекарств и т.д. Снижение вирулентности штаммов называют аттенуацией (ослаблением). С другой стороны, известно, что путем пассажа (проведения) через организм восприимчивых животных удается повысить вирулентность возбудителя, что нередко бывает необходимо при проведении экспериментальных работ.

К условиям, регулирующим вирулентность возбудителя, относят химический состав бактериальной клетки, особенности ее метаболизма, структуру генома и среду обитания (экологию).

Факторы вирулентности

Классификация факторов вирулентности зависит от их структуры, происхождения, механизма действия и назначения. По структуре и происхождению факторы вирулентности можно классифицировать на две основные группы: структурные компоненты бактериальной клетки и секретируемые факторы.

Структурные компоненты бактериальной клетки

К ним относятся капсула, пили, пептидогликан клеточной стенки, белки наружной мембраны и липополисахарид грамотрицательных бактерий, которые подробно изложены в материалах диска.

Секретируемые факторы

Помимо структур бактериальной клетки, способствующими проявлению ее вирулентных качеств, известна группа микробных секретируемых факторов, участвующих в инфекционном процессе:

бактериоцины, экзотоксины, ферменты «защиты и агрессии», секретлируемые факторы персистенции.

Бактериоцины - белки, медиаторы межмикробного взаимодействия, секретлируются бактериальной клеткой в качестве антагонистически активных веществ. Бактериоцины выделяются в условиях близкородственного антагонизма внутри вида, рода бактерий.

Бактериоцины обеспечивают колонизацию вирулентным штаммом определенного биотопа, подавляя нормальную микрофлору:

колицины *Shigella flexneri* подавляют *Escherichia coli*,

стафилококцины *S. aureus* подавляют *S. epidermidis* и т.д.

Колициногенные штаммы шигелл чаще вызывают затяжные и более тяжелые формы заболевания, чем неколициногенные.

Бактериоциногенные штаммы стафилококков значительно чаще

выделяются от больных из патологических очагов, чем с кожи и

слизистых оболочек здоровых людей. При хронических формах

стрептококковой инфекции (ревматизм, хронический тонзиллит)

бактериоциногенные штаммы обнаруживаются в 2 раза чаще, чем у здоровых людей.

Экзотоксины - вещества белковой природы, секретлируемые вирулентными штаммами микроорганизмов и оказывающие токсическое действие на клетки и ткани организма хозяина.

К факторам вирулентности относятся и ферменты, продуцируемые бактериальной клеткой. Ферменты вирулентности образно называют ферментами «защиты и агрессии». Ферменты защиты обеспечивают устойчивость патогена к иммунитету хозяина:

фермент коагулаза свертывает плазму крови, вследствие чего

вокруг бактериальной клетки образуется защитная капсула;

протеазы иммуноглобулинов разрушают антитела. Ферменты

агрессии обеспечивают распространение патогена по организму,

они разрушают структуры клеток и тканей организма:

гиалуронидаза разрушает соединительную ткань (*S. aureus*, *S.*

pyogenes), нейраминидаза расщепляет сиаловые кислоты оболочек

клеток (вирус гриппа), фибринолизин растворяет сгустки фибрина

(*S. pyogenes*), ДНКаза разрушает нуклеиновые кислоты (*S. aureus*),

эластаза расщепляет лизоцим клеток организма (*Pseudomonas*).

Ферменты метаболизма бактерий, вызывающие образование

токсичных веществ при расщеплении субстратов организма, также

рассматривают в качестве ферментов вирулентности: микробная уреазы при гидролизе мочевины образует токсичные вещества (*Helicobacter pylori*), декарбоксилаза при разрушении белка способствует накоплению биогенных аминов (*Salmonella Enteritidis*). Вирулентность бактерий обеспечивается ферментами супероксиддисмутазой и каталазой, которые инактивируют высокоактивные кислородные радикалы при фагоцитозе (*Leg. pneumophila*, *M. tuberculosis*).

Секретируемые факторы персистенции бактерий подавляют специфические и неспецифические механизмы защиты хозяина, обеспечивая бактериям выживание при инфекции. По химической природе это в основном бактериальные протеазы, расщепляющие специфический субстрат хозяина, создающий ему защиту от патогена. Они обеспечивают антилизосомную, антиинтерфероновую, антикомплементарную, антигистоновую, антилактоферриновую и антигемоглобиновую активность. Подробно изложено в материалах диска.

Патогенетические факторы возбудителя при инфекции

Классификация факторов патогенности по назначению и механизму действия включает патогенетически значимые продукты бактериальной клетки, определяющие этапность развития инфекционного процесса и его исход. Эти факторы объединяют в 4 группы: колонизации, инвазии, токсигенности и персистенции.

Факторы колонизации патогена

Колонизация - расселение микроорганизмов в определенном биотопе хозяина. Этот этап инфицирования организма начинается с адгезии - прикрепления возбудителя к клеткам организма у входных ворот инфекции. За прикрепление микроба отвечают специальные структуры - адгезины. У грамотрицательных бактерий в этот процесс включаются пили (ворсинки), белки наружной мембраны, а у грамположительных микроорганизмов - тейхоевые кислоты, поверхностные белки. Адгезия специфична у каждого возбудителя с учетом его тропности к тканям, клеткам хозяина, где и осуществляется рецепторлигандное прикрепление возбудителя. Последующее закрепление возбудителя на эукариотических клетках организма вызывает расселение микроорганизмов в

инфицированном биотопе хозяина. Этому способствуют участие бактериальных протеаз, блокирующих секреторную защиту организма IgA, продукция бактериоцинов, антиоксидантов, продукция сидерофоров, конкурирующих с лактоферрином за ионы Fe. Таким образом, адгезия и последующая колонизация - начальные (ранние) стадии патогенеза инфекционного процесса.

Факторы инвазии микроорганизмов

Инвазия - проникновение возбудителя внутрь клеток организма (пенетрация), преодоление естественных барьеров организма (кожа, слизистые оболочки, лимфатическая система и др.). Этим процессом управляют инвазины - молекулы бактерий, способствующие проникновению патогена в клетку. В этот период усиливается действие токсичных продуктов - уреазы осуществляет гидролиз мочевины с образованием в организме аммиака, токсичных биогенных аминов. Микроорганизмы продуцируют гемолизин, разрушающий эритроциты, лейкоцидин, разрушающий лейкоциты, сприндинг-факторы - ферменты агрессии, способствующие генерализации инфекции за счет распространения возбудителя в организме. Включаются в работу такие ферменты агрессии, как лецитовителлаза, расщепляющая липопротеид мембран клеток хозяина, фибринолизин, устраняющий сгусток фибрина для дальнейшего распространения микроба по организму; гиалуронидаза, расщепляющая гиалуроновую кислоту - вещество соединительной ткани; нейраминидаза - фермент распространения патогена, IgA-протеаза, обеспечивающая устойчивость возбудителя к перевариванию фагоцитами и действию антител и др. Процесс инвазии у некоторых грамотрицательных бактерий обеспечивается III типом секреторной системы, которая отвечает за секрецию факторов инвазии, в частности, у сальмонелл и шигелл, молекул сигнальной трансдукции энтеропатогенной кишечной палочки. В процессе инвазии в эпителиальные клетки возбудитель (*S. Typhimurium*) вступает в интимные отношения с клетками и использует физиологические механизмы обеспечения их жизнедеятельности для обслуживания собственных нужд, вызывая массивную реаранжировку цитоскелета клетки хозяина и активацию

вторичных мессенджеров - транзитное повышение уровня инозитолтрифосфата и выброс Ca^{2+} .

В защите от фагоцитоза принимают участие как поверхностные структуры бактериальной клетки, так и продуцируемые ею вещества. Антифагоцитарной активностью обладают капсулы (*S. pneumoniae*, *N. meningitidis*), поверхностные белки: А белок у *S. aureus*, М-протеин у *S. pyogenes*. Некоторые бактерии, например возбудитель коклюша, продуцируют внеклеточную аденилатциклазу, ингибирующую хемотаксис, таким образом позволяя бактерии избежать захвата фагоцитами. Ферменты супероксиддисмутаза и каталаза инактивируют высокореактивные кислородные радикалы при фагоцитозе (*Y. pestis*, *L. pneumophila*, *S. Typhi*). Отмечено участие секреторной системы III типа у некоторых бактерий в реорганизации цитоскелета фагоцита, предотвращающее образование фаголизосомы.

Факторы токсигенности бактерий

Токсигенность - продукция бактериями токсичных веществ, повреждающих клетки и ткани организма хозяина.

Наличие токсина у бактерий является патогенетически значимым в ходе развития инфекционного процесса. Токсичный компонент присутствует практически при любой инфекции и проявляет свое действие, хотя и в разной степени.

Токсины, секретируемые возбудителем в среду, обнаруживаются в фазе роста и накапливаются в цитоплазме. Это белки - экзотоксины. Эндотоксины входят в состав клеточной стенки и высвобождаются лишь при гибели микробной клетки.

К эндотоксинам относят ЛПС клеточной стенки грамотрицательных бактерий, пептидогликан, тейхоевые и липотейхоевые кислоты, гликолипиды микобактерий. Хорошо изучены эндотоксины энтеробактерий (эшерихии, шигеллы, сальмонеллы, бруцеллы). Некоторые бактерии одновременно образуют как экзо-, так и эндотоксины (холерный вибрион, некоторые патогенные кишечные палочки и др.).

Экзотоксины секретируются живой бактериальной клеткой, являются белками, полностью инактивируются под действием высокой температуры (90-100 °C). Они обезвреживаются формалином в концентрации 0,3-0,4% при 37 °C в течение 3-4 нед,

при этом сохраняют свою антигенную специфичность и иммуногенность, т.е. переходят в вакцину-анатоксин (столбнячный, дифтерийный, ботулиновый, стафилококковый и др.). Экзотоксины обладают специфичностью действия на клетки и ткани организма, определяя клиническую картину заболевания.

Специфичность экзотоксина определяется механизмом его действия на определенные мишени (табл). Способность микробов к продукции экзотоксинов обусловлена в основном конвертирующими бактериофагами.

Информация об эндотоксинах заложена в хромосомных генах бактерий, как и в любом другом клеточном компоненте.

Эндотоксины, в отличие от экзотоксинов, обладают меньшей специфичностью действия. Эндотоксины всех грамотрицательных бактерий (*E. coli*, *S. Typhi*, *N. meningitidis*, *Brucella abortus* и др.) угнетают фагоцитоз, вызывают падение сердечной деятельности, гипотонию, повышение температуры, гипогликемию. Большое количество поступившего в кровь эндотоксина приводит к токсикосептическому шоку.

Как и вирулентность, сила действия токсинов измеряется величиной летальных доз DLM, LD50, DCL, определяемая на животных.

Токсины, повреждающие ЦПМ клеток организма, способствуют лизису клеток: эритроцитов (гемолизины стафилококков, стрептококков и др.), лейкоцитов (лейкоцидин стафилококков).

Разнообразна группа токсинов, нарушающих функцию ферментов клетки. Экзотоксин *C. diphtheriae*, являясь цитотоксином, блокирует синтез белка на рибосоме клеток миокарда, надпочечников, нервных ганглиев, эпителиоцитов слизистой оболочки зева.

Развивается некроз клеток и тканей, воспаление: дифтеритическая пленка, миокардит, полиневрит. Энтеротоксины холерного вибриона, энтеротоксигенных штаммов *E. coli*, *S. aureus* и др.

активируют аденилатциклазу в эпителиоцитах слизистой оболочки тонкой кишки, что приводит к повышению проницаемости стенки кишечника и развитию диарейного синдрома. Нейротоксины палочек столбняка и ботулизма блокируют передачу нервных импульсов в клетках спинного и головного мозга.

Особая группа токсинов стафилококков и стрептококков (эксфолиатины, эритрогенины) нарушает межклеточные взаимодействия, что приводит к поражению кожи (пузырчатка новорожденных, скарлатинозная сыпь) и других органов. Эритрогенный токсин является суперантигеном, вызывает пролиферацию Т-клеток, активируя тем самым каскад компонентов эффекторного звена иммунной системы, выброс медиаторов с цитотоксическими свойствами - интерлейкинов, факторов некроза опухоли, γ -интерферона. Инфильтрация лимфоцитов и локальное действие цитокинов играют важную роль в патогенезе инвазивной стрептококковой инфекции при целлюлитах, некротических фасциитах, септических поражениях кожи, поражениях внутренних органов.

Факторы персистенции патогенов

Персистенция возбудителя - форма симбиоза, способствующая длительному переживанию микроорганизмов в инфицированном организме хозяина (от лат. *persistere* - оставаться, упорствовать). Переход бактерий из одной среды существования в другую (внешняя среда - клетка хозяина) - вынужденный ход микроорганизмов, позволяющий в конечном счете обеспечить им выживание как вида, поэтому персистенция бактерий в организме рассматривается как стратегия выживания вида. Смена экологической ниши бактериальной клеткой и ее переход в организм хозяина сопровождаются неизменным появлением новых биологических характеристик у бактерий, облегчающих адаптацию патогена к новым условиям среды обитания.

Выживание бактерий в тканях хозяина определяется динамическим процессом равновесия между разрушением бактерий защитными факторами организма и накоплением (размножением) бактерий, которые угнетают или избегают защитные механизмы макроорганизма.

При блокировании бактериями защитных механизмов хозяина, т.е. освоении ими экологической ниши, определенную роль играют структурные особенности патогена.

В отличие от вирусов или риккетсий, бактерии имеют свои особенности при персистировании, связанные со своеобразием строения бактериальной клетки. Наличие пептидогликана, который

присутствует только у прокариот и отсутствует в эукариотических клетках, делает его отличной иммунологической мишенью в организме хозяина, быстро определяющей чужеродную субстанцию. Пептидогликан - маркер чужеродности бактерий в условиях инфицированного хозяина. Поэтому любые адаптационные процессы бактериальной клетки, направленные на защиту (или изоляцию) пептидогликановой структуры клеточной стенки, можно рассматривать в качестве механизмов персистенции бактерий.

В процессе взаимодействия обоих участников инфекции у возбудителя эволюционно закрепилось 4 способа защиты пептидогликана от факторов иммунитета: экранирование клеточной стенки бактерий; продукция секретируемых факторов, инактивирующих защиту хозяина; антигенная мимикрия; образование форм с отсутствием (дефектом) клеточной стенки бактерий (L-формы, микоплазмы).

Персистенция микроорганизмов - базовая основа формирования бактерионосительства. В патогенетическом плане бактерионосительство - одна из форм инфекционного процесса, при которой наступает динамическое равновесие между микро- и макроорганизмом на фоне отсутствия патологических изменений, но с развитием иммуноморфологических реакций и антительного ответа. Для бактерионосительства характерна взаимная адаптация паразита и хозяина в целях симбиоза и возможной персистенции патогена. При этом, с одной стороны, происходит селекция биоваров носительских штаммов с комплексом факторов колонизации, персистенции и патогенности, а с другой - имеет место перестройка механизмов защиты хозяина с формированием его иммунокомпрометированного статуса (иммунный дисбаланс, толерантность, дефицит местного иммунитета). В итоге создаются условия для персистенции (выживания) возбудителя, что и приводит к бактерионосительству. (Подробно механизм развития персистенции и формирования бактерионосительства изложены в материалах диска.)

Генетика вирулентности бактерий

Рассматривать жизнь возбудителя в инфицированном организме, вероятно, следует как серию шагов генной активации в ответ на дискретный комплекс окружающих условий. Эта генная регуляция вирулентности бактерий является экологически зависимой, обеспечивающей пластичность микроорганизмов, их адаптивные потенции.

Известно, что бактерии обладают одним большим эволюционным механизмом, благодаря которому идет формирование патогенных представителей. Гены вирулентности чаще всего обнаруживаются в больших сложных блоках, обозначенных как хромосомные вставки или патогенные острова (см. подробнее раздел 5.1.5). Эти острова и островки связаны между собой общими последовательностями, что указывает на приобретение ДНК-сегмента с помощью таких событий, как «незаконные» рекомбинации, имеющие сходство с транспозицией или вставкой фага. Эти ДНК-блоки наиболее часто встраиваются в горячие точки хромосомы - наиболее восприимчивые участки к вторжению чужеродных ДНК или места встраивания фага. Например, большие сегменты ДНК, кодирующие различные вирулентные факторы, встроены в одно и то же место хромосомы как у уropатогенной, так и у энтеропатогенной *E. coli* - возбудителей двух различных заболеваний, причем последовательности, расположенные внутри патогенного островка, не обнаруживают гомологии с теми, что имеют место у непатогенных клонов, подобных *E. coli* K-12, но последовательности, непосредственно прилегающие к патогенному островку, демонстрируют общность у патогенных и непатогенных штаммов.

Регионы хромосомных ДНК, кодирующих несколько кластрированных генов вирулентности, общие среди микроорганизмов от возбудителей растений до *Helicobacter pylori* и *Yersinia pestis*. В то же время, несмотря на определенную консервативность (в частности, хромосом *E. coli*, *S. Typhimurium*), бактериальные хромосомы не являются константными, а постоянно изменяются. Фенотипические изменения способны модифицировать патогенность внутри различных клональных вариантов одного вида. Например, хромосома *S. Typhi*, которая вызывает заболевание только у человека, подлежит большой

геномной реаранжировке в ходе своей эволюции по сравнению с нетифоидными сальмонеллами, а именно инверсиям, транспозициям и вставкам через события гомологических рекомбинаций. Естественно, некоторые из этих событий могут изменять вирулентность *S. Typhi* и повышать ее специфические адаптационные способности к организму человека. Регуляцию и экспрессию хромосомных вирулентных факторов могут изменять и такие эпизоды, как перетасовка хромосомных генов. Считают, что патогенные микроорганизмы эволюционируют не за счет медленной адаптивной эволюции предсуществующих генов, а через сумму скачков, как правило, овладевая генетическими сегментами (которые кодируют множественные вирулентные факторы) не только родственных, но и неродственных организмов, и включают даже эукариотические последовательности (приобретение тирозиновой фосфатазы *Yersinia*). В последующем приобретенная генетическая информация интегрируется в хромосому или стабильную плазмиду. Соответствующая селекция вирулентных факторов обеспечивает сохранность таких последовательностей у возбудителей, а распространение этой генетической информации через мобильные генетические элементы (многие вирулентные гены кодируются на мобильных генетических элементах ДНК) дает гарантию возможности получения любыми микроорганизмами селективных преимуществ. Информация, которая не является необходимой, в основном теряется, так как отсутствует селективное условие для ее сохранения.

Экспрессия факторов вирулентности тесно связана с различными сигналами окружающей среды, в том числе с температурой, концентрацией ионов, осмолярностью, уровнем железа, pH, наличием источника углерода, уровнем кислорода и рядом других, пока не установленных. Возбудитель способен использовать как один сигнал, так и их комплекс, чтобы «почувствовать», какое микроокружение он оккупирует внутри хозяина или даже внутри специализированного компартмента единственной клетки хозяина. Поэтому на каждом шаге инфекционного цикла (в ходе достижения бактериями своих биологических задач) в ответ на калейдоскоп защитных ответов хозяина происходят динамическое включение и

выключение различных генов - согласованный и взаимообусловленный процесс.

Например, экспрессия одного из антифагоцитарных факторов возбудителя чумы, фракции F1, экспрессируется максимально при 35-37 °С, когда возбудитель находится в организме человека, и падает при 28 °С при нахождении его в организме блохи.

Инвазивные гены обычно включаются на ранней стадии инфекции, но репрессируются, когда бактерия оказывается внутри клетки хозяина. Дезорганизация экспрессии патогенных факторов во времени может разрушить процесс инвазии бактерий.

Таким образом, регуляция патогенности - это комплексное событие. Все вирулентные факторы могут контролироваться одновременно несколькими регуляторными системами, которые измеряют различные параметры окружающей среды, и в то же время несколько регуляторных систем могут регулировать один вирулентный фактор. Кроме того, регуляторные факторы обычно регулируют сами себя, что создает иерархию в регуляции и тонком контроле за экспрессией вирулентных факторов. В результате уровень вирулентности определяется средней величиной всех сигналов (окружения и регуляции).

Роль макроорганизма в инфекционном процессе

Организм хозяина - это платформа, на которой разворачивается инфекционный процесс со всеми его проявлениями, и если микроб определяет специфичность инфекции, то особенности ее течения и формы проявления определяются состоянием макроорганизма.

Как и у микроба, здесь следует различать два основных признака: видовой и индивидуальный. Видовой признак - это восприимчивость хозяина к инфекту.

Восприимчивость - видовой признак, характеризующий способность определенного вида организмов (хозяев) участвовать в инфекционном процессе при взаимодействии с патогеном.

Организм человека восприимчив к холерному вибриону, но летучие мыши имеют врожденную устойчивость к этому возбудителю. Для возбудителя туляремии организм зайцев, мышей, хомячков - подходящая ниша, где бактерии размножаются и вызывают инфекцию, но кошки, лисицы, хорьки генетически устойчивы к этому патогену. Ряд заболеваний характерен только для организма

человека - сифилис, гонорея, дифтерия, так как подобрать других кандидатов для воспроизведения экспериментальной инфекции практически не удастся за счет природной устойчивости животных к этим патогенам.

Что касается индивидуального признака, характеризующего меру восприимчивости организма к инфекции, то его определяют как инфекционную чувствительность.

Инфекционная чувствительность - это индивидуальная восприимчивость организма хозяина к патогену, вызывающему болезнь. Часто вместо термина «инфекционная чувствительность» используют термин с противоположным значением - «естественная резистентность», что делает эти понятия синонимами. Но и в том и в другом случае речь идет о врожденном (естественном) иммунитете, который, кроме своей неспецифичности в отношении к инфекту, всегда стойкий и передается по наследству, так как генетически запрограммирован.

Этот естественный иммунитет или естественная резистентность к патогену направлены на поддержание гомеостаза организма. Это неспецифическое распознавание чужеродной для хозяина информации (патогенов) осуществляется по единой программе, активность системы постоянная и не зависит от специфичности чужеродного агента. Он имеет как клеточную (клетки покровов и внутренних барьеров, фагоцитирующие клетки, естественные киллеры), так и гуморальную (лизозим, комплемент, β -лизины, белки острой фазы и др.) основу. Среди факторов, определяющих естественную резистентность организма к инфекции выделяют: возраст хозяина, эндокринологический и иммунный статус, состояние физической активности, центральной нервной системы, эндогенные биологические ритмы, входные ворота инфекции и др. Возраст существенно определяет уровень неспецифической защиты организма. У новорожденных в течение первого месяца жизни значительно снижена бактерицидная активность сыворотки крови. У детей чаще развиваются генерализованные формы инфекции, сепсис, тяжелее протекают многие инфекционные заболевания: сальмонеллез, дизентерия, туберкулез и др. Только у новорожденных имеет место колиэнтерит, так как их организм еще не вырабатывает секреторные IgA - основной фактор защиты

слизистой оболочки тонкой кишки. Снижен уровень естественной резистентности у лиц пожилого возраста. В связи с нарушением функции лизосом у пожилых снижена активность внутриклеточного уничтожения патогена, поэтому они чаще болеют рецидивным сыпным тифом (болезнь Брилла) и чаще страдают от брюшнотифозного бактерионосительства.

Известен ряд болезней - коклюш, корь, дифтерия, которые типичны для детей. Лица пожилого возраста чаще погибают от пневмонии. Туберкулезная инфекция охватывает людей зрелого возраста. Есть незначительные различия в уровне показателей естественной резистентности у лиц женского и мужского пола. У женщин выше, чем у мужчин, уровень бактерицидной активности сыворотки.

Известно, что они более устойчивы к менингококковой и пневмококковой инфекции. Однако отдать предпочтение какому либо полу в плане резистентности организма к инфекции затруднительно.

Эндокринологический статус человека имеет важное значение в регуляции уровня естественной резистентности. Гормон задней доли гипофиза окситоцин стимулирует активность фагоцитов, Т- и В-лимфоцитов. Глюкокортикоиды снижают уровень естественной резистентности, а минералкортикоиды повышают его. Больные сахарным диабетом чувствительны ко многим инфекциям, особенно к туберкулезу, фурункулезу стафилококковой этиологии. Снижение функции паращитовидных желез часто приводит к развитию кандидоза. Гормоны щитовидной железы стимулируют большинство факторов естественной резистентности. Их успешно используют для лечения сепсиса, вирусных гепатитов, менингококковой инфекции.

Иммунный статус человека определяет его индивидуальную чувствительность к отдельным инфекциям. Лица со II группой крови чаще болеют пневмонией и сепсисом стафилококковой этиологии, натуральной оспой, гриппом. У них ниже уровень интерферона в клетках и крови по сравнению с лицами с другой группой крови. Лица с I группой крови чаще подвержены чуме и проказе. Наличие в HLA-системе (комплекс гистосовместимости) антигена A9 способствует устойчивости этих лиц к острым респираторным

заболеваниям. Лица, у которых в HLA-системе есть антигены A10, B18, DR, болеют ими чаще.

Состояние физической активности человека регулирует уровень его естественной резистентности. Спортсмены-профессионалы, члены сборных команд высокочувствительны к инфекциям, так как интенсивные тренировки и участие в ответственных спортивных соревнованиях истощают резервы организма, снижают его естественную резистентность: уровень бактерицидной активности сыворотки, фагоцитарный потенциал нейтрофилов у классных спортсменов на фоне их высокой спортивной формы оказывается сниженным более чем в 2 раза по сравнению с лицами, занимающимися обычной физкультурой. В то же время занятия физкультурой и повышение двигательного режима являются средством усиления естественной резистентности организма к инфекции, что находит объяснение в нормализации уровня комплемента и лизоцима, в повышении способности крови к самоочищению.

Центральная нервная система принимает активное участие в регуляции уровня естественной резистентности организма к инфекции. Грызуны во время зимней спячки устойчивы к возбудителю чумы, но по мере просыпания весной погибают от чумной инфекции. Кролики во время медикаментозного сна резистентны к вирусу осповакцины, от которого они погибают во время бодрствования. В условиях стресса резко снижается естественная резистентность организма. У мышей после иммобилизационного стресса развивалась смертельная форма гриппозного энцефалита, тогда как в нормальных условиях мыши были резистентны к вирусу гриппа. Интересно, что на поверхности лимфоцитов и макрофагов имеются рецепторы к медиаторам нервной системы: β -адренорецепторы, холинорецепторы и др. Эндогенные биологические ритмы. У человека с момента его рождения все процессы в организме протекают с определенной цикличностью. Выявлена определенная цикличность в динамике показателей естественной резистентности к инфекции (установлены месячные и суточные биоритмы).

Определены хронобиограммы иммунологических показателей здорового человека, что отражает различные временные

интервалы максимальных значений факторов гуморальной и клеточной природы естественной резистентности. Это оказалось важным для выбора времени оптимального введения лекарств больным при инфекционной патологии.

Значение для развития инфекции имеют и ее входные ворота. Входные ворота инфекции - место проникновения возбудителя в организм человека - во многом определяет возможность развития инфекционного процесса. Вирус гриппа, попав в кожу или на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, не в состоянии вызвать заболевание. Грипп возникнет только при условии колонизации возбудителем слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Существует понятие «колонизационная резистентность», которая определяет защитные возможности организма у входных ворот инфекции. В связи с этим инфекции разделяют на воздушно-капельные (грипп, менингококковая инфекция, дифтерия), кишечные (холера, дизентерия, гепатит А), инфекции наружных покровов (столбняк, газовая гангрена, бешенство), трансмиссивные (чума, малярия, туляремия).

Анатомо-физиологические барьеры организма при инфекции

Естественная резистентность организма включает ряд анатомофизиологических барьеров, препятствующих как проникновению патогена в организм, так и его распространению по организму. Среди основных анатомо-физиологических барьеров естественной защиты организма при инфекции выделяют: кожу и слизистые оболочки (наружный барьер), нормальную микрофлору; лимфатические узлы, клетки ретикулоэндотелиальной системы, воспаление; кровь - клеточные и гуморальные факторы; гематоэнцефалический барьер. (Подробно этот раздел изложен в материалах диска.)

Кожа не только является механическим барьером для патогена, но и обладает бактерицидным свойством за счет секретов сальных и потовых желез. Чистота кожи повышает ее бактерицидность. Известен показатель бактерицидной активности кожи, который определяется по отношению к индикаторным тест-штаммам *E. coli*. Этот показатель входит в число стандартных тестов оценки резистентности организма космонавтов перед полетом в космос.

Повреждение кожи является условием для развития раневых инфекций: газовой гангрены, столбняка, бешенства.

Слизистые оболочки обеспечивают защиту не только как механический барьер за счет слизи, целостности эпителиального покрова, функции ворсинок. Эпителиоциты слизистых оболочек и железы разных биотопов выделяют на поверхность бактерицидные секреты: слюну, слезную жидкость, желудочный сок, сок тонкой кишки, вагинальный секрет, лизоцим и т.д. При нарушении барьерной функции слизистые оболочки становятся входными воротами инфекции для многих патогенов: возбудителей кишечных инфекций и инфекций дыхательных путей, возбудителей заболеваний, передающихся половым путем и др.

Важная роль в защите биотопов организма от патогена отводится нормальной (резидентной или индигенной) микрофлоре.

Основными представителями нормальной микрофлоры толстой кишки являются кишечная палочка и бифидобактерии, в носоглотке - коринеформные бактерии и непатогенные нейссерии, на коже - эпидермальные стафилококки.

Микрофлора слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта у детей существенно отличается от таковой у взрослых и меняется в зависимости от возраста ребенка, условий его существования, характера питания и т.д. Так, у детей до прорезывания зубов в микрофлоре рта преобладают аэробные бактерии. После прорезывания зубов микрофлора рта ребенка аналогична микрофлоре взрослых, что связано и с изменением характера питания.

Огромное количество микроорганизмов содержится в полости кишечника. Исследование кишечной флоры у детей показало, что микробы в мекониуме появляются со второй половины первых суток жизни. Вначале появляются кокки, затем в кишечнике определяются грамположительные палочки со спорами. В небольшом количестве в мекониуме обнаруживаются также кишечные палочки, вульгарный протей. С 3-го дня, когда появляются бифидобактерии, споровые палочки исчезают.

Основой кишечной микрофлоры у детей, находящихся на грудном вскармливании, являются бифидобактерии, которые составляют около 90% всех микробов кишечника. Встречаются кишечные

палочки, энтерококки, ацидофильная палочка и аэрогенные бактерии. У детей, находящихся на искусственном вскармливании, преобладают кишечные палочки, а количество бифидобактерий снижается. Защитная роль нормальной микрофлоры состоит в выделении антагонистически активных веществ (антибиотиков, бактериоцинов, микроцинов), подавляющих патоген, его способности колонизировать кожу, слизистые оболочки. Нормальная микрофлора образует пленку в биотопе. Кроме защитного антагонизма, известны детоксицирующая, иммуностимулирующая и витаминообразующая функции нормальной микрофлоры, ее участие в пищеварении. Подавление нормальной микрофлоры вследствие заболевания или широкого применения антибиотиков приводит к формированию дисбактериоза, который может стать причиной развития различных форм патологии, в том числе и микробного генеза. Для профилактики и лечения дисбактериоза используются эубиотики - препараты, содержащие живые антагонистически активные штаммы, - представители нормальной микрофлоры организма (колибактерин, бифидумбактерин, лактобактерин).

Второй защитный барьер организма включает функцию лимфатических узлов, клеток ретикулоэндотелиальной системы, развитие воспаления. Лимфатические узлы выполняют барьерфиксирующую функцию, могут длительно задерживать патоген, не допуская его проникновение в кровь, например фиксация гемолитического стрептококка в лимфоидной ткани миндалин, задержка бруцелл, возбудителя чумы, стафилококка, туберкулезных палочек в регионарных лимфатических узлах. За счет лимфатических узлов предотвращается развитие генерализованной формы инфекции. При подавлении барьерной функции лимфатических узлов могут развиваться бактериемия (брюшной тиф, бруцеллез) и сепсис (чума, стафилококковая и стрептококковая инфекции).

Печень, селезенка, эндотелий кровеносных сосудов за счет клеток ретикулоэндотелиальной системы являются своеобразными фильтрами, в которых застревают патогены и таким образом не допускается генерализация инфекции (брюшной тиф). Воспаление в своей основе является защитной реакцией организма, так как в

результате воспалительной реакции вокруг патогена концентрируются специализированные клетки, которые должны либо уничтожить возбудителя, либо ограничить его распространение, например при гнойном мастите стафилококковой этиологии в ткани молочной железы образуется локальный гнойный очаг (абсцесс), предотвращающий генерализацию стафилококковой инфекции.

Одним из методов лечения хронических инфекций является назначение препаратов, усиливающих воспалительную реакцию организма как защитную (хроническая гонорея, хроническая дизентерия). Но иногда воспаление может выполнять противоположную патогенетическую функцию, т.е. способствовать развитию патологического процесса, нарушению структуры и функции органа (ткани): воспаление легких (пневмония), воспаление почек (нефрит). В таком случае назначают противовоспалительную терапию.

Третья достаточно мощная преграда на пути распространения патогена по организму - это кровь. Бактерицидная активность крови, т.е. ее способность к самоочищению, обеспечивается комплексом гуморальных и клеточных факторов естественной резистентности организма. Если кровь перестает выполнять свою бактерицидную функцию, то возбудитель беспрепятственно пребывает и размножается в крови, а через кровь проникает и локализуется в разных органах и тканях. В таких случаях развиваются тяжелые, генерализованные формы инфекции, сепсис и септикопиемия, которые создают реальную угрозу жизни организма-хозяина (чумной сепсис, сибиреязвенный сепсис, стафилококковая септикопиемия).

Четвертый барьер организма - гематоэнцефалический, который защищает ткань мозга (головного, спинного) от поражения патогеном. В защитные структуры гематоэнцефалического барьера входят оболочки мозга, стенки кровеносных сосудов, питающих мозговую ткань. Проникновение возбудителя в мозговую ткань приводит к развитию менингоэнцефалитов (менингококк, риккетсии Провачека, вирусы бешенства и энцефалитов). Ткани головного мозга защищены нейросекретируемыми гормонами задней доли гипофиза - окситоцином и вазопрессином, которые наряду с

антимикробной активностью подавляют и персистентный потенциал многих патогенов, что используется в клинической практике для борьбы с инфекцией.

Роль внешней среды в инфекционном процессе

Внешняя среда является обязательным участником в инфекционном процессе, его третьей движущей силой. Факторы внешней среды (физические, химические, биологические и социальные) могут существенно влиять на развитие, течение и исход инфекционного процесса. Важным физическим фактором является температура. Классические опыты Уолкера и Боринга на модели экспериментальной вирусной инфекции показали, что повышение температуры тела организма приводит к активации факторов естественной резистентности, в частности усилению продукции интерферона. При высокой температуре усиливаются механизмы противовирусной защиты. Поэтому при лечении больных вирусными инфекциями не оправдано снижение высокой температуры, если нет для этого жизненно важных показаний. С другой стороны, снижение в холодное время года температуры тела человека (простудный фактор) приводит к ослаблению естественной резистентности. В связи с действием разных температур существует сезонность ряда инфекционных заболеваний. Повышение заболеваемости воздушнокапельными инфекциями (острой респираторной вирусной инфекции - ОРВИ, грипп) имеет место в холодное время года (зимой) под действием простудного фактора, кишечными инфекциями - в летне-осенний период, когда в условиях высокой температуры возбудители кишечных инфекций (дизентерия, холера, гепатит А, брюшной тиф) интенсивно размножаются во внешней среде, а также распространяются с пищевыми продуктами и водой. Особенности питания, наличие витаминов в пище могут существенно влиять на естественную резистентность. В весенний период в связи с авитаминозом обостряются хронические инфекционные заболевания (туберкулез, ревматизм и др.). Витамин В12 и другие производные бензимидазола (дибазол), являясь стимуляторами синтеза белка в организме, повышают его естественную резистентность. Поэтому эти препараты используют для профилактики инфекционных болезней.

Социальный фактор является мощным фактором внешней среды, влияющим на устойчивость организма к инфекции.

Антибиотикотерапия, вакцинопрофилактика позволяют достаточно эффективно управлять инфекционным процессом. Благодаря глобальным противоэпидемическим мероприятиям человечество избавилось от натуральной оспы, успешно ведет борьбу с полиомиелитом. Но есть болезни, созданные человеком (men made diseases): туберкулез, вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция, болезни, передающиеся половым путем. болезни - следствие пороков человеческого общества: наркомании, проституции и т.п.

Техногенное загрязнение внешней среды способствует развитию инфекционных заболеваний. Высокое содержание в воздухе, воде солей тяжелых металлов, сероводородсодержащих соединений, радиоактивных элементов приводит к формированию иммунодефицитов в организме, а с другой стороны, в ряде случаев стимулируют экспрессию факторов вирулентности патогена. Так, природный сероводородсодержащий газ Оренбургского, Астраханского, Карачаганакского природных месторождений резко усиливал персистентный потенциал стафилококков, делая население этих газоносных провинций заложниками формирования резидентного стафилококкового бактерионосительства.

Таким образом, формы, течение и исход инфекционного процесса зависят как от вирулентности штамма патогенного микроорганизма, так и от состояния естественной резистентности и иммунитета организма хозяина, где регулирующую функцию выполняют факторы внешней среды.

УЧЕНИЕ ОБ ИММУНИТЕТЕ И ФАКТОРЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

Введение в иммунологию

Основные этапы развития иммунологии

Каждый человек на планете (кроме однояйцевых близнецов) имеет присущие только ему генетически детерминированные особенности биополимеров, из которых построено его тело. Однако его организм живет и развивается в непосредственном контакте с представителями живой и неживой природы и разнообразными биоорганическими молекулами естественного или искусственного происхождения, обладающими биологической активностью.

Попадая в организм человека, продукты жизнедеятельности и ткани других людей, животных, растений, микробов, а также чужеродные молекулы могут вмешиваться и нарушать биологические процессы, создавая угрозу жизни отдельному индивидууму. Отличительной чертой этих агентов является генетическая чужеродность. Зачастую подобные продукты образуются внутри организма человека в результате синтетической активности населяющей нас микрофлоры, клеточных мутаций и всевозможных модификаций макромолекул, из которых мы построены.

Для защиты от нежелательной и губительной интервенции эволюция создала у представителей живой природы специальную систему противодействия, совокупный эффект которой был обозначен как иммунитет (от лат. *immunitas* - освобождение от чего либо, неприкосновенность). Применялся этот термин уже в средние века для обозначения, например, освобождения от уплаты от податей, а позже - неприкосновенности дипломатов.

Иммунитет - это способ защиты организма от генетически чужеродных веществ экзогенного и эндогенного происхождения, направленный на поддержание и сохранение гомеостаза, структурной и функциональной целостности организма и генетической индивидуальности каждого организма и вида в целом. Иммунитет как общебиологическое и общемедицинское явление, его анатомические структуры, механизмы функционирования в организме изучает специальная наука - иммунология. Эта наука возникла более 100 лет назад. На современном этапе развития учения об иммунитете иммунологию можно определить как общебиологическую и общемедицинскую науку, которая изучает способы и механизмы защиты организма от генетически чужеродных веществ экзогенного и эндогенного происхождения с целью поддержания гомеостаза, структурной и функциональной целостности организма и генетической индивидуальности отдельного индивидуума и вида в целом.. В иммунологии выделяют три направления: медицинскую иммунологию (гомоиммунологию), зооиммунологию и фитоиммунологию, изучающие соответственно иммунитет у человека, животных и растений, а в каждом из них - общую и частную. Одним из важнейших ее разделов является медицинская иммунология. Сегодня медицинская иммунология

решает такие важные проблемы, как диагностика, профилактика и лечение инфекционных болезней (иммунопрофилактика или вакцинология), аллергических состояний (аллергология), злокачественных опухолей (иммуноонкология), болезней, в механизме которых играют роль иммунопатологические процессы (иммунопатология), иммунные взаимоотношения матери и плода на всех стадиях репродукции (иммунология репродукции), изучает иммунные механизмы и вносит практический вклад в решение проблемы трансплантации органов и тканей (трансплантационная иммунология); можно также выделить иммуногематологию, изучающую взаимоотношения донора и реципиента при переливании крови, иммунофармакологию, изучающую влияние на иммунные процессы лекарственных веществ. В последние годы выделились клиническая и экологическая иммунология. Клиническая иммунология изучает и разрабатывает проблемы диагностики и лечения болезней, возникающих в результате врожденных (первичных) и приобретенных (вторичных) иммунодефицитов, а экологическая иммунология - влияние на иммунную систему всевозможных экологических факторов (климатогеографических, социальных, профессиональных и т.д.). Этот период характеризуется быстрыми темпами развития молекулярной и клеточной иммунологии и иммуногенетики.

Предохранение от заболевания натуральной оспой путем прививки человеку коровьей оспы предложил более 200 лет назад английский врач Э. Дженнер, однако это наблюдение носило чисто эмпирический характер. Поэтому основоположниками научной иммунологии по праву считаются французский ученый-химик Л. Пастер, открывший принцип вакцинации, русский ученый-зоолог И.И. Мечников - автор учения о фагоцитозе и немецкий врач-биохимик П. Эрлих, сформулировавший гипотезу об антителах. В 1888 г. за выдающиеся заслуги Л. Пастера перед человечеством на народные пожертвования был учрежден Институт иммунологии (ныне Институт Пастера), который явился школой, вокруг которой группировались иммунологи многих стран. Российским ученым принадлежат многие выдающиеся открытия в области иммунологии

Виды иммунитета

Способность к распознаванию чужеродных структур и защите собственного организма от интервентов сформировалась довольно рано. Элементарные системы защиты от любых чужеродных веществ имеют уже низшие организмы, в частности беспозвоночные (губки, кишечнополостные, черви). Организм человека, как и всех теплокровных животных, уже имеет сложноорганизованную систему противодействия генетически чужеродным агентам. Однако анатомическое строение, физиологические функции и реакции, обеспечивающие такую защиту у отдельных видов животных, у человека и низших организмов в соответствии с уровнем эволюционного развития существенно различаются.

Так, фагоцитоз и аллогенная ингибция как одни из ранних филогенетических защитных реакций присуща всем многоклеточным организмам; дифференцированные лейкоцитоподобные клетки, выполняющие функции клеточного иммунитета, появляются уже у кишечнополостных и моллюсков; у круглоротых (миноги) возникают зачатки тимуса, Т-лимфоциты, иммуноглобулины, отмечается иммунная память; у рыб уже есть типичные для высших животных лимфоидные органы - тимус и селезенка, плазматические клетки и антитела класса М; птицы обладают центральным органом иммунитета в виде сумки Фабрициуса, у них появляется способность реагировать в виде гиперчувствительности немедленного типа. Наконец, у млекопитающих иммунная система достигает наиболее высокого уровня развития: формируются Т-, В- и А-системы иммунных клеток, осуществляется их кооперативное взаимодействие, появляется способность синтеза иммуноглобулинов разных классов и формы иммунного реагирования.

В зависимости от уровня эволюционного развития, особенностей и сложности сформировавшейся иммунной системы, способностей последней отвечать теми или иными реакциями на антигены в иммунологии принято выделять отдельные виды иммунитета.

Так, введено понятие о врожденном и приобретенном иммунитете (рис. 9.1). *Врожденный, или видовой, иммунитет*, он же наследственный, генетический, конституциональный - это выработанная в процессе филогенеза генетически закрепленная,

передающаяся по наследству невосприимчивость особей данного вида к какому-либо чужеродному агенту. Примером может служить невосприимчивость человека к некоторым возбудителям, в том числе к особо опасным для сельскохозяйственных животных (чума крупного рогатого скота, болезнь Ньюкасла, поражающая птиц, оспа лошадей и др.), нечувствительность человека к бактериофагам, поражающим клетки бактерий. Объяснить видовой иммунитет можно с разных позиций: неспособностью чужеродного агента к адгезии на клетках и молекулах-мишенях, определяющих запуск патологического процесса и активацию иммунной системы, его быстрой деструкцией ферментами макроорганизма, отсутствием условий для колонизации макроорганизма.

Видовой иммунитет может быть абсолютным и относительным. Например, нечувствительные к столбнячному токсину лягушки реагируют на его введение при повышении температуры их тела. Лабораторные животные, нечувствительные к какому-либо чужеродному агенту, реагируют на него на фоне введения иммунодепрессантов или удаления центрального органа иммунитета - тимуса.

Приобретенный иммунитет - это невосприимчивость к чужеродному агенту чувствительного к нему организма человека, животных, приобретаемая в процессе индивидуального развития, т.е. развития каждой особи в отдельности. Основой ее является потенция к иммунной защите, которая реализуется лишь при необходимости и в определенных условиях. Приобретенный иммунитет, точнее его конечный результат, сам по себе не наследуется (в отличие, конечно, от потенции), это индивидуальный прижизненный опыт. Различают естественный и искусственный приобретенный иммунитет. Примером естественного приобретенного иммунитета у человека может служить невосприимчивость к инфекции, возникающая после перенесенного инфекционного заболевания (так называемый постинфекционный иммунитет), например после скарлатины. Искусственный приобретенный иммунитет создается преднамеренно для формирования невосприимчивости организма к определенному агенту путем введения специальных иммунобиологических препаратов, например вакцин, иммунных сывороток, иммунокомпетентных клеток.

Приобретенный иммунитет может быть активным и пассивным. Активный иммунитет обусловлен непосредственным вовлечением системы иммунитета в процесс его формирования (например, поствакцинальный, постинфекционный иммунитет). Пассивный иммунитет образуется за счет введения в организм уже готовых иммунореагентов, способных обеспечить необходимую защиту. К таким препаратам относятся антитела (препараты иммуноглобулинов и иммунные сыворотки) и лимфоциты. Пассивный иммунитет формируется у плода в эмбриональном периоде за счет проникновения материнских антител через плаценту, а в период грудного вскармливания - при поглощении ребенком антител, содержащихся в молоке.

Поскольку в формировании иммунитета принимают участие клетки иммунной системы и гуморальные факторы, принято активный иммунитет дифференцировать в зависимости от того, какой из компонентов иммунных реакций играет ведущую роль в формировании защиты от антигена. В связи с этим различают гуморальный, клеточный иммунитет. Примером клеточного иммунитета может служить трансплантационный иммунитет, когда ведущую роль в иммунитете играют цитотоксические Т-лимфоциты-киллеры. Иммунитет при токсинемических инфекциях (дифтерия) и интоксикациях (столбняк, ботулизм) обусловлен в основном антителами (антитоксинами).

В зависимости от направленности иммунитета, т.е. природы чужеродного агента, выделяют антитоксический, противовирусный, противогрибковый, антибактериальный, антипротозойный, трансплантационный, противоопухолевый и другие виды иммунитета.

Иммунитет может поддерживаться, сохраняться либо в отсутствие или только в присутствии чужеродного агента в организме. В первом случае такой агент играет роль пускового фактора, а иммунитет называют стерильным, во втором - нестерильным. Примером стерильного иммунитета является поствакцинальный иммунитет при введении убитых вакцин, а нестерильного - иммунитет при туберкулезе, который поддерживается постоянным присутствием в организме микобактерий туберкулеза.

Иммунитет может быть системным, т.е. генерализованным, распространяющимся на весь организм, и местным, при котором наблюдается более выраженная резистентность отдельных органов и тканей. Как правило, учитывая особенности анатомического строения и организации функционирования, понятие «местный иммунитет» используется для обозначения резистентности слизистых оболочек (поэтому его называют иногда мукозальным) и кожных покровов. Такое подразделение также условно, так как в процессе формирования невосприимчивости эти виды иммунитета могут переходить друг в друга.

Врожденный иммунитет

Врожденный (видовой, генетический, конституциональный, естественный, неспецифический) иммунитет - это выработанная в процессе филогенеза, передающаяся по наследству, присущая всем особям одного вида устойчивость к инфекционным агентам (или антигенам).

Основной особенностью биологических факторов и механизмов, обеспечивающих такую устойчивость, является наличие в организме готовых (преформированных) эффекторов, которые способны обеспечить деструкцию патогена быстро, без длительных подготовительных реакций. Они составляют первую линию защиты организма от внешней микробной или антигенной агрессии.

Факторы врожденного иммунитета

Если рассматривать траекторию движения патогенного микроба в динамике инфекционного процесса, то легко заметить, что организм на этом пути выстраивает различные линии защиты (табл). Прежде всего это покровный эпителий кожи и слизистых оболочек, обладающий колонизационной резистентностью. Если возбудитель вооружен соответствующими инвазивными факторами, то он проникает в субэпителиальную ткань, где развивается острая воспалительная реакция, ограничивающая возбудителя во входных воротах. Следующая станция на пути патогена - регионарные лимфатические узлы, куда он транспортируется лимфой по лимфатическим сосудам, дренирующим соединительную ткань. Лимфатические сосуды и узлы отвечают на внедрение развитием лимфангита и лимфаденита. После преодоления этого барьера микробы по эфферентным лимфатическим сосудам проникают в

кровь - в ответ может развиваться системный воспалительный ответ. Если микроб не гибнет в крови, то он гематогенно разносится во внутренние органы - развиваются генерализованные формы инфекции.

К факторам врожденного иммунитета относят:

- кожу и слизистые оболочки;
- клеточные факторы: нейтрофилы, макрофаги, дендритные клетки, эозинофилы, базофилы, естественные киллеры;
- гуморальные факторы: система комплемента, растворимые рецепторы к поверхностным структурам микроорганизмов (pattern-структуры), антимикробные пептиды, интерфероны.

Кожа и слизистые оболочки. Тонкий слой эпителиальных клеток, выстилающий поверхность кожи и слизистых оболочек, является тем барьером, который практически непроницаем для микроорганизмов. Он отделяет стерильные ткани организма от заселенного микробами внешнего мира.

Кожа покрыта многослойным плоским эпителием, в котором различают два слоя: роговой и базальный.

Кератиноциты рогового слоя - это погибшие клетки, устойчивые к агрессивным химическим соединениям. На их поверхности отсутствуют рецепторы для адгезивных молекул микроорганизмов, поэтому они обладают значительной устойчивостью к колонизации и являются самым надежным барьером на пути большинства бактерий, грибов, вирусов, простейших. Исключение составляют *S. aureus*, *Pr. acnae*, *I. pestis*, да и они скорее всего проникают либо через микротрещины, либо с помощью кровососущих насекомых, либо через устья потовых и сальных желез. Устье сальных и потовых желез, волосяных фолликулов в коже наиболее уязвимы, поскольку здесь слой ороговевшего эпителия истончается. В защите этих участков важную роль играют продукты потовых и сальных желез, содержащих молочную, жирные кислоты, ферменты, антибактериальные пептиды, оказывающие антимикробное действие. Именно в устьях придатков кожи располагается глубокая резидентная микрофлора, образующая микроколонии и продуцирующая защитные факторы.

В эпидермисе, помимо кератиноцитов, содержатся еще два типа клеток - клетки Лангерганса и клетки Гринштейна (отростчатые

эпидермоциты, составляющие 1-3% кариоцитов базального слоя). Клетки Лангерганса и Гринштейна имеют миелоидное происхождение и относятся к дендритным. Предполагается, что по функции эти клетки являются оппозитными. Клетки Лангерганса участвуют в презентации антигена, индуцируют иммунный ответ, а клетки Гринштейна продуцируют цитокины, подавляющие иммунные реакции в коже. Типичные кератиноциты и дендритные клетки эпидермиса в совокупности с лимфоидными структурами дермы принимают активное участие в реакциях приобретенного иммунитета (см. ниже).

Здоровая кожа обладает высокой способностью к самоочищению. Это легко доказать, если нанести на ее поверхность нетипичные для кожи бактерии - через некоторое время такие микробы исчезают. На этом принципе основаны методы оценки бактерицидной функции кожи.

Слизистые оболочки. Большинство инфекций начинается не с кожи, а со слизистых оболочек. Это связано, во-первых, с большей площадью их поверхности (слизистые оболочки около 400 м², кожа около 2 м²), во-вторых, с меньшей защищенностью.

Слизистые оболочки не имеют многослойного плоского эпителия. На их поверхности располагается лишь один слой эпителиоцитов. В кишечнике это однослойный цилиндрический эпителий, бокаловидные секреторные клетки и М-клетки (мембранные эпителиальные клетки), располагающиеся в слое эпителиоцитов, покрывающие лимфоидные скопления. М-клетки наиболее уязвимы для проникновения многих патогенных микроорганизмов из-за целого ряда особенностей: наличия специфических рецепторов для некоторых микроорганизмов (сальмонелл, шигелл, патогенных эшерихий и др.), которые не обнаружены на соседних энтероцитах; истонченного слизистого слоя; способности к эндоцитозу и пиноцитозу, благодаря чему обеспечивается облегченный транспорт антигенов и микроорганизмов из кишечной трубки в мукозоассоциированную лимфоидную ткань (см. главу 12); отсутствия мощного лизосомального аппарата, характерного для макрофагов и нейтрофилов, благодаря чему бактерии и вирусы перемещаются в субэпителиальное пространство без разрушения.

М-клетки относятся к эволюционно сформировавшейся системе облегченного транспорта антигенов к иммунокомпетентным клеткам, а бактерии и вирусы используют этот путь для своей транслокации через эпителиальный барьер.

Аналогичные М-клеткам кишечника эпителиоциты, ассоциированные с лимфоидной тканью, имеются у слизистых оболочек бронхоальвеолярного дерева, носоглотки, половой системы.

Колонизационная резистентность покровного эпителия. Любой инфекционный процесс начинается с адгезии возбудителя на по-

верхности чувствительных эпителиоцитов (за исключением микроорганизмов, передающихся через укусы насекомых или вертикально, т.е. от матери к плоду). Только закрепившись, микробы приобретают возможность размножиться во входных воротах и образовывать колонию. В колонии накапливаются токсины, ферменты патогенности в количестве, необходимом для преодоления эпителиального барьера. Этот процесс называется колонизацией. Под колонизационной резистентностью понимают устойчивость эпителия кожи и слизистых оболочек к заселению посторонними микроорганизмами. Колонизационную резистентность слизистых оболочек обеспечивает муцин, секретируемый бокаловидными клетками и образующий на поверхности сложноорганизованную биопленку. В этот биослой встроены все защитные инструменты: резидентная микрофлора, бактерицидные вещества (лизозим, лактоферрин, токсичные метаболиты кислорода, азота и т.д.), секреторные иммуноглобулины, фагоциты.

Роль нормальной микрофлоры . Важнейшим механизмом участия резидентной микрофлоры в колонизационной резистентности является их способность продуцировать бактериоцины (антибиотикоподобные субстанции), короткоцепочечные жирные кислоты, молочную кислоту, сероводород, перекись водорода. Такими свойствами обладают лакто-, бифидобактерии, бактероиды. Благодаря ферментативной активности анаэробных бактерий в кишечнике происходит деконъюгация желчных кислот с

образованием дезоксихолиевой кислоты, токсичной для патогенных и условно-патогенных бактерий.

Муцин наряду с полисахаридами, продуцируемыми резидентными бактериями (в частности, лактобактериями), образует на поверхности слизистых оболочек выраженный гликоналикс (биопленку), который эффективно экранирует сайты адгезии и делает их недоступными для случайных бактерий. Бокаловидные клетки образуют смесь сиало- и сульфомуцинов, соотношение которых различается в различных биотонах. Своеобразие состава микрофлоры в различных экологических нишах в значительной степени определяется количеством и качеством муцина.

Фагоцитирующие клетки и продукты их дегрануляции. В слизистый биослой на поверхности эпителия мигрируют макрофаги и нейтрофилы. Наряду с фагоцитозом эти клетки выделяют биоцидные продукты наружу, содержащиеся в их лизосомах (лизоцим, пероксидаза, лактоферрин, дефанзины, токсичные метаболиты кислорода, азота), которые повышают антимикробные свойства секретов.

Химические и механические факторы. В резистентности покровного эпителия слизистых оболочек важную роль играют секреты, обладающие выраженными биоцидными, антиадгезивными свойствами: слеза, слюна, желудочный сок, ферменты и желчные кислоты тонкой кишки, цервикальный и вагинальный секреты репродуктивной системы женщин.

Благодаря целенаправленным движениям - перистальтике гладкой мускулатуры в кишечнике, ресничек мерцательного эпителия в респираторном тракте, мочи в мочевыводящей системе - образующиеся секреты вместе с содержащимися в них микроорганизмами перемещаются в направлении выхода и выводятся наружу.

Колонизационная резистентность слизистых оболочек усиливается за счет секреторных иммуноглобулинов А, синтезируемых мукозоассоциированной лимфоидной тканью. Покровный эпителий мукозального тракта постоянно регенерирует за счет стволовых клеток, расположенных в толще слизистых оболочек. В кишечнике эту функцию выполняют клетки крипт, в которых наряду со стволовыми располагаются клетки Панета -

особые клетки, синтезирующие антибактериальные белки (лизозим, катионные пептиды). Эти белки защищают не только стволовые клетки, но и покровные эпителиоциты. При воспалении в стенке слизистой оболочки продукция этих белков усиливается.

Колонизационная резистентность покровного эпителия обеспечивается всей совокупностью защитных механизмов врожденного и приобретенного (секреторные иммуноглобулины) иммунитета и является основой устойчивости организма к большинству микроорганизмов, обитающих во внешней среде. Отсутствие на эпителиоцитах специфических рецепторов для определенных микроорганизмов, по-видимому, является базовым механизмом генетической резистентности животных одного вида к микробам, патогенным для животных другого вида.

Клеточные факторы

Нейтрофилы и макрофаги. Способностью к эндоцитозу (поглощению частиц с образованием внутриклеточной вакуоли) обладают все эукариотические клетки. Именно таким образом внутрь клеток проникают многие патогенные микроорганизмы. Однако в большинстве инфицированных клеток отсутствуют механизмы (либо они слабы), обеспечивающие деструкцию патогена. В процессе эволюции в организме многоклеточных сформировались специализированные клетки, имеющие мощные системы внутриклеточного киллинга, основной «профессией» которых является фагоцитоз (от греч. phagos - пожираю, cytos - клетка) - поглощение частиц диаметром не менее 0,1 мкм (в отличие от пиноцитоза - поглощения частиц меньшего диаметра и макромолекул) и уничтожение захваченных микробов. Такими свойствами обладают полиморфно-ядерные лейкоциты (в основном нейтрофилы) и мононуклеарные фагоциты (эти клетки иногда называют профессиональными фагоцитами).

Впервые идея о защитной роли подвижных клеток (микро- и макрофагов) была сформулирована в 1883 г. И.И. Мечниковым, который за создание клеточно-гуморальной теории иммунитета (в соавторстве с П. Эрлихом) был удостоен в 1909 г. Нобелевской премии. Нейтрофилы и мононуклеарные фагоциты имеют общее миелоидное происхождение из стволовой кроветворной клетки. Однако эти клетки различаются рядом свойств. Нейтрофилы -

наиболее многочисленная и подвижная популяция фагоцитов, созревание которых начинается и заканчивается в костном мозгу. Около 70% всех нейтрофилов сохраняется в виде резерва в костно-мозговых депо, откуда они под влиянием соответствующих стимулов (провоспалительных цитокинов, продуктов микробного происхождения, С5а-компонента комплемента, колониестимулирующих факторов, кортикостероидов, катехоламинов) могут экстренно перемещаться через кровь в очаг тканевой деструкции и участвовать в развитии острого воспалительного ответа. Нейтрофилы - это «отряд быстрого реагирования» в системе антимикробной защиты. Нейтрофилы - короткоживущие клетки, продолжительность их жизни около 15 сут. Из костного мозга они выходят в кровоток уже зрелыми клетками, утратившими способность к дифференцированию и пролиферации. Из крови нейтрофилы перемещаются в ткани, в которых они либо гибнут, либо выходят на поверхность слизистых оболочек, где и заканчивают свой жизненный цикл. Мононуклеарные фагоциты представлены промоноцитами костного мозга, моноцитами крови и тканевыми макрофагами. Моноциты, в отличие от нейтрофилов, - незрелые клетки, которые, попадая в кровяное русло и далее в ткани, созревают в тканевые макрофаги (плевральные и перитонеальные, купферовские клетки печени, альвеолярные, интердигитальные клетки лимфатических узлов, костного мозга, остеокласты, микроглиоциты, мезангиальные клетки почек, сертолиевы клетки яичек, клетки Лангерганса и Гринштейна кожи). Продолжительность жизни мононуклеарных фагоцитов от 40 до 60 сут. Макрофаги - не очень быстрые клетки, но они рассеяны во всех тканях, и, в отличие от нейтрофилов, им нет необходимости в столь срочной мобилизации. Если продолжить аналогию с нейтрофилами, то макрофаги в системе врожденного иммунитета - это «войска специального назначения».

Важной особенностью нейтрофилов и макрофагов является наличие в их цитоплазме большого количества лизосом - гранул размером 200-500 нм, содержащих различные ферменты, бактерицидные и биологически активные продукты (лизоцим, миелопероксидаза, дефензины, бактерицидный протеин, лактоферрин, протеиназы, катепсины, коллагеназа и т.д.).

Благодаря столь разнообразному «вооружению» фагоциты обладают мощным деструктивным и регуляторным потенциалом. Нейтрофилы и макрофаги чутко реагируют на любые изменения гомеостаза. Для этой цели они оснащены богатым арсеналом рецепторов, располагающихся на их цитоплазматической мембране :

- рецепторы для распознавания чужого - Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptor - TLR), впервые открытые А. Poltorak в 1998 г. у плодовой мушки и впоследствии обнаруженные у нейтрофилов, макрофагов и дендритных клеток. По значимости открытие Toll-подобных рецепторов сопоставимо с более ранним обнаружением антигенраспознающих рецепторов у лимфоцитов. Toll-подобные рецепторы узнают не антигены, разнообразие которых в природе чрезвычайно велико (около 10^{18} вариантов), а более грубые повторяющиеся молекулярные углеводные и липидные узоры - pattern-структуры (от англ. pattern - узор), которых нет на клетках организма хозяина, но которые присутствуют у простейших, грибов, бактерий, вирусов. Репертуар таких узоров невелик и составляет около 20

.Функциональные структуры макрофага (схема): АГ - антиген; ДТ - антигенная детерминанта; ФС - фагосома; ЛС - лизосома; ЛФ - лизосомальные ферменты; ФЛ - фаголизосома; ПАГ - процессированный антиген; Г-II - антиген гистосовместимости II класса (MHC II); Fc - рецептор для Fc-фрагмента молекулы иммуноглобулина; C1, C3a, C5a - рецепторы для компонентов комплемента; γ -ИФН - рецептор для γ -МФН; С - секреция компонентов комплемента; ПР - секреция перекисных радикалов; ИЛД-1 - секреция; ФНО - секреция фактора некроза опухолей; Сф - секреция ферментов

вариантов. Toll-подобные рецепторы представляют собой семейство мембранных гликопротеидов, известно 11 типов таких рецепторов, способных узнавать всю палитру pattern-структур микроорганизмов (липополисахариды, глико-, липопротеиды, нуклеиновые кислоты, белки теплового шока и т.д.).

Взаимодействие Toll-подобных рецепторов с соответствующими лигандами запускает транскрипцию генов провоспалительных цитокинов и ко-стимулирующих молекул, которые необходимы для

миграции, адгезии клеток, фагоцитоза и представления антигенов лимфоцитам;

- маннозно-фукозные рецепторы, распознающие углеводные компоненты поверхностных структур микроорганизмов;
- рецепторы для мусора (scavenger receptor) - для связывания фосфолипидных мембран и компонентов собственных разрушенных клеток. Участвуют в фагоцитозе поврежденных и умирающих клеток;
- рецепторы для С3в- и С4в-компонентов комплемента;
- рецепторы для Fc-фрагментов IgG. Эти рецепторы, как и рецепторы для компонентов комплемента, играют важную роль в связывании иммунных комплексов и фагоцитозе бактерии, помеченных иммуноглобулинами и комплементом (эффект опсонизации);
- рецепторы для цитокинов, хемокинов, гормонов, лейкотриенов, простагландинов и т.д. позволяют взаимодействовать с лимфоцитами и реагировать на любые изменения внутренней среды организма.

Основной функцией нейтрофилов и макрофагов является фагоцитоз. Фагоцитоз - это процесс поглощения клеткой частиц или крупных макромолекулярных комплексов. Он складывается из нескольких последовательно протекающих этапов:

- активация и хемотаксис - целенаправленное движение клетки к объекту фагоцитоза в сторону повышающейся концентрации хемоаттрактантов, роль которых играют хемокины, компоненты комплемента и микробной клетки, продукты деградации тканей организма;
- адгезия (прикрепление) частиц к поверхности фагоцита. В адгезии важную роль играют Toll-подобные рецепторы, а также рецепторы к Fc-фрагменту иммуноглобулина и С3в- компоненту комплемента (такой фагоцитоз называется иммунным). Иммуноглобулины М, G, С3в-, С4в-компоненты комплемента усиливают адгезию (являются опсонинами), служат мостиком между микробной клеткой и фагоцитом;
- поглощение частиц, их погружение в цитоплазму и образование вакуоли (фагосомы);

- внутриклеточный киллинг (убийство) и переваривание. После поглощения частицы фагосомы сливаются с лизосомами - образуется фаголизосома, в которой бактерии гибнут под действием бактерицидных продуктов гранул (кислороднезависимая система бактерицидности). Одновременно в клетке усиливается потребление кислорода и глюкозы - развивается так называемый респираторный (окислительный) взрыв, что приводит к образованию токсичных метаболитов кислорода и азота (H_2O_2 , супероксиданиона O_2^- , гипохлорной кислоты, пироксинитрита), обладающих высокой бактерицидностью (кислородзависимая система бактерицидности). Не все микроорганизмы чувствительны к бактерицидным системам фагоцитов. Гонококки, стрептококки, микобактерии и другие выживают после контакта с фагоцитами, такой фагоцитоз называется незавершенным.

Фагоциты, помимо фагоцитоза (эндоцитоза), могут осуществлять свои цитотоксические реакции путем экзоцитоза - выделения своих гранул наружу (дегрануляция) - таким образом фагоциты осуществляют внеклеточный киллинг. Нейтрофилы, в отличие от макрофагов, способны образовывать внеклеточные бактерицидные ловушки - в процессе активации клетка выбрасывает наружу нити ДНК, в которых располагаются гранулы с бактерицидными ферментами. Благодаря липкости ДНК бактерии приклеиваются к ловушкам и под действием фермента погибают. Нейтрофилы и макрофаги являются важнейшим звеном врожденного иммунитета, однако их роль в защите от различных микробов неодинакова.

Нейтрофилы эффективны при инфекциях, вызванных внеклеточными патогенами (гноеродные кокки, энтеробактерии и др.), индуцирующими развитие острого воспалительного ответа. При таких инфекциях эффективна кооперация нейтрофил-комплемент-антитело. Макрофаги защищают от внутриклеточных патогенов (микобактерии, риккетсии, хламидии и др.), вызывающих развитие хронического гранулематозного воспаления, где главную роль играет кооперация макрофаг-Т- лимфоцит.

Помимо участия в антимикробной защите, фагоциты участвуют в удалении из организма отмирающих, старых клеток и продуктов их распада, неорганических частиц (уголь, минеральная пыль и др.). Фагоциты (особенно макрофаги) являются

антигенпредставляющими, они обладают секреторной функцией, синтезируют и выделяют наружу широкий спектр биологически активных соединений: цитокины (интерлейкины-1, 6, 8, 12, фактор некроза опухоли), простагландины, лейкотриены, интерфероны α и γ . Благодаря этим медиаторам фагоциты активно участвуют в поддержании гомеостаза, в процессах воспаления, в адаптивном иммунном ответе, регенерации.

Эозинофилы относятся к полиморфно-ядерным лейкоцитам. Они отличаются от нейтрофилов тем, что обладают слабой фагоцитарной активностью. Эозинофилы поглощают некоторые бактерии, но внутриклеточный киллинг у них менее эффективен, чем у нейтрофилов.

Основная функция эозинофилов заключается в защите от крупных паразитов. После активации эти клетки выделяют токсичные продукты своих гранул, оказывающих губительное действие на гельмины. К таким продуктам относят: катионный белок - РНКазу, контакт с которой приводит к образованию мембранных каналов в оболочке паразита; пероксидазу эозинофилов, которая, в отличие от пероксидазы нейтрофилов, окисляя субстраты, приводит к образованию гипогалидов, высокотоксичных для некоторых паразитов; главный основной белок эозинофилов - основной компонент гранул, который способен полимеризоваться в оболочке паразита с образованием трансмембранных пор, через которые внутрь мишени проникают другие медиаторы.

Естественные киллеры. Естественные киллеры - большие лимфоцитоподобные клетки, которые происходят из лимфоидных предшественников. Они содержатся в крови, тканях, особенно их много в печени, слизистой оболочке репродуктивной системы женщин, селезенке. Естественные киллеры, как и фагоциты, содержат лизосомы, но фагоцитарной активностью не обладают. Естественные киллеры распознают и элиминируют клетки-мишени, на которых изменены или отсутствуют маркеры, характерные для здоровых клеток. Известно, что такое происходит прежде всего с клетками, мутировавшими или пораженными вирусом. Именно поэтому естественные киллеры играют важную роль в противоопухолевом надзоре, уничтожении клеток, зараженных вирусами. Свое цитотоксическое действие естественные киллеры

оказывают с помощью особого белка перфорины, который подобно мембраноатакующему комплексу комплемента образует поры в мембранах клеток-мишеней.

Гуморальные факторы

Система комплемента. Система комплемента - это многокомпонентная полиферментная самособирающаяся система сывороточных белков, которые в норме находятся в неактивном состоянии. При появлении во внутренней среде микробных продуктов запускается процесс, который называют активацией комплемента. Активация протекает по типу каскадной реакции, когда каждый предшествующий компонент системы активирует последующий. В процессе самосборки системы образуются активные продукты распада белков, которые выполняют три важнейшие функции: вызывают перфорацию мембран и лизис клеток, обеспечивают опсонизацию микроорганизмов для их дальнейшего фагоцитоза и инициируют развитие сосудистых реакций воспаления.

Комплемент под названием «алексин» был описан в 1899 г. французским микробиологом Ж. Борде, а затем немецким микробиологом П. Эрлихом назван комплементом (complement - дополнение) как фактор, дополнительный к антителам, вызывающим лизис клеток.

В систему комплемента входит 9 основных белков (обозначаемых как C1, C2-C9), а также субкомпоненты - продукты расщепления этих белков (C1q, C3b, C3a и т.д.), ингибиторы.

происходить тремя путями: классическим, лектиновым и альтернативным (рис).

Классический путь. При классическом пути активирующим фактором являются комплексы антиген-антитело. При этом Fc-фрагмент и IgG иммунных комплексов активирует C1субкомпонент, C1 расщепляется с образованием C1s, гидролизующей C4, который расщепляется на C4a (анафилотоксин) и C4b. C4b активирует C2, который, в свою очередь, активизирует C3-компонент (ключевой компонент системы). C3-компонент расщепляется на анафилотоксин C3a и опсонин C3b. Активация C5-компонента комплемента также сопровождается образованием двух активных фрагментов белков: C5a - анафилотоксина, хемоаттрактанта для

нейтрофилов и C5b - активирующего C6-компонент. В итоге образуется комплекс C5, 6, 7, 8, 9, который называется мембраноатакующим. Терминальная фаза активации комплемента - это образование трансмембранной поры в клетке, выход ее содержимого наружу. В итоге клетка набухает и лизируется. Лектиновый путь. Он во многом аналогичен классическому. Различие заключается лишь в том, что при лектиновом пути один из белков острой фазы - связывающий маннозу лектин взаимодействует с маннозой на поверхности микробных клеток (прообраз комплекса антиген-антитело), и этот комплекс активирует C4 и C2.

Альтернативный путь. Он идет без участия антител и минуя первые 3 компонента C1-C4-C2. Иницируют альтернативный путь компоненты клеточной стенки грамотрицательных бактерий (липополисахариды, пептидогликаны), вирусы, которые связываются последовательно с белками P (пропердин), B и D. Эти комплексы напрямую конвертируют C3-компонент.

Сложная каскадная реакция комплемента протекает только в присутствии ионов Ca и Mg.

Биологические эффекты продуктов активации комплемента:

- вне зависимости от пути активация комплемента завершается образованием мембраноатакующего комплекса (C5, 6, 7, 8, 9) и лизисом клеток (бактерий, эритроцитов и других клеток);
- образующиеся C3a-, C4a- и C5a-компоненты являются анафилотоксинами, они связываются с рецепторами кровяных и тканевых базофилов, индуцируют их дегрануляцию - выброс гистамина, серотонина и других вазоактивных медиаторов (медиаторов воспалительного ответа). Кроме этого C5a является хемоаттрактантом для фагоцитов, он привлекает эти клетки в очаг воспаления;
- C3b, C4b являются опсонинами, повышают адгезию иммунных комплексов с мембранами макрофагов, нейтрофилов, эритроцитов и тем самым усиливают фагоцитоз.

Растворимые рецепторы для патогенов. Это белки крови, непосредственно связывающиеся с различными консервативными, повторяющимися углеводными или липидными структурами микробной клетки (pattern-структурами). Эти белки обладают

опсоническими свойствами, некоторые из них активируют комплемент.

Основную часть растворимых рецепторов составляют белки острой фазы. Концентрация этих белков в крови быстро нарастает в ответ на развитие воспаления при инфекции или повреждении тканей. К белкам острой фазы относятся:

- С-реактивный белок (он составляет основную массу белков острой фазы), получивший название вследствие способности связываться с фосфорилхолином (С-полисахаридом) пневмококков. Образование комплекса С-реактивный белок- фосфорилхолин способствует фагоцитозу бактерий, поскольку комплекс связывается с C₃Ig и активирует классический путь комплемента. Белок синтезируется в печени, и его концентрация быстро нарастает в ответ на интерлейкин-6;
- сывороточный амилоид Р близок по структуре и функции к С-реактивному белку;
- маннозосвязывающий лектин активирует комплемент по лектиновому пути, является одним из представителей сывороточных белков-коллектинов, распознающих углеводные остатки и действующих как опсоины. Синтезируется в печени;
- белки сурфактанта легких также принадлежат к семейству коллектинов. Обладают опсоническим свойством, особенно в отношении одноклеточного гриба *Pneumocystis carinii*;
- другую группу белков острой фазы составляют белки, связывающие железо, - трансферрин, гаптоглобин, гемопексин. Такие белки препятствуют размножению бактерий, нуждающихся в этом элементе.

Антимикробные пептиды. Одним из таких пептидов является лизоцим. Лизоцим - это фермент муромидаза с молекулярной массой 14 000-16 000, вызывающий гидролиз муреина (пептидогликана) клеточной стенки бактерий и их лизис. Открыт в 1909 г. П.Л. Лашенковым, выделен в 1922 г. А. Флемингом. Лизоцим содержится во всех биологических жидкостях: сыворотке крови, слюне, слезе, молоке. Он продуцируется нейтрофилами и макрофагами (содержится в их гранулах). Лизоцим в большей степени действует на грамположительные бактерии, основу клеточной стенки которых составляет пептидогликан. Клеточные

стенки грамотрицательных бактерий также могут повреждаться лизоцимом, если на них предварительно подействовал мембраноатакующий комплекс системы комплемента.

Дефензины и кателицидины - пептиды, обладающие антимикробной активностью. Они образуются клетками многих эукариот, содержат 13-18 аминокислотных остатков. На сегодняшний день известно около 500 таких пептидов. У млекопитающих бактерицидные пептиды относятся к семействам дефензинов и кателицидинов. В гранулах человеческих макрофагов, нейтрофилов содержатся α -дефензины. Они синтезируются также эпителиальными клетками кишечника, легких, мочевого пузыря.

Семейство интерферонов. Интерферон (ИФН) был открыт в 1957 г. А. Айзексом и Ж. Линдеманом при изучении интерференции вирусов (от лат. inter - между, ferens - несущий). Интерференция - это явление, когда ткани, инфицированные одним вирусом, становятся устойчивыми к заражению другим вирусом. Было установлено, что такая резистентность связана с продукцией зараженными клетками особого белка, который и был назван интерфероном.

В настоящее время интерфероны хорошо изучены. Они представляют собой семейство гликопротеидов с молекулярной массой от 15 000 до 70 000. В зависимости от источника получения эти белки делят на интерфероны I и II типов.

клетками: ИФН- α - лейкоцитами, ИФН- β - фибробластами. В последние годы описаны три новых интерферона: ИФН- τ/ϵ (трофобластный ИФН), ИФН- λ и ИФН-К. В противовирусной защите участвуют ИФН- α и β .

Механизм действия ИФН- α и β не связан с прямым влиянием на вирусы. Он обусловлен активацией в клетке ряда генов, блокирующих репродукцию вируса. Ключевое звено - индукция синтеза протеинкиназы R, которая нарушает трансляцию вирусной мРНК и запускает апоптоз зараженных клеток через Bcl-2 и каспазазависимые реакции. Другой механизм - это активация латентной РНК-эндонуклеазы, которая вызывает деструкцию вирусной нуклеиновой кислоты.

II тип включает интерферон γ . Он продуцируется Т-лимфоцитами и естественными киллерами после антигенной стимуляции.

Интерферон синтезируется клетками постоянно, его концентрация в крови в норме мало меняется. Однако продукция ИФ усиливается при заражении клеток вирусами или действии его индукторов - интерфероногенов (вирусной РНК, ДНК, сложных полимеров). В настоящее время интерфероны (как лейкоцитарные, так и рекомбинантные) и интерфероногены широко применяются в клинической практике для профилактики и лечения острых вирусных инфекций (грипп), а также с терапевтической целью при хронических вирусных инфекциях (гепатиты В, С, герпес, рассеянный склероз и др.). Поскольку интерфероны обладают не только противовирусной, но и противоопухолевой активностью, они применяются также для лечения онкологических заболеваний.

Особенности врожденного и приобретенного иммунитета

В настоящее время факторы врожденного иммунитета не принято называть неспецифическими. Забарьерные механизмы врожденного и приобретенного иммунитета отличаются лишь точностью настройки на «чужое». Фагоциты и растворимые рецепторы врожденного иммунитета распознают «образы», а лимфоциты детали такой картины. Врожденный иммунитет является эволюционно более древним способом защиты, присущим практически всем живым существам от многоклеточных, растений до млекопитающих благодаря скорости реакции на вторжение чужеродного агента, именно он составляет основу резистентности к инфекции и защищает организм от большинства патогенных микробов. Лишь те возбудители, с которыми не справляются факторы врожденного иммунитета, включают лимфоцитарный иммунитет.

Разделение механизмов антимикробной защиты на врожденные и приобретенные или на доиммунные и иммунные (по Хаитову Р.М., 2006) условно, поскольку если рассматривать иммунный процесс во времени, то и те и другие являются звеньями одной цепи: вначале срабатывают фагоциты и растворимые рецепторы к pattern-структурам микробов, без такой редакции в последующем невозможно развитие лимфоцитарного ответа, вслед за этим лимфоциты вновь привлекают фагоциты в качестве эффекторных клеток для деструкции патогенов.

Вместе с тем деление иммунитета на врожденный и приобретенный целесообразно для лучшего осмысления этого сложного явления (табл). Механизмы врожденной сопротивляемости обеспечивают быструю защиту, вслед за чем организм выстраивает более прочную, эшелонированную оборону.