

Инфекционный процесс

Профессор Бойченко М.Н.



Инфекционный процесс

▣ **Инфекция** (от лат. *infectio* - заражение) или **инфекционный процесс** понимается процесс взаимодействия патогенного (болезнетворного) микроба и восприимчивого (чувствительного) хозяина в определенных условиях внешней среды.

Инфекционный процесс

- Крайним проявлением инфекционного процесса является ***инфекционная болезнь***, при которой в чувствительном организме формируется патологический очаг и появляются клинические симптомы заболевания.

Особенности инфекционной болезни

- - **специфичность** – каждый возбудитель вызывает специфическую для него инфекционную болезнь, со специфической локализацией в определенном органе или ткани, исходя из особенностей патогенеза
- - **контагиозность** – способность передаваться от зараженного организма к незараженному и быстрому распространению в чувствительной к возбудителю популяции

Особенности инфекционной болезни

- - **цикличность течения** - в развитии инфекционной болезни выделяют четыре основных периода: **инкубационный**, **продромальный**, **разгар болезни** и **реконвалесцентный** (выздоровление).
- - **формирование специфического иммунного ответа**, который может носить как протективный (защитный) характер от последующего заражения тем же возбудителем, так и быть лишь свидетелем перенесенного инфекционного заболевания (например, при гонорее и сифилисе)

Стадии инфекционного заболевания

- **Инкубационный период** – период с момента попадания возбудителя в организм до момента проявления клинических симптомов. Его длительность зависит как от свойств возбудителя, так от резистентности макроорганизма.
- **Продромальный** период характеризуется появлением первых неспецифических клинических симптомов (недомогание, субфебрильная температура, слабость, головная боль)
-

Стадии инфекционного заболевания

- ▣ **Разгар болезни** характеризуется появлением специфической симптоматики. В этот период больной наиболее заразен, так как возбудитель выделяется во внешнюю среду. Он заканчивается либо летально, либо заболевание переходит в период **реконвалесценции** (выздоровления). В этот период происходит прекращение размножения возбудителя и выведение его из организма. К этому моменту начинается восстановление нарушенных функций. Как правило, прекращается выделение микроорганизмов.

Стадии инфекционного заболевания

- в некоторых случаях после клинического выздоровления возможно продолжение выделения возбудителя в окружающую среду в результате формирования реконвалесцентного *микробоносительства* с длительным пребыванием возбудителя в организме хозяина, перенесшего инфекцию.

типы инфекционных процессов

- *Местная* или очаговая инфекция имеет место, когда возбудитель локализуется в месте попадания возбудителя в макроорганизм, которое называется *входными воротами*, и не распространяется по организму.

ТИПЫ ИНФЕКЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ

- При *генерализованной* инфекции возбудитель распространяется по организму.
- Если возбудитель распространяется по **крови**, **не размножаясь** в ней, то такое явление называют **бактериемией** или вирусемией
- В случае, когда бактерии **размножаются в крови**, то развивается одна из тяжелых форм генерализованной инфекции – **сепсис**.

ТИПЫ ИНФЕКЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ

- Сепсис может перейти в **септикопиемию**, когда патоген размножается во внутренних органах, вызывая в них образование **гнойных очагов воспаления**.
- Если возбудитель остается локализованным в области входных ворот, где он размножается и выделяет **токсины**, которые при попадании в кровь разносятся к различным органам, то такое состояние называется **токсинемией**.

ТИПЫ ИНФЕКЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ

- **Реинфекция** – повторное заражение тем же видом возбудителя после выздоровления. Реинфекция возможна при заболеваниях, после которых не остается стойкий иммунитет: сифилис, гонорея.
- **Вторичная инфекция** возникает на фоне развившегося первичного заболевания и вызывается другим видом возбудителя.
- Если повторное заражение происходит тем же возбудителем до выздоровления, то возникает **суперинфекция**.
-

ТИПЫ ИНФЕКЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ

- 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).

ТИПЫ ИНФЕКЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ

- **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 проявляться в незначительной степени.
- При **рецидиве** имеет место обострение патологического процесса, выраженность клиники. При хроническом инфекционном процессе возбудитель персистирует в организме хозяина, т.е. длительно паразитирует в его тканях и клетках.

типы инфекционных процессов

- ▣ **Инаппарантная форма** (скрытая, бессимптомная) не проявляется клиническими симптомами, при этом инфекционный процесс может протекать в форме **латентной** (скрытой) инфекции или **бактерионосительства** (вирусоносительства).

ТИПЫ ИНФЕКЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ

- При **латентной** форме инфекции возбудитель длительное время находится в организме (персистирует), но не проявляет своего патогенного действия, и 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.

Типы инфекций

- В зависимости от источников заражения человека различают антропонозные, зоонозные и сапронозные инфекции.
- При **антропонозных инфекциях** единственным источником заражения является человек (ВИЧ-инфекция, сифилис, брюшной тиф).
- При **зоонозных инфекциях** основным источником заражения являются животные (бешенство, бруцеллез).

Типы инфекций

- Возбудителями **сапронозных инфекций** являются микробы, обитающие во внешней среде (легионеллезы, листериоз, столбняк). Следовательно, источниками заражения сапронозами являются объекты внешней среды: почва (столбняк, газовая гангрена), вода (легионеллез, листериоз).

Источник инфекции

- ▣ *Источник инфекции* – это экологическая система, в которой возбудитель нашел естественную среду обитания, в которой возбудитель способен размножаться и выделяться в окружающую среду в жизнеспособном состоянии.
- ▣ *Источник инфекции* является пусковым элементом эпидемического процесса

Понятие об эпидемическом процессе

- **Эпидемический процесс** – это процесс возникновения и распространения среди населения специфических инфекционных состояний: от бессимптомного носительства до манифестных заболеваний, вызванных циркулирующим в коллективе возбудителем.
- Эпидемический процесс обуславливает непрерывность взаимодействия трех его элементов: **источника инфекции**; **механизмов, путей и факторов передачи**; **восприимчивого индивидуума**.

Механизмы передачи

- Различают :
- *фекально-оральный,*
- *аэрогенный(респираторный),*
- *кровяной,*
- *контактный*
- *вертикальный (трансплацентарный)*
механизмы передачи.

Факторы и пути передачи

- *Факторы передачи* обеспечивают перенос возбудителя из источника инфекции в чувствительный организм. К ним относятся вода, воздух, почва, пища, предметы быта, членистоногие.
- *Факторы передачи* обеспечивают *путь передачи* возбудителя в чувствительный организм,

Движущие силы инфекционного процесса Факторы патогенности

- ▣ **Патогенность** (болезнетворность) (от греч. pathos – страдание, genos - рождение) – это генетически детерминированная потенциальная способность микроба вызывать инфекционный процесс у одного или нескольких видов организма хозяина.
Патогенность является видовым признаком микроба.

Патогенность микроба

- ▣ **Патогенные виды** микробов способны вызывать инфекционный процесс у большинства особей популяции восприимчивого вида макроорганизма.
- ▣ Если же инфекция развивается только в условиях иммунодефицита, то виды микробов ее вызывающие называются **условно-патогенными**. Например, *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae*

Вирулентность

▣ **Вирулентность** (от лат. – *virulentis* – ядовитый) — индивидуальный, штаммовый признак: степень (количественная мера) патогенности конкретного штамма по отношению к конкретному индивидууму – хозяину. По этому признаку все штаммы патогенного микроба данного вида могут быть подразделены на высоко -, умеренно -, слабо – и авирулентные

Оценка вирулентности

- Проводится на модели экспериментальной инфекции, определяя *летальные дозы*.
- *Летальная доза (LD)* – это наименьшее количество возбудителя или токсина, вызывающее в определенный срок гибель конкретного количества (%) животных, взятых в опыт.
-

Единицы измерения вирулентности

- ***DCL (Dosis certa letalis)*** – смертельная доза, вызывающую 100% гибель инфицированных животных;
- ***LD50*** – количество бактерий, вызывающее гибель 50% животных в эксперименте;
- ***DLM – Dosis letalis minima*** (лат.) – наименьшее количество микробных клеток, способное вызвать гибель 95% животных восприимчивого вида определенного веса, пола, возраста, при определенном способе заражения и в течение заданного времени

Движущие силы инфекционного процесса. Факторы патогенности

- ▣ **Адгезия и колонизация** являются пусковыми моментами инфекционного процесса. Благодаря им микроб закрепляется в чувствительном организме.
- ▣ **Колонизация** – расселение микроорганизмов в определенном биотопе хозяина.
- ▣ **Адгезия** – прикрепления возбудителя к клеткам организма у входных ворот инфекции с с этого этапа начинается инфицирование организма

Движущие силы инфекционного процесса

Факторы патогенности

- Структурные компоненты бактериальной клетки, обеспечивающие адгезию, называются **адгезинами**.
- У **грамположительных** бактерий ими являются липотейхоевые кислоты и белки клеточной стенки.
- У **грамотрицательных** бактерий эту функцию выполняют пили, особенно пили 4 типа. Пили 4 типа имеются у *Neisseria gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *P.aeruginosa*, *V. cholerae*, некоторых патогенных эшерихий.

Движущие силы инфекционного процесса

Факторы патогенности

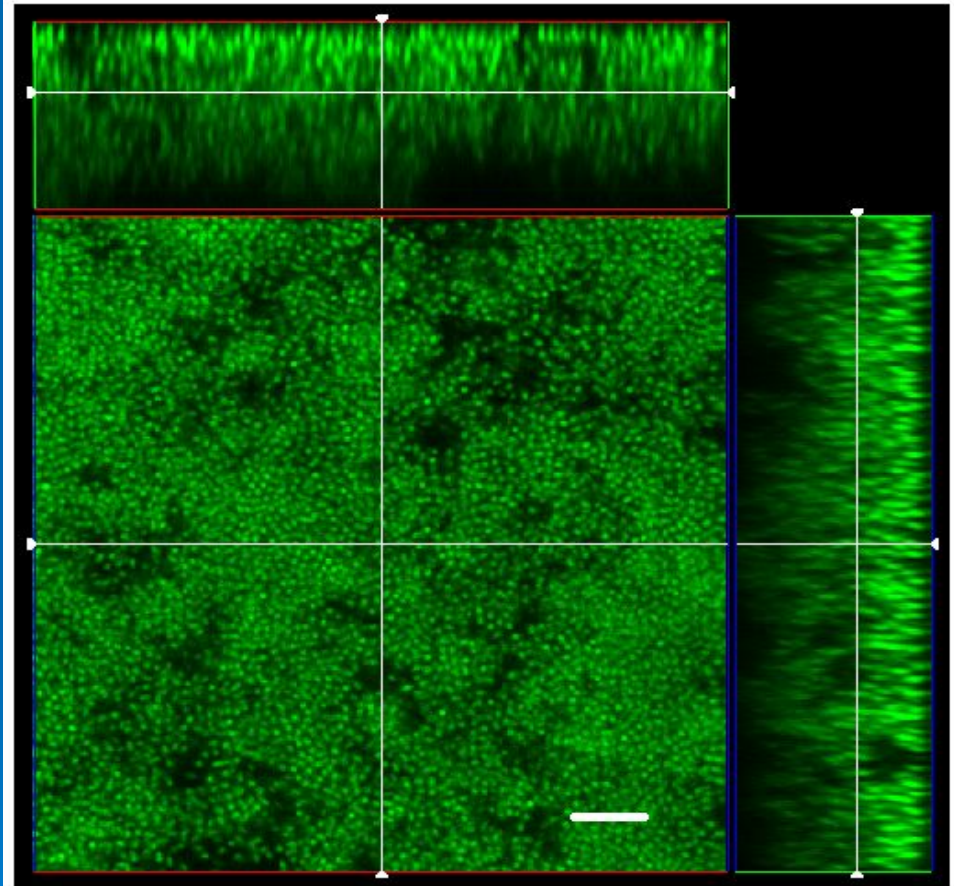
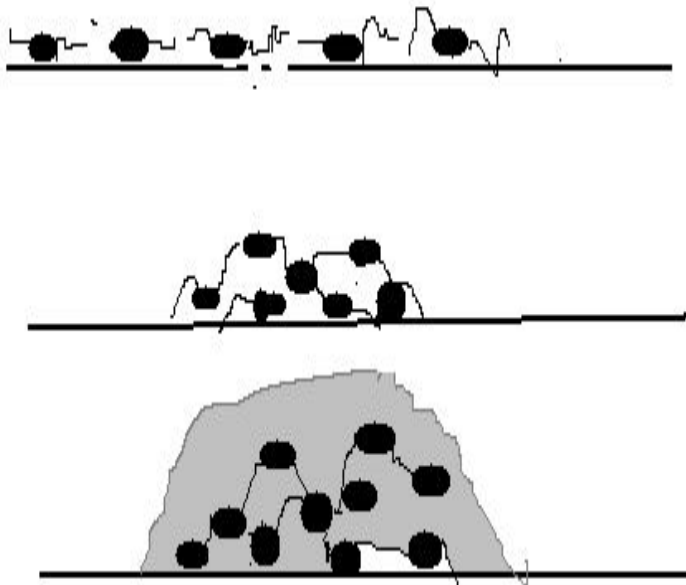
- ▣ **Адгезия** является также начальным этапом в образовании биопленки, в образовании которой необходимо участие пилей 4.
- ▣ **Биопленки** - высокоорганизованные сообщества бактерий, необратимо прикрепленных к субстрату и друг к другу и защищенных продуцируемым этими клетками внеклеточным полимерным матриксом. Они снабжены каналами для водоснабжения, распределения питательных веществ между и удаления отходов жизнедеятельности.

Движущие силы инфекционного процесса

Факторы патогенности

- **Биопленки** могут быть образованы бактериями одного или нескольких видов и состоят из активно функционирующих и покоящихся (некультивируемых) клеток. Образование биопленки является одной из основных стратегий выживания бактерий в окружающей среде, поскольку **в составе биопленки они защищены от антибактериальных препаратов, включая антибиотики, дезинфектанты, бактериофаги.**

Биопленка



Биопленка, сформированная *Burkholderia cepacia* на стекле. Представлена трехмерная проекция. Бактерии окрашены акридиновым оранжевым и сфотографированы с помощью метода конфокальной лазерной сканирующей микроскопии на микроскопе Zeiss Axiovert 200M LSM510 (Германия). Маркер 5 мкм

Движущие силы инфекционного процесса

Факторы патогенности

- ▣ **инвазия** (от лат. *invasio* – нападение) – проникновение возбудителя во внутреннюю среду организма хозяина и распространение по его тканям и органам. При этом микробу приходится противостоять защитным факторам организма.

Движущие силы инфекционного процесса

Факторы патогенности

- В процессе инвазии у грамположительных и у грамотрицательных микробов активное участие принимают ферменты агрессии и инвазии. К ним относятся:
 - **Гиалуронидаза** – разрушает гиалуроновую кислоту, входящую в состав соединительной ткани, способствуя проникновению микроба в глубь тканей макроорганизма
 - **Лецитовителлаза** – расщепляет липопротеид мембран клеток-хозяина

Движущие силы инфекционного процесса

Факторы патогенности

- **Нейраминидаза** – расщепляет нейраминовую кислоту поверхностных рецепторов клеток слизистых, способствуя «открытию» рецептора клетки-хозяина, делая его доступным для взаимодействия с бактериальными токсинами.
- **Фибринолизин** – фермент, растворяющий сгусток фибрина для дальнейшего распространения микроба по организму
- **Коагулаза** – свертывает плазму крови, тем самым окутывая микроб нитями фибрина, делая его недоступным для действия защитных сил макроорганизма

Движущие силы инфекционного процесса

Факторы патогенности

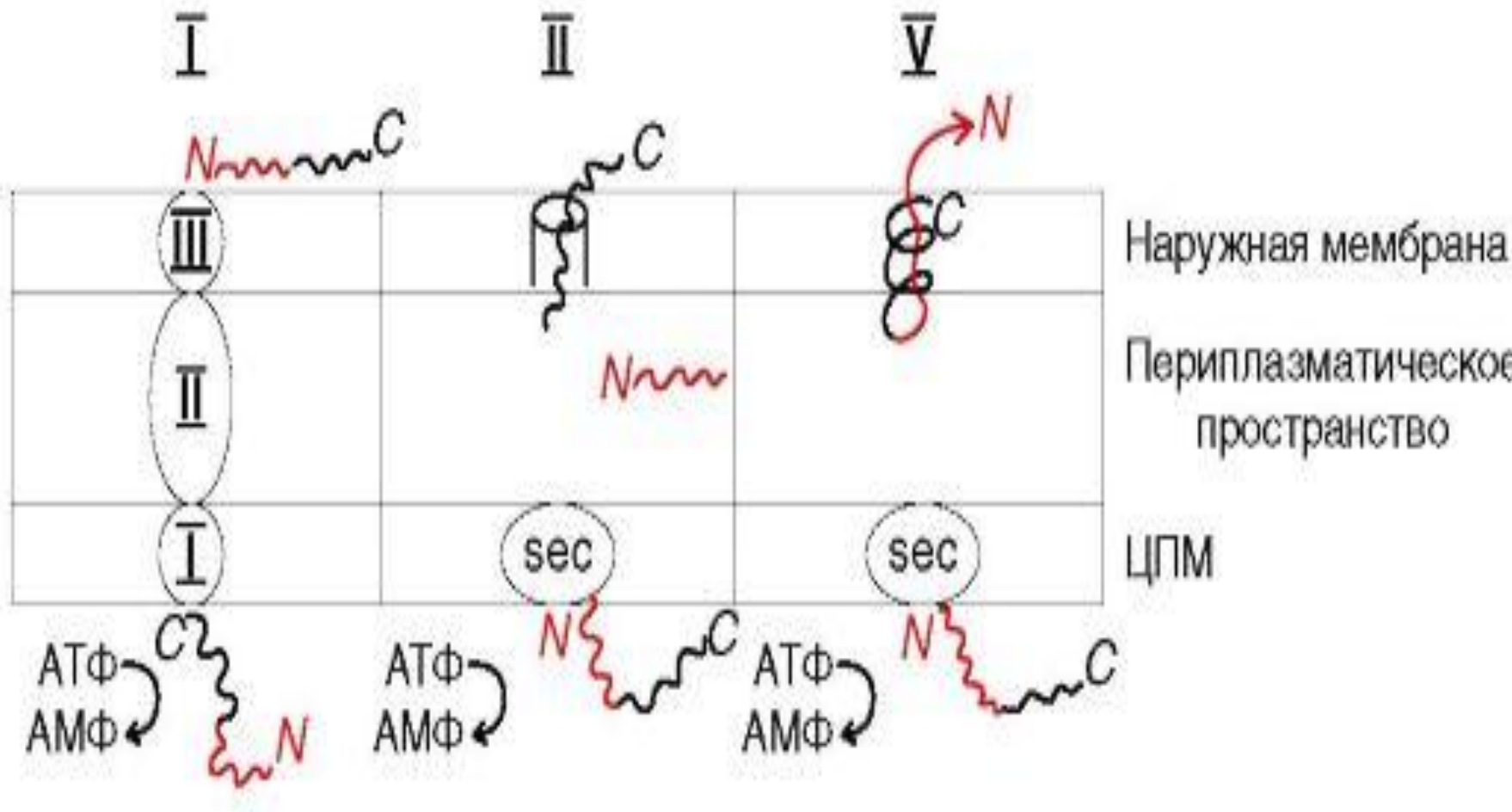
- ▣ *IgA протеаза* – расщепляет IgA, инактивируя действие антитела
- ▣ *Коллагеназа* – фермент, расщепляющий коллаген мышечных волокон
- ▣ *Лецитиназа C* – фермент, разрушающий цитоплазматические мембраны клеток, действуя на лецитин клеточных мембран.

Движущие силы инфекционного процесса

Факторы патогенности

- Процесс инвазии у некоторых грамотрицательных бактерий обеспечивается **III типом секреторной системы (ТТСС)**.
- **III типа секреторная система (ТТСС)** является структурой бактериальной клетки, которая дает возможность грамотрицательным бактериям инъецировать эффекторные бактериальные белки непосредственно в цитоплазму клетки-хозяина. ТТСС имеется у *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *P.aeruginosa*, *Chlamydia*, некоторых патогенных *E.coli*.

Секреторные системы

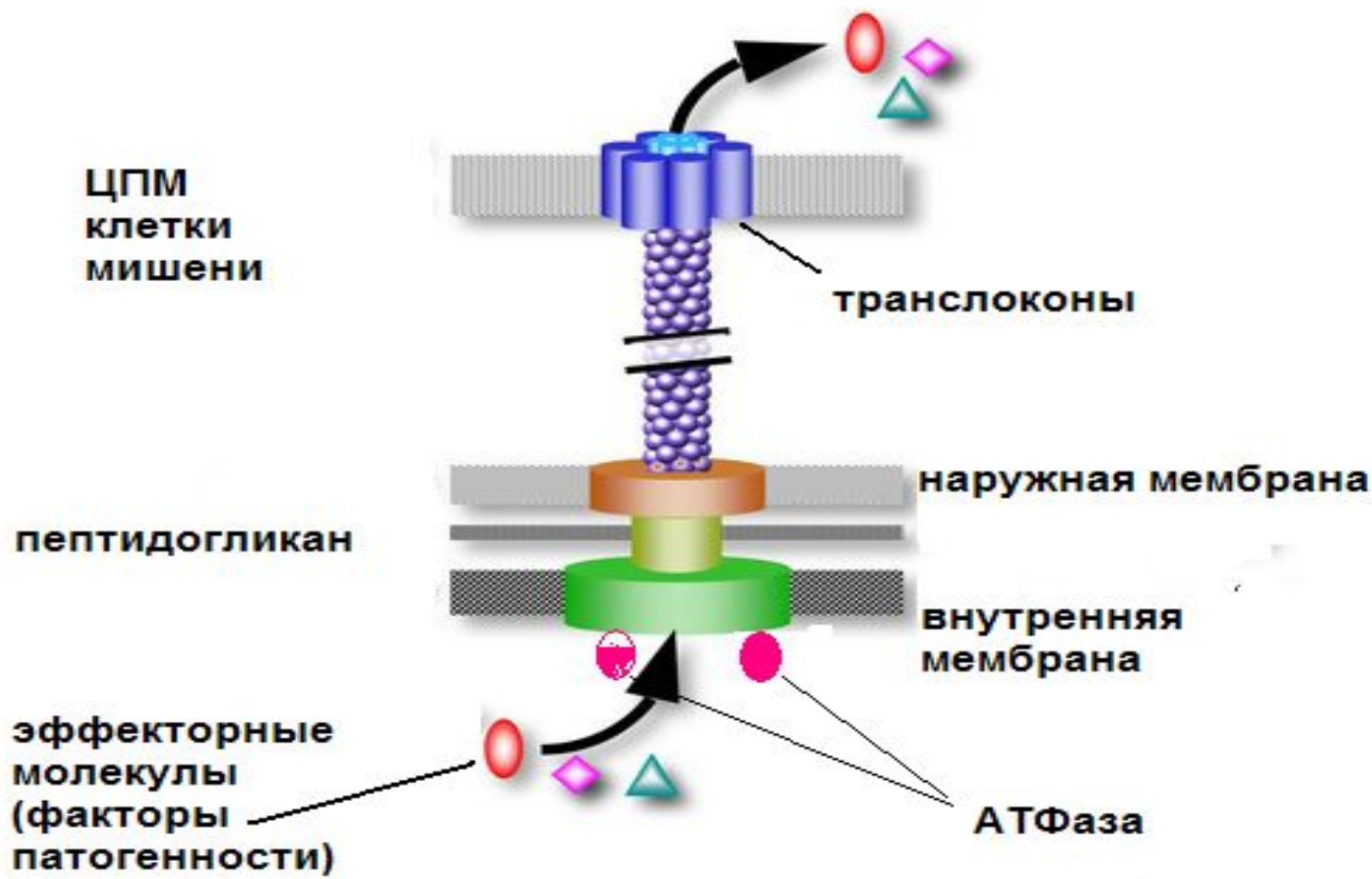


ТТСС

- Секреторная система третьего типа (ТТСС) представляет шприцеподобную структуру состоящую из 20 различных белков, которые можно разделить на 3 группы:
- **1. Структурные белки**, образующие непрерывную трубку вдоль внутренней и внешней мембраны, включая пептидогликановый слой. Трубка заканчивается иглоподобной структурой, отходящей от бактериальной поверхности. кольца , связанного с внешней мембраной , отходит иглоподобная структура. .

ТТСС

- **2. Белки транслокационного** комплекса, обеспечивающие транслокацию эффекторных молекул в цитоплазму клеток хозяина. Они формируют поры в мембране клетки-хозяина, создавая канал для доставки эффекторных молекул.
- **3. Эффекторные белки**, - это факторы вирулентности, которые непосредственно оказывают изменения в клетке-хозяина.



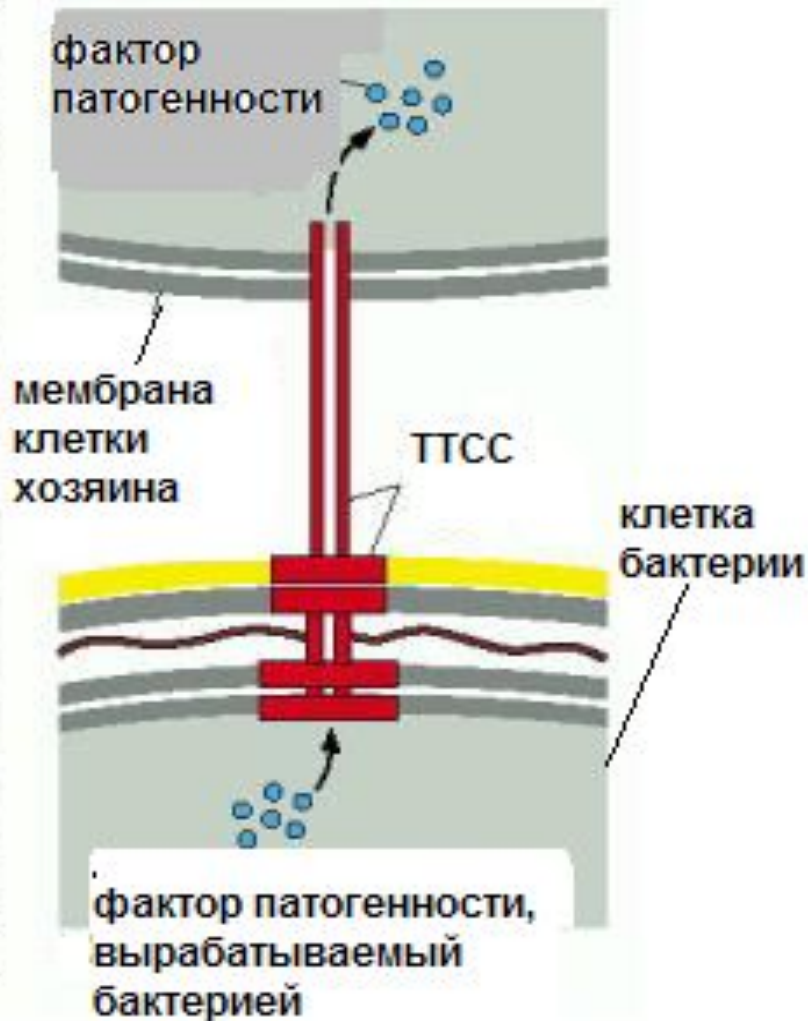
ТТСС

- **Эффекторные белки** вызывает реорганизацию цитоскелета клетки-хозяина, что способствует проникновению бактерии в клетку-хозяина,
- а также вызывают различные нарушения функций клеток хозяина, приводящие в конечном итоге к возникновению патологического процесса



(A)

50 nm



Антифагоцитарные факторы

- **1. Ингибиция хемотаксиса** - возбудитель коклюша продуцирует внеклеточную аденилатциклазу, ингибирующую хемотаксис, позволяя бактерии избежать захвата фагоцитами
- **2. Препятствие связывания микроба с фагоцитом.** Капсулы (*S.pneumoniae*, *N.meningitidis*), поверхностные белки: А белок у *S.aureus*, М-протеин у *S.pyogenes* создают поверхностный барьер,
- **3. Инактивация высокореактивных кислородных радикалов при фагоцитозе** - ферменты супероксиддисмутаза и каталаза
(*Y.pestis*, *L.pneumophila*, *S.Typhi*),
- **4. блокировка процесса переваривания микроба фагоцитом- корд-фактор** возбудителей туберкулеза предотвращает образование фаголизосомы.

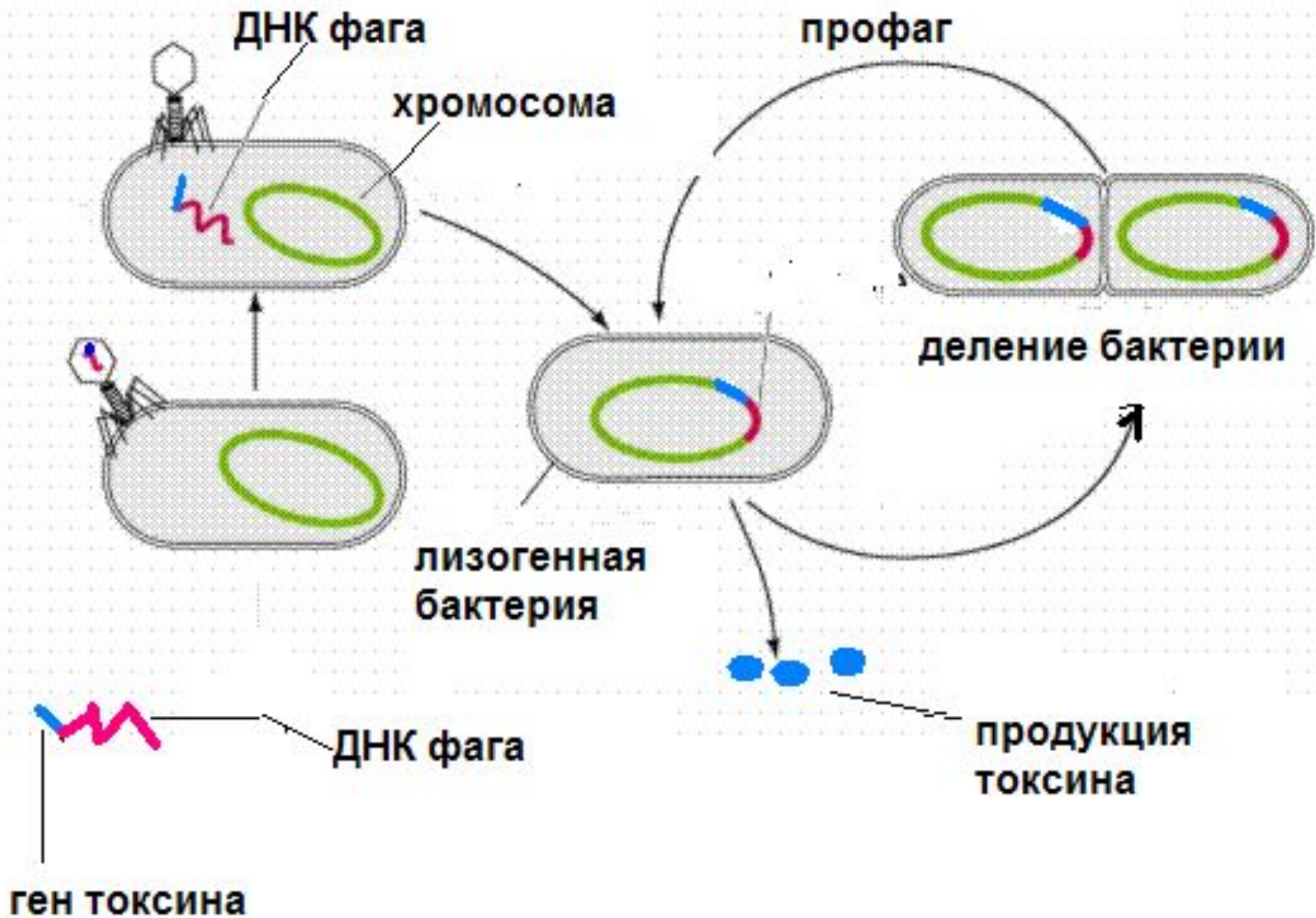
Сравнительная характеристика токсинов бактерий

Экзотоксины

Эндотоксин ЛПС Гр «-» бактерий

- | | |
|--|--|
| 1. Выделяются микробом в среду | Освобождаются при разрушении бактерий |
| 2. Белки | Глюцидолипидно-протеиновый комплекс |
| 3. Термолабильны (60-80 ⁰ -10') | Термостабильны (120 ⁰ -30') |
| 4. Высокотоксичны | Слабо токсичны |
| 5. Обладают специфичностью действия | Специфичностью действия не обладают |

Экзотоксины	Эндотоксин ЛПС Гр «-» бактерий
6. Активные антигены, высоко иммуногены, индуцируют образование антитоксических нейтрализующих антител	Слабые антигены
7. При обработке 0,3-0,4% формалином в течение 30 дней, при +40 ⁰ переходят в анатоксин	В анатоксин не переходят
8. Образуют как Гр. «+» бактерии, так и Гр «-» бактерии	Образуют Гр. «-» бактерии
9. Синтез опосредован конвертирующими бактериофагами	Синтез детерминирован хромосомой



МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

ЭКЗОТОКСИНОВ

- ▣ **Мембранотоксины** , повреждают ЦПМ клеток организма, способствуя лизису клеток (гемолизины)
- ▣ **Функциональные блокаторы** вмешиваются в метаболические пути клеток. (холерный энтеротоксин активировывает аденилатциклазу в эпителиоцитах слизистой оболочки тонкой кишки, что приводит к повышению проницаемости стенки кишечника и развитию диарейного синдрома.; нейротоксины возбудителей столбняка и ботулизма блокируют передачу нервных импульсов в клетках спинного и головного мозга.)

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ЭКЗОТОКСИНОВ

- ▣ *Цитотоксины*, блокируют биосинтез белка в клетке (дифтерийный токсин), приводя к воспалению, некрозу клеток и тканей
- ▣ *Эритрогенный (пирогенный)* токсин стрептококка, являясь суперантигеном, активирует выброс медиаторов с цитотоксическими свойствами – интерлейкинов, факторов некроза опухоли, γ -интерферона, что приводит к появлению скарлатинозной сыпи в результате повреждения кожи.

Генетика вирулентности

- Экспрессия факторов патогенности связана с наличием в геноме патогенных бактерий участков ДНК, которые отличаются от основного генома составом Г-Ц пар нуклеотидных оснований.
- Эти участки ответственны за синтез факторов патогенности, которые обеспечивают развитие патологического процесса в организме хозяина, поэтому были названы **«островами патогенности» (ОП)**.
- Большинство «островов патогенности» локализовано на **хромосоме бактерий** (*Salmonella*), но также они могут находиться **в составе плазмид** (*Shigella*) и **фаговых ДНК** (*V.cholerae* O1, O139).

Генетика вирулентности

- Экспрессия факторов вирулентности тесно связана с различными сигналами окружающей среды, в том числе с температурой, концентрацией ионов, осмоляльностью, уровнем железа, рН, уровнем кислорода и рядом других.
- Поэтому на каждом шаге инфекционного цикла (в процессе достижения бактериями своих биологических задач) в ответ на калейдоскоп защитных ответов хозяина происходит динамическое включение и выключение различных генов

« *Quorum sensing* »

- Следует учитывать , что популяция бактерий будь то в окружающей среде или в организме хозяина, представляет собой не совокупность отдельных клеток, а сообщество, живущее по «социальным» законам, члены которого общаются между собой посредством понятного им языка. В настоящее время сало известно явление, получившее название «*quorum sensing*», или чувство кворума.

« *Quorum sensing* »

- « *Quorum sensing* » - это межклеточный механизм бактериального общения, предназначенный для контроля экспрессии генов в зависимости от плотности бактериальной популяции.
- По типу «quorum sensing», регулируется широкий ряд физиологических процессов, включая синтез детерминант вирулентности.

« *Quorum sensing* »

- Патогенным бактериям, которые вызывают развитие заболевания, необходимо достичь критической плотности для эффективного распространения и заселения соответствующих ниш в организме хозяина. Патогенные бактерии чувствуют необходимость экспрессии детерминант вирулентности при достижении определенной концентрации

- Формы, течение и исход инфекционного процесса зависят как вирулентности штамма патогенного микроорганизма, так и состояния естественной резистентности и иммунитета организма хозяина, где регулирующую функцию выполняют факторы внешней среды.
- Факторы внешней среды (температура, питание, солнечная активность, социальные факторы) существенно влияют на развитие, течение и исход инфекционного процесса.

Определение пирогенности

- Для обнаружения эндотоксина используют ЛАЛ-тест (Limulus Amebocyte Lysate) . В основе этого теста лежит способность лизата амебоцитов (клеток крови) мечехвоста вида *Limulus polyphemus* специфически реагировать с эндотоксинами грамотрицательных бактерий.

Определение пирогенности

- В результате реакции эндотоксина и лизата происходит помутнение реакционной смеси или образование твердого геля, что и служит индикатором присутствия эндотоксина.

Определение пирогенности

- Природа реакции заключается в последовательной активации эндотоксином каскада ферментов (сериновых протеаз, находящихся в лизате амебоцитов), в результате чего происходит ферментативное разрушение растворимого белка-коагулогена и превращение его в нерастворимый коагулин-гель.

Определение пирогенности

- При этом в реакционной смеси происходит вначале помутнение, а затем образуется плотный гель.
- Для обнаружения эндотоксина исследуемые материалы смешивают ЛАЛ-реактивом, проводят инкубацию при 37 °С в течение 60 мин, оценивая происходящие изменения.

Определение пирогенности

- Для обнаружения эндотоксина исследуемые материалы смешивают ЛАЛ-реактивом, проводят инкубацию при 37 °С в течение 60 мин, оценивая происходящие изменения.
- Метод широко используют при проверке растворов парентерального применения на пирогенность.