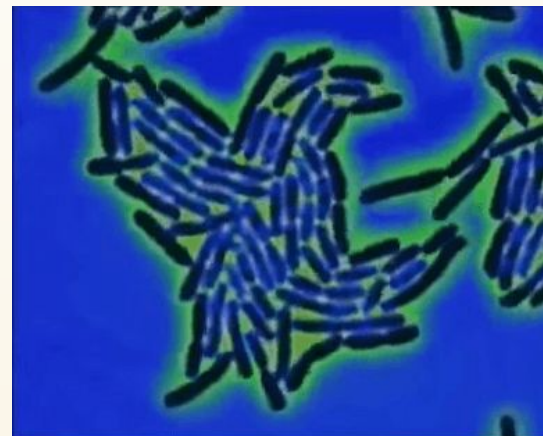
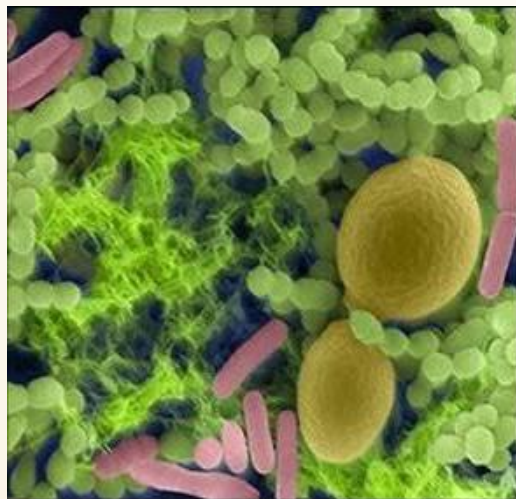


Патогенность И вирулентность микробов



Зав. кафедрой микробиологии и вирусологии ИвГМА,
профессор, д.б.н. Кузнецов О.Ю. 2018

ИНФЕКЦИЯ (лат. *Infectio* – заражение)
проникновение микроорганизма в макроорганизм и
его размножение в нем, в результате чего возникает
инфекционный процесс.

Исторически слово «инфекция» впервые было введено для обозначения венерических болезней.

УЧЕНИЕ ОБ ИНФЕКЦИИ

В истории развития учения выделяют 3 периода:

Миазматический (еще Гиппократ высказывал предположение о природе заразных болезней «миазмах» мелких невидимых животных).

Контагийный (в 15-16 в. Д. Фракасторо - идея о живом контагии «contagium vivum», который вызывает болезни. Для предохранения от болезни им были рекомендованы изоляция больного, карантин, ношение масок, обработка предметов уксусом).

Микробиологический (связан с именем Луи Пастера и открытиями Р. Коха - триада Коха).



Инфекционный процесс

Это процесс взаимодействия микро – и макроорганизма в определенных условиях внешней среды.

Инфекционный процесс может быть представлен:

- бактерионосительством;
- вакцинным процессом;
- инфекционной болезнью.



Бактерионосительство может быть **здоровое носительство** (при контакте с больным или носителем) и высокой резистентности к патогенным микробам; **острое носительство** при слабой напряженности постинфекционного иммунитета; **хроническое носительство** (*опасно при брюшном тифе, вирусном гепатите В*).

Вакцинный процесс характеризуется ярко выраженной иммунной перестройкой; в зависимости от реактивности организма возможно наличие симптомов (*при вакцинации оспенной вакциной в месте инъекции могут появиться симптомы характерные для натуральной оспы*).

Инфекционная болезнь – это наиболее выраженная форма инфекционного процесса, характеризующаяся:

- **наличием определенного возбудителя;**
- **инкубационного периода;**
- **специфических симптомов;**
- **иммунного ответа;**
- *клиническая картина (симптомы) может быть ярко выражена при стафилококковой инфекции, но может сопровождаться полным отсутствием характерных симптомов (при бруцеллезе);*
- *это крайняя степень проявления ИП, когда образуется патологический очаг и появляется клиническая симптоматика.*

Инфекционная болезнь

Имеет ряд отличий от соматических: **наличие возбудителя, заразность, цикличность течения.**

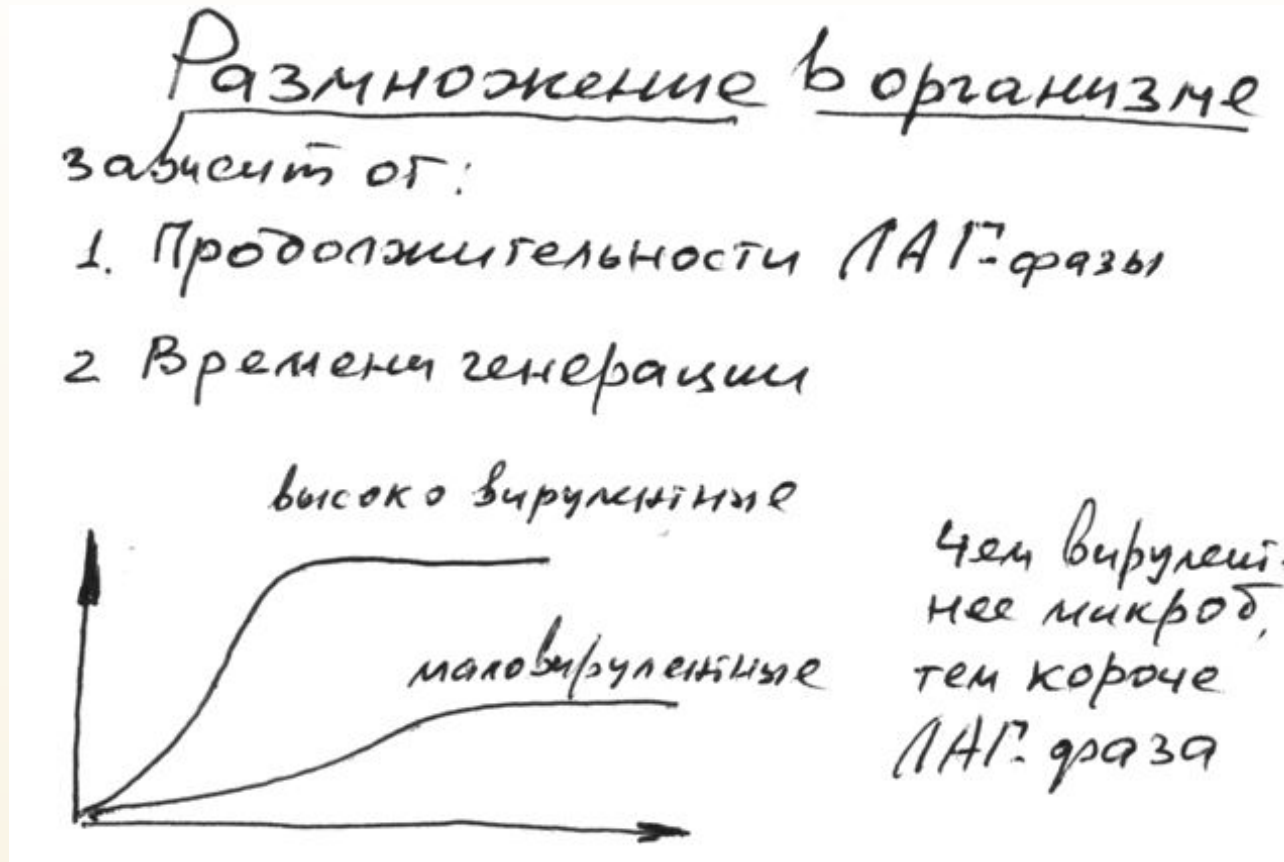


Рисунок из лекции проф. Смирнова С.Г.

Название болезни формируется от названия возбудителя (вида, рода, семейства) с добавлением суффиксов **-оз**, **-ез**, **-аз** – например, риккетсиоз, сальмонеллез и др.



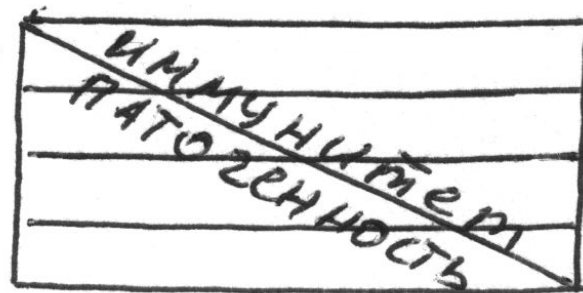
ИНФЕКЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС

Инфекционный процесс

Бессимптомный;
Бактерионосительство
«Вакцинный процесс»

с симптомами:
инфекционная
болезнь

здоровое
носительство
при высокой ре-
зистентности к
патогенным
микробам



← лёгкая форма
← средняя
тяжесть
← тяжёлая
форма

Классификация инфекций

- **Происхождение:** экзогенная и эндогенная.
- **Форма проявления:** острая и хроническая.
- **Тип проявления:** *местный* (в воротах инфекции), *регионарный* (поражение лимфоузлов узлов), *общий* (возбудитель в крови).
- **Течение:** циклическое и ациклическое.
- **Проявления симптомов:**
 - манифестная* (характерный симптомокомплекс),
 - бессимптомная* (без выраженных симптомов), *инаппарантная* (симптомы слабо выражены),
 - абортивная* (с неполным набором симптомов).



Формы инфекции в зависимости от **природы возбудителя:**

- бактериальная,
- вирусная,
- грибковая,
- паразитарная,
- прионная (*по этиологическому принципу*);

от **числа видов возбудителя:** моно- и микст-инфекция (смешанная);

от **источника инфекции:**


- антропонозная (источник человек),
- зоонозная (источник животное),
- сапронозная (источник во внешней среде);

от **повторного проявления:**

- вторичная (заражение новым возбудителем),
- реинфекция (заражение тем же возбудителем),
- суперинфекция (тем же возбудителем, до выздоровления),
- рецидив (без заражения).



Стадии инфекционного процесса:

1. **Заражение:** микроб проникает в организм. Если защитные механизмы организма достаточны, то инфекционный процесс может остановиться на этой стадии.
 2. **Инкубационный период:** время от момента проникновения ми/о до появления 1-х специфических симптомов (продолжается от нескольких часов при токсикоинфекции, до нескольких лет – СПИД). Характеризуется наличием общих симптомов (недомогание, снижение работоспособности).
 3. **Продромальный период:** период предшественников, когда появляются специфические симптомы, которые могут при этом быстро пропадать (например, пятна Филатова-Бельского при кори).
 4. **Период разгара болезни:** появление специфической симптоматики (высыпание на коже при тифах, параличи при полиомиелите, пленчатые налеты в зеве при дифтерии).
 5. **Исход болезни:** выздоровление, переход в хроническую форму или бактерионосительство, смертельный исход.
- 

Микробиологическая и иммунологическая характеристика периодов инфекционной болезни

- **Инкубационный** – **адгезия** микроорганизмов на чувствительных клетках, возбудитель в окружающую среду не выделяется, антитела не обнаруживаются.
- **Продромальный** – **колонизация** чувствительных клеток, возбудитель в окружающую среду не выделяется, антитела не обнаруживаются.
- **Разгар болезни** – **интенсивное размножение** возбудителя и выделение в окружающую среду (больной заразен), обнаруживаются антитела Ig M, затем Ig G и Ig A.
- **Реконвалесценция** – **прекращение размножения и гибель** возбудителя, прекращение его выделения в окружающую среду, нарастание титра антител Ig G и Ig A, титр антител достигает максимума. *Возбудитель при многих заболеваниях выделяется в большом количестве.*



Инфекционное заболевание возникает не при каждом попадании патогенного микроба в организм человека

Требуются определенные **условия для реализации ИП:**

- **достаточная доза микроорганизмов (инфицирующая доза возбудителя** – мин. количество микробных клеток, способных вызывать ИП). Чума – несколько бактериальных клеток, дизентерия – десятки, для некоторых возбудителей – тысячи и сотни тысяч;
- **естественный путь проникновения – входные ворота инфекции** различные для раневых, респираторных, кишечных, урогенитальных инфекций с различными механизмами заражения (кожа, дыхательные пути, ЖКТ, мочеполовая система);
- **характеристики возбудителя**, его болезнетворные свойства, способность преодолевать защитные механизмы хозяина;
- **состояние организма хозяина** (наследственность – гетерогенность человеческой популяции по восприимчивости к инфекции, пол, возраст, состояние иммунной, нервной и эндокринной систем, образ жизни, природные и социальные условия жизни и др.).

Пути передачи инфекции

Различают горизонтальный, вертикальный и искусственный пути передачи.



К горизонтальным относятся:

- *воздушно-капельный*. При кашле, разговоре, чихании и т. д. (грипп, корь, краснуха, дифтерия и др.);
- *фекально-оральный*. Плохо вымытые овощи, мясо, молочные продукты и т. д. (дизентерия, сальмонеллез, гепатит А, холера и др.);
- *контактно-бытовой*. При непосредственном контакте с больным или с его выделениями (грипп, скарлатина, дизентерия, брюшной тиф, и др.);
- *трансмиссивный*. От источника инфекции (больной человек или животное) передается посредством переносчиков: вши, блохи, крысы, клещи, комары и др. (сыпной тиф, чума, клещевой энцефалит, малярия);
- *половой*. Венерические болезни: сифилис, гонорея, трихомониаз, СПИД.

Вертикальный путь: от матери к плоду и от матери к новорожденному при родах.

Искусственный (рукотворный, искусственный) путь: при медицинских обследованиях, операциях, инъекциях и т. д. (вирусные гепатиты В, С, Д; СПИД и др.).

Непрямой контакт



Пища и вода могут быть зараженными



Патогенность – болезнетворность («рождающий болезнь»).

- Это **способность вызывать заболевание**;
- Признак, информация о котором закреплена в геноме и **передается по наследству**;
- **Видовой признак**, присущий всем бактериям данного вида;
- **Качественный стойкий признак**, по которому микроорганизмы делятся на облигатных, факультативных паразитов и сапрофитов.

Классификация микроорганизмов по признаку патогенности

- **Облигатные паразиты** – существуют только в макроорганизме и вызывают патологический процесс.
- **Факультативные паразиты** – это **УПМ**. Могут жить во внешней среде или в макроорганизме и вызывать заболевание.
- **Случайные паразиты** – это сапрофиты, вызывают патологический процесс в исключительных случаях, когда резко снижен иммунитет (некоторые грибы, простейшие, нетипичные микобактерии, актиномицеты).

Классификация ми/о по степени опасности для человека

- **Возбудитель чумы.**
- **Возбудители холеры**, сибирской язвы, бруцеллеза и др. ООИ.
- **Возбудители туберкулеза**, дифтерии, брюшного тифа и др. классических инфекций.
- **УПМ** - стафилококки, клостридии, протей и др. – возбудители ВБИ.

Патогенные и УП микроорганизмы

обладают **патогенностью**, т.е. потенциальной, генетически обусловленной способностью **проникать в макроорганизм и размножаться в нем.**

Фенотипическое проявление патогенности

- **это вирулентность** (от лат. *virulentus* – ядовитый);
- **мера патогенности**;
- **количественный признак**, складывается из:
 - **агрессивности**,
 - **ТОКСИЧНОСТИ**
 - **ТОКСИГЕННОСТИ**

Чтобы вызвать инфекционную болезнь, патогенный ми/о должен обладать вирулентностью, т.е. способностью не только проникать в организм, размножаться в нем, но и подавлять его защитные механизмы.

Агрессивность – способность ми/о проникать в организм, распространяться, размножаться, подавлять защитные механизмы.

Инфекционность – способность заражать.

Инвазивность – способность проникать (простейшие, гельминты).

Вирулентность



Признак штаммовый:

- это фенотипическое проявление патогенного генотипа;
- **количественный признак**, измеряется дозой ми/о вызывающих определенный биологический эффект;
- **лабильный признак**, изменяющийся как в сторону повышения, так и снижения как *in vitro*, так и *in vivo*.

При максимальном снижении вирулентности патогенные микроорганизмы могут стать авирулентными, но вирулентные - всегда патогенны.



Экспериментальное внутрибрюшинное заражение белой мыши

Вирулентность измеряют:



- минимальной летальной дозой **DLM** (*dosis letalis minima* — минимальное количество возбудителя или его токсина, вызывающее гибель 95% взятых в опыт лабораторных животных)

- чаще всего в **LD₅₀** — это минимальное количество возбудителя или его токсина, вызывающее гибель 50% экспериментальных животных.

DCL (*DOSIS CERTAE LETALIS*) –
АБСОЛЮТНАЯ ЛЕТАЛЬНАЯ ДОЗА.

**100% подопытных экспериментальных животных
погибают**



Вирулентность

Реализуется через ряд последовательных процессов взаимодействия микробных клеток с клетками и тканями макроорганизма: это –

- **адгезия** – способность прикрепляться к клеткам,
- **колонизация** – способность размножаться на их поверхности,
- **инвазия** – способность проникать в клетки и подлежащие ткани,
- **способность образовывать** биологически активные продукты, в том числе **токсины**.

Пусковым моментом ИП являются адгезия и колонизация

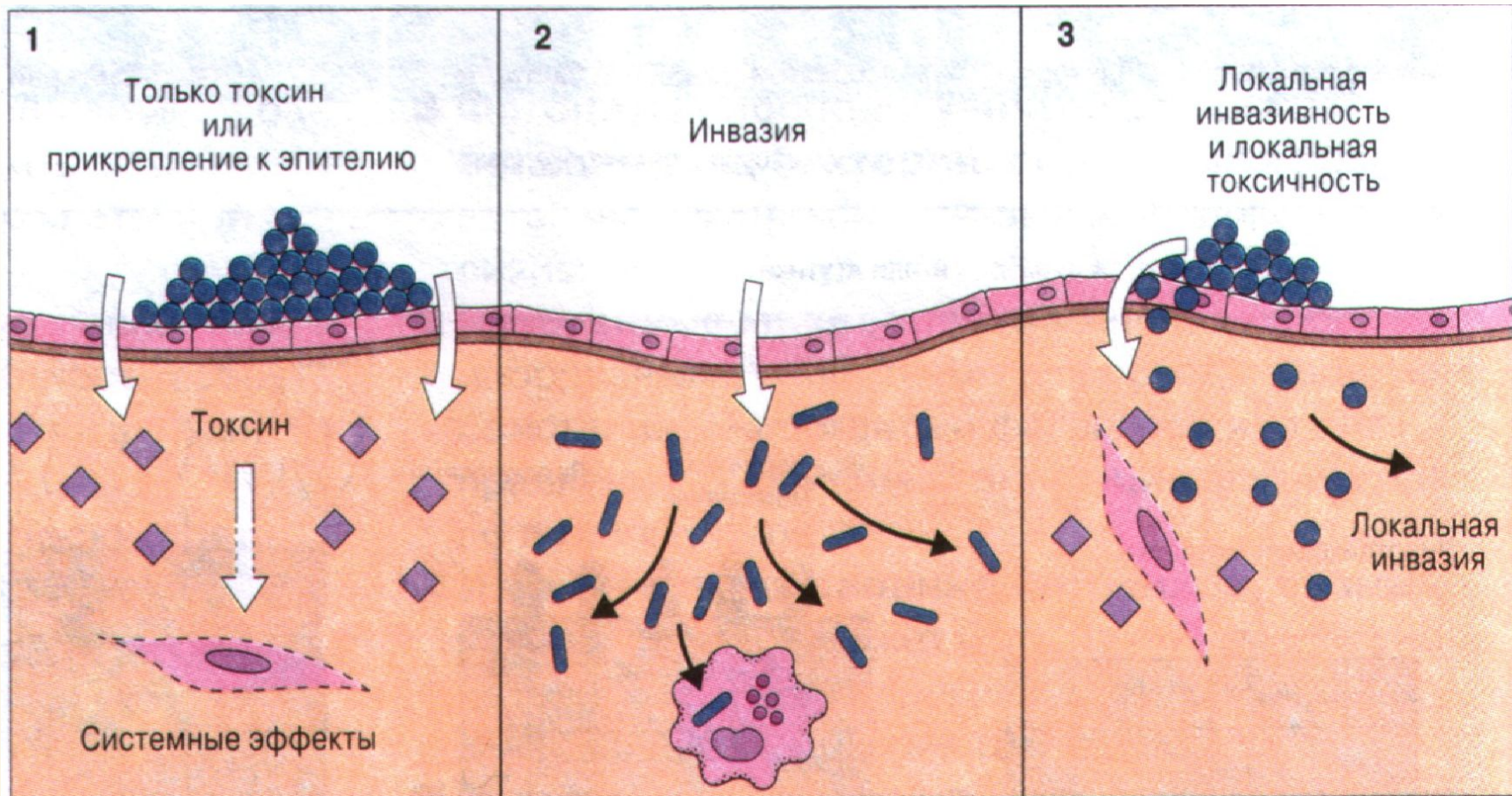
Без адгезии к рецепторам чувствительных клеток микроорганизмы не размножаются и выводятся из макроорганизма.

Механизмы адгезии включают:

- **наличие фимбрий,**
- **гидрофильность** (лиганд-рецепторное взаимодействие бактерии и клетки хозяина),
- **наличие капсулы и слизистые компоненты оболочки клетки** (протеин А стафилококка, протеин М стрептококка).



МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕННОСТИ БАКТЕРИЙ



Адгезины:

- у **ГР-** бактерий – это фимбрии (пили 1 или общего типа) и белки наружной мембраны;
- у **ГР+** бактерий – это белки и тейхоевые кислоты клеточной стенки;
- у **микоплазм** – макромолекулы, входящие в состав выростов плазматической мембраны;
- у **вирусов** – гемагглютинины.

Способность прикрепляться к эпителиальным клеткам слизистой ВДП, кишечника, коже в некоторых случаях является определяющим признаком, например, *вирусы*, бактерии кишечной группы (холерный вибрион, сальмонеллы) – если утрачивают адгезивность теряют и способность вызывать патологический процесс.

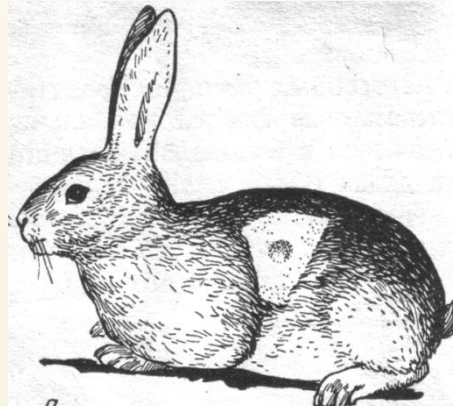
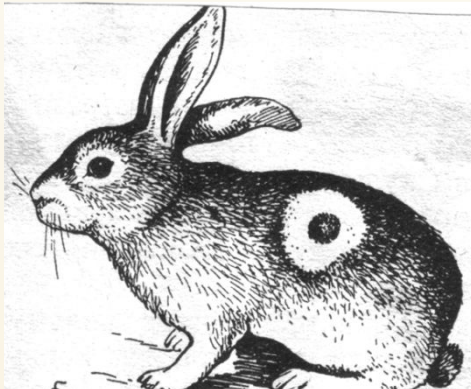
КАПСУЛА полисахаридная (у менингококка) или **белковая** (у пневмококка); выполняет *следующие функции*:

- закрывает антигенные структуры бактерии, делая ее невидимой для фагоцитов, комплемента;
- в случае фагоцитирования слизистый слой или капсула отделяются от клетки и происходит захватывание фагоцитом их, а не бактерии;
- если фагоцит захватывает саму клетку, не происходит ее переваривание, т. к. лизосомы фагоцита не способны разрушить структуры капсул.

Для реализации колонизации и инвазии

бактерии выделяют **ферменты агрессии и защиты**:

- **нейраминидаза** (сиалидаза) – расщепляет нейраминовую (сиаловую) кислоту, повышая проницаемость различных тканей, помогает ми/о проникнуть через толстый слизистый слой в клетку эукариота;
- **гиалуронидаза** – облегчает проникновение микроорганизмам вглубь тканей – гидролизует гиалуроновую кислоту – основное межклеточное вещество соединительной ткани;
- **фибринолизин** (стрептокиназа) – протеолитический фермент, растворяет сгусток фибрина, образующийся при воспалении и препятствующий проникновению микроорганизмам вглубь тканей и органов, тем самым облегчает инвазию ми/о;
- **плазмокоагулаза** – вызывает образование фибриновых барьеров вокруг микробов, препятствует фагоцитозу и действию комплемента.



Определение наличия гиалуронидазы и дермонекротическая проба



Определение наличия плазмокоагулазы




- Плазмокоагулазная проба:
 - в пробирку с цитратной плазмой вносят культуру *Staphylococcus aureus*,
 - после инкубации в термостате плазма свернулась
 - в контрольной пробирке она осталась жидкой.

Плазмокоагулаза

- вызывает свертывание плазмы in vitro и in vivo в капиллярах, артериолах, венулах;
- образует пленку фибрина на поверхности бактерии, делая её невидимой для иммунной системы хозяина!
- препятствует перевариванию бактерий внутри фагоцита – **явление незавершенного фагоцитоза!**
- вызывает образование тромбов в сосудах МЦР формируя очаг, в который не проникают антитела, комплемент, лейкоциты;
- создается участок ткани с резко сниженным метаболизмом.

Определение наличия гиалуронидазы

1.  тушь на месте
нет гиалуронидазы

2.  тушь + гиалуронидаза
– огромное пятно

Количественное определение

Бактерии (гиалуронидаза) → Уксусная кислота
Гиалуроновая к-та из пупочных канатиков



На 15 минут в термостат


Уксусная к-та + гиалуроновая к-та
Муциновый сгусток
(нет гиалуронидазы)




Сгустка нет → гиалуронидаза есть.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ НАЛИЧИЯ ГИАЛУРОНИДАЗЫ

Определение наличия гиалуронидазы

1.  тушь на месте
нет гиалуронидазы

2.  тушь + гиалуронидаза - огромная пятно

Количественное определение

Уксусная К-ТА

Бактерии (гиалуронидаза)

гиалуроновая К-ТА из опухолевых канальцев

На 15 мин в термостат

Уксусная К-ТА + гиалуроновая К-ТА

муциновый сгусток

(нет гиалуронидазы)

сгустка нет → гиалуронидаза есть.

Для подавления иммунитета микроорганизмы продуцируют:

- **протеазы** – разрушают антитела;
- **лецитиназу** – разрушает лецитин клеточных мембран;
- **антифагин** – липополисахарид, оказывает токсическое действие на фагоциты.

Протеазы, липазы, сахаролитические ферменты осуществляют расщепление ткани в месте локализации возбудителя.

Существенным фактором инвазивности является **подвижность бактерий**, обуславливающая проникновение микробов в клетки и в межклеточные пространства.



К агрессивности микроорганизмов относится способность удерживаться в местах проникновения – колонизационная резистентность в тканях.

- **Агрессины вызывают отрицательный хемотаксис** (фагоциты покидают место проникновения мко);
- **Колициногенность** – способность микроорганизмов выделять вещества бактериоцины, которые подавляют бактерий – антагонистов, представителей нормофлоры.

Например: тяжелее протекает дизентерия, вызванная шигеллами, которые выделяют колицины (25% шигелл Флекснера выделяют колицины. Без колицинов они менее опасны, чем шигеллы дизентерии, а с колицинами – могут вызывать смертельный исход дизентерии у детей).



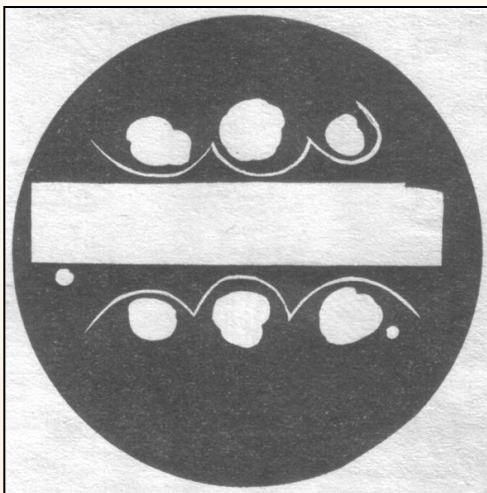
Еще 2 механизма вирулентности:

- **Токсичность** – ядовитость анатомических структур клетки, т.е. **наличие эндотоксина**, выделяющегося при разрушении микроорганизма.

Эндотоксин – комплекс ЛПС с белком, расположенный в цитоплазме, ЦПМ и оболочке (часть липидов и полисахаридов - на поверхности клетки).

- **Токсигенность** – способность микроорганизмов вырабатывать токсин и выделять его в окружающую среду, т.е. **наличие экзотоксина**.

Экзотоксин – белок из 2-х цепочек: **рецепторной** (белок-переносчик - переносит токсин к рецепторным участкам клетки-мишени и адсорбируется на их поверхности) и **активаторной** (высокоспецифическая часть, ответственная за токсический эффект).



Определение
токсигенности бактерий

Продуценты экзотоксинов:

- среди **Гр+** бактерий: возбудители дифтерии, ботулизма, столбняка, газовой гангрены, некоторые виды стафилококков и стрептококков;
- среди **Гр-** бактерий: холерный вибрион, некоторые виды псевдомонад (*Ps. aeruginosa*) и шигелл (Григорьева-Шига).

Сравнительная характеристика токсинов

Экзотоксины	Эндотоксины
Выделяются микробом в среду	Освобождаются при разрушении бактерий
Это белки	Это ЛПС с белком
Термолабильны, 60-80°C, 10 мин (T+)	Термостабильны, 120 °C, 30 мин (T-)
Продуцируются, как правило, Гр+ бактериями (реже Гр-)	Образуют Гр- бактерии
Высокотоксичны (истинные токсины)	Слаботоксичны
Обладают специфическим действием (Сп+). Органо-, цитотропны	Обладают общетоксическим действием (Сп-)
Имеют латентный период действия (Лп+)	Не имеет латентного периода действия (Лп-)
Активные антигены (И+)	Слабые антигены (И-)
Легко обезвреживаются (0,4% формалином, 40°C, 4 недели)	Трудно обезвреживаются
При спец. обработке переходят в анатоксины (А+)	Не переходят в анатоксин (А-) . Малочувствительны к хим. веществам (Ф-)

ПО МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ НА КЛЕТКИ МАКРООРГАНИЗМА ВЫДЕЛЯЮТ ТОКСИНЫ:

- **мембранотоксины** — гемолизины, лейкоцидины
- **функциональные блокаторы или нейротоксины** (тетаноспазмин, ботулинический токсин), блокирующие передачу нервных импульсов в клетках спинного и головного мозга
- **цитотоксины** - блокирующие синтез белка на субклеточном уровне: *энтеротоксин* золотистых стафилококков, *дермонекротоксины* стрептококков, палочек сибирской язвы, сине-зеленого гноя и возбудителя коклюша



ПО МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ НА КЛЕТКИ МАКРООРГАНИЗМА ВЫДЕЛЯЮТ ТОКСИНЫ

- **энтеротоксины** - термолабильные и термостабильные, активизируют клеточную аденилатциклазу, что приводит к повышению проницаемости стенки тонкой кишки и увеличению выхода жидкости в просвет кишечника – **диарее**, их продуцируют *V. cholerae* (холероген), энтеротоксигенные *E. coli*
- **эксфолиатины** - образуемые некоторыми штаммами *S. aureus*, и **эритрогенины**, продуцируемые *Str. pyogenes* группы А. Влияют на процесс взаимодействия клеток между собой и с межклеточными веществами и полностью определяют клиническую картину инфекции. В первом случае возникает пузырчатка новорожденных, во втором – скарлатина
- **антиэлонгаторы** - препятствуют элонгации (наращиванию) или транслокации, т. е. передвижению и-РНК вдоль рибосомы, и тем самым блокируют синтез белка. К ним относят дифтерийный гистотоксин, токсин синегнойной палочки



Инвазивность и токсигенность

Все факторы вирулентности тесно и неразрывно связаны между собой; но - ...

- **возбудители ООИ:** сибирской язвы, чумы, туляремии, бруцеллеза **обладают очень высокой инвазивностью** и могут быстро проникать даже через неповрежденную кожу в ткани и интенсивно размножаться в них
- **возбудители дифтерии и столбняка,** характеризуются **высокой токсигенностью,** являющейся определяющей в клинической картине, и **очень слабой инвазивностью,** вследствие чего не распространяются в организме

Токсигенность и инвазивность имеют самостоятельный генетический контроль, часто находятся в обратной зависимости (**возбудитель с высокой токсигенностью может обладать низкой инвазивностью и наоборот**).



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

