

УЧЕНИЕ ОБ ИНФЕКЦИИ

**ПАТОГЕННОСТЬ И ВИРУЛЕНТНОСТЬ
МИКРОБОВ**

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 15-16в.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)

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

Инфекционный процесс

это процесс взаимодействия микро — и макроорганизма в определенных условиях среды

ИП может быть представлен:

- инфекционной болезнью
- бактерионосительством
- вакцинным процессом

Инфекционный процесс

это процесс взаимодействия микро – и макроорганизма в определенных условиях среды

- Бессимптомный:
- бактерионосительство
- «вакцинный процесс»
- С симптомами:
- инфекционная болезнь-
- легкая форма
- средней тяжести
- тяжелая форма

Бактерионосительство

- - может быть здоровое носительство (при контакте с больным или носителем) и высокой резистентности к патогенным микробам
- - острое носительство при слабой напряженности постинфекционного иммунитета
- - носительство, когда возбудитель практически не наносит вреда хозяину, но, например, носительство стафилококка 3 фагогруппы работниками пищевой промышленности является опасным в плане контаминации продуктов питания
- - 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)

Инфекционные заболевания имеют ряд отличий от соматических:

- **наличие возбудителя**
- **заразность**
- **цикличность течения**

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

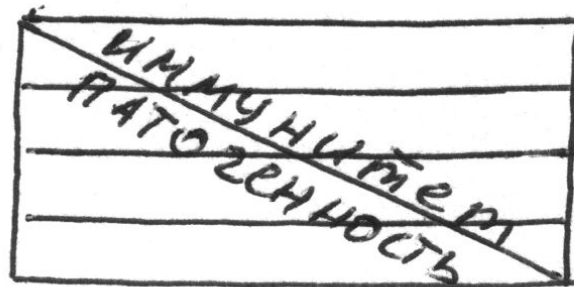
Инфекционный процесс

Инфекционный процесс

Бессимптомный;
бактерионосительство
„Вакуинный процесс“

с симптомами:
инфекционная
болезнь

здоровое
носительство
при высокой ре-
зистентности к
патогенным
микробам



← лёгкая форма
← средняя
← тяжёлая
форма

Инфекционный процесс

Размножение в организме
зависит от:

1. Продолжительности ЛАГ-фазы
2. Времени генерации



Чем вирулентнее микроб,
тем короче
ЛАГ-фаза

Инфекционная болезнь

- Происхождение: экзогенная и эндогенная
- Форма проявления: острая и хроническая
- Тип проявления: местный (в воротах инфекции)
регионарный (поражение л/узлов)
общий (возбудитель в крови)

Течение: циклическое и ациклическое

Проявления: 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
- В зависимости от числа видов возбудителя:
 - моноинфекция и микст-инфекция (смешанная)
- В зависимости от источника инфекции:
 - антропонозная (источник человек)
 - зоонозная (источник животное)
 - сапронозная (источник во внешней среде)
- В зависимости 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 человека. 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 заболевания (продолжается от нескольких часов - токсикоинфекции до нескольких лет – СПИД). Характеризуется наличием общих симптомов (недомогание, снижение работоспособности)
- 3. **Продромальный период:** период предвестников, когда появляются специфические симптомы болезни и могут при этом быстро пропадать (например, пятна Филатова-Бельского при кори)
- 4. **Период разгара болезни**
- 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, обнаруживаются антитела М, затем Ig G и Ig A Ig
- **Реконвалесценция** — прекращение размножения и гибель возбудителя, прекращение 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 — минимальное количество микробных клеток, способных вызывать ИП). Чума - несколько бактериальных клеток, дизентерия - десятки, для некоторых возбудителей - тысячи - 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.)

**По способности вызывать
инфекцию
микроорганизмы делят на три
группы:**

- **1. патогенные** - всегда вызывают инфекцию
(возбудители классических инфекций)
- **2. условно-патогенные** - вызывают инфекцию
при определенных условиях и в 1-ю очередь|при
снижении резистентности макроорганизма
(возбудители оппортунистических инфекций)
- **3. непатогенные** - сапрофиты
(неспособны вызывать инфекцию)

ПАТОГЕННОСТЬ – болезнетворность («рождающий болезнь»)

- **это способность вызывать заболевание,**
- **это признак, информация о котором закреплена в геноме и передается по наследству,**
- **это видовой признак, присущий всем бактериям данного вида,**
- **это 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 — могут жить во внешней среде или в макроорганизме и вызывать заболевание - это УПМ
- случайные паразиты - это сапрофиты, вызывают патологический процесс в исключительных случаях, когда резко снижен иммунитет (некоторые грибы, простейшие, нетипичные микобактерии, актиномицеты)

Классификация микроорганизмов 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, протеи и др. - возбудители оппортунистических инфекций**

Патогенные и условно-патогенные микроорганизмы

обладают патогенностью, т.е. потенциальной,

- генетически обусловленной способностью
- *проникать в макроорганизм и*
- *размножаться в нем*

фенотипическое проявление патогенности — это **вирулентность** - мера патогенности, количественный признак, складывается из: *агрессивности, токсичности и токсигенности*

Вирулентность микроорганизмов

чтобы вызвать инфекционную болезнь, патогенный микроорганизм должен обладать **вирулентностью**, т.е. *способностью не только*

- *проникать в макроорганизм,*
- *размножаться в нем, но и*
- *подавлять его защитные механизмы*

Агрессивность – способность микроорганизма проникать в организм человека, распространяться, размножаться, подавлять его защитные механизмы

Инфекционность – способность заражать

Инвазивность – способность проникать

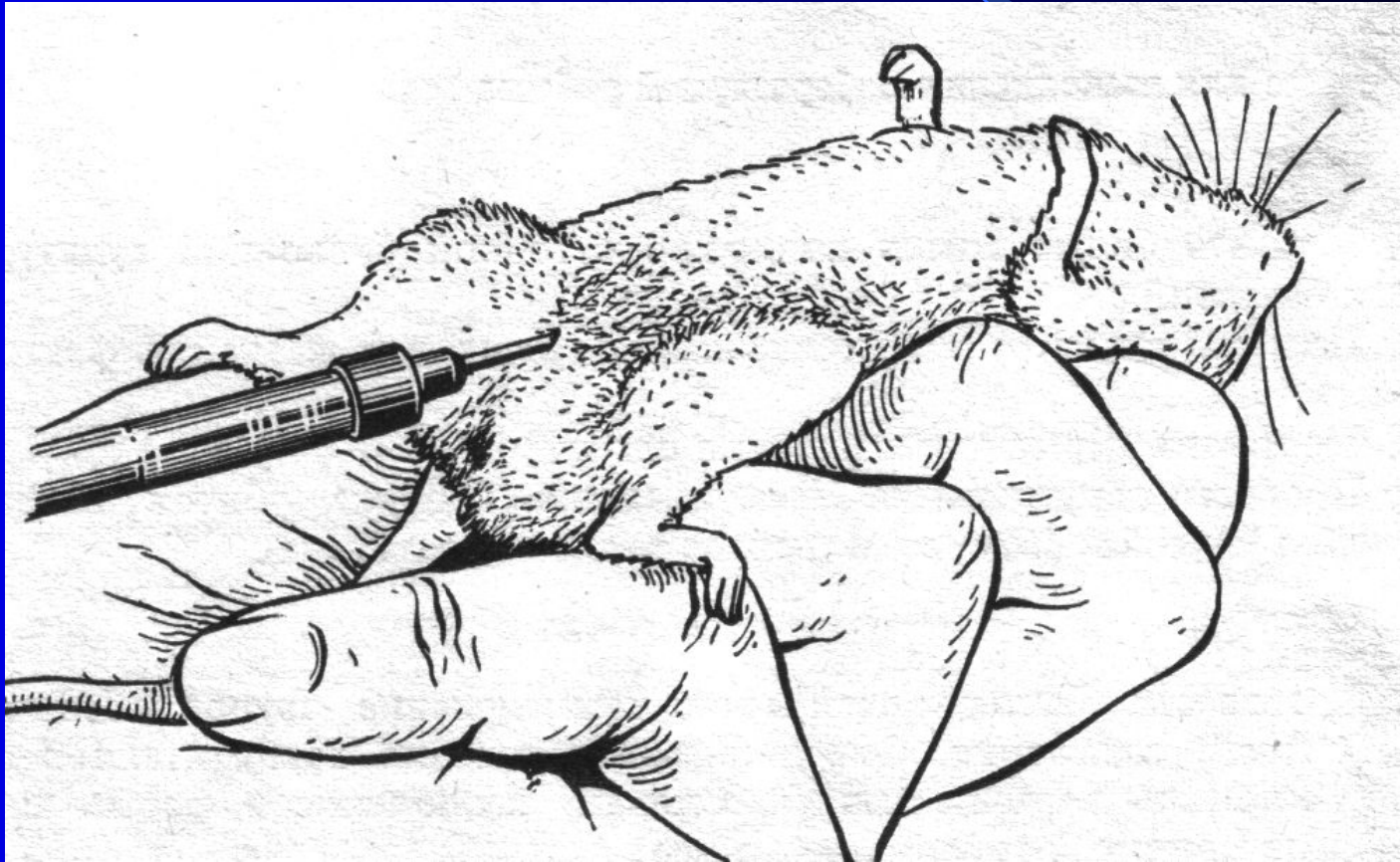
Вирулентность

признак штаммовый,

- это фенотипическое проявление патогенного генотипа
- *это количественный признак*, измеряется дозой ми/о вызывающих определенный биологический эффект
- *это 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 заражение животных (внутрибрюшинное заражение белой мыши)



Вирулентность измеряют:

- Абсолютно летальной дозой **DCCL** (*dosis certae letalis*) -
- - минимальное количество возбудителя, которое вызывает гибель 100% взятых в опыт лабораторных животных



Вирулентность измеряют:

- Минимальной летальной дозой - **DLM** (dosis letalis minima) –
- - минимальное количество возбудителя, вызывающее гибель 95% взятых в опыт лабораторных животных



Вирулентность измеряют:

- чаще всего в LD_{50} -
- это минимальное количество возбудителя, вызывающее гибель 50% опытных лабораторных животных



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, а также
- **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)

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*:

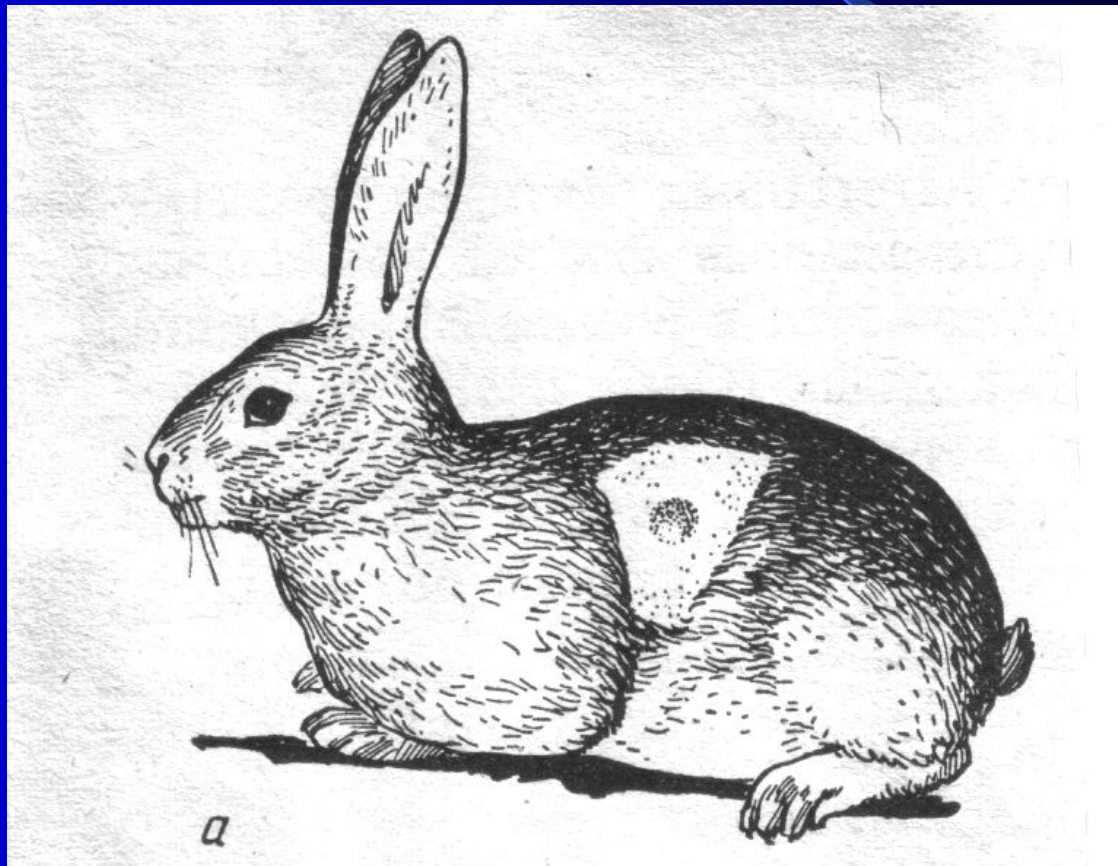
- -закрывает антигенные структуры бактерии, делая ее невидимой для фагоцитов, комплемента
- -в случае фагоцитирования слизистый слой или капсула отделяются от клетки и происходит захватывание фагоцитом именно их, а не бактерии
- - если фагоцит захватывает саму клетку, не происходит ее переваривание,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

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 ми/о вглубь тканей - гидролизует гиалуроновую кислоту - основное межклеточное вещество соединительной ткани
- **фибринолизин** (стрептокиназа) - протеолитический фермент, растворяет сгусток фибрина, образующийся при воспалении и препятствующий проникновению ми/о вглубь тканей и органов, тем самым облегчает инвазию ми/о
- **плазмокоагулаза**, вызывает образование фибриновых барьеров

Дермонекротическая проба



Определение наличия гиалуронидазы

Определение наличия гиалуронидазы

1.  тушь на месте
нет гиалуронидазы

2.  тушь + гиалуронидаза
- огромное пятно

Количественное определение

Бактерии (гиалуронидаза) →
уксусная К-ГА
гиалуроновая К-ГА
из тугоплавких канальцев

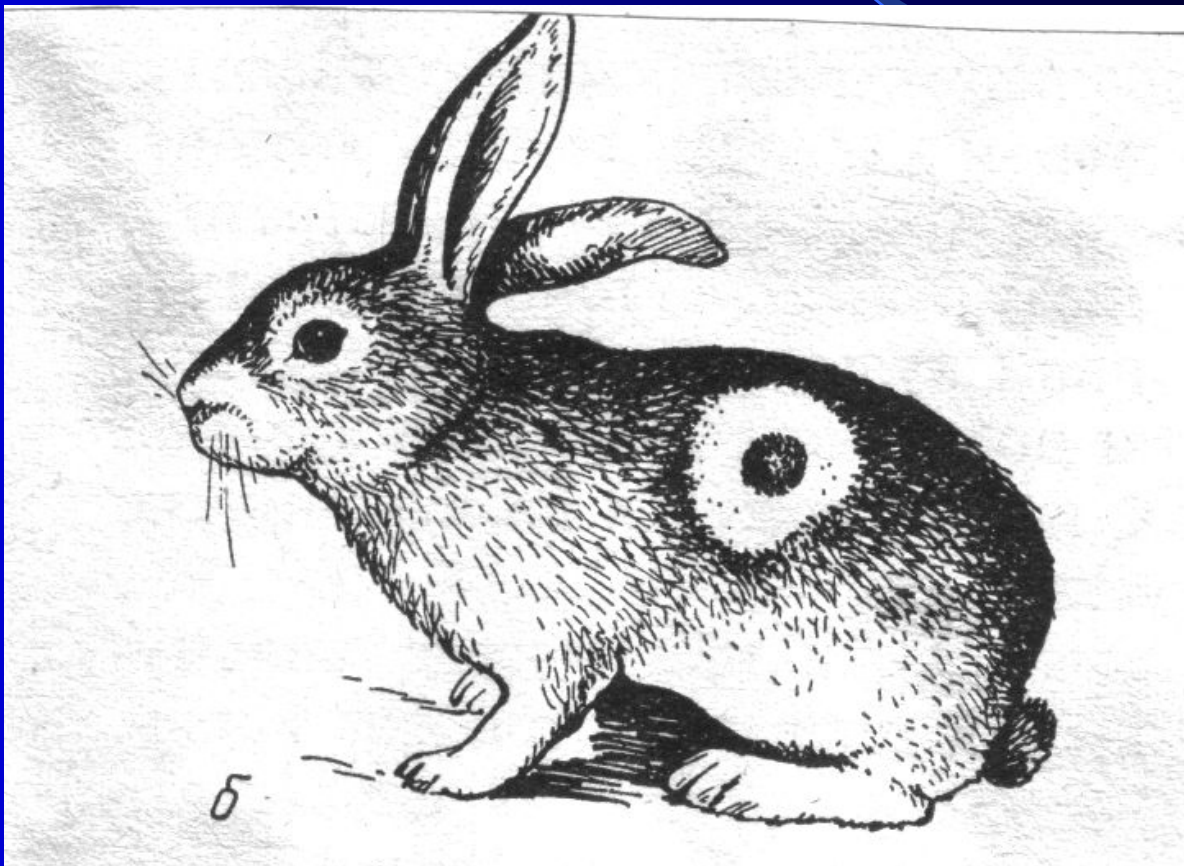


на 15 мин в термостат

уксусная К-ГА + гиалуроновая К-ГА
муциновый сгусток
(нет гиалуронидазы)
сгусток нет → гиалуронидаза есть.



Определение наличия гиалуронидазы



Плазмокоагулаза

- вызывает свертывание плазмы *in vitro* и *in vivo* в капиллярах, артериолах, венах;
- 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 плазмокоагулазы



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

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 относится

способность удерживаться в местах проникновения -
колониционная резистентность в тканях:

- **Агрессины вызывают отрицательный хемотаксис** (фагоциты покидают место проникновения ми/о)
- **Колициногенность** — способность ми/о выделять вещества бактериоцины, которые подавляют бактерий - антагонистов, представителей нормофлоры

Пр.: 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)

вирулентности:

- **Токсичность** —

ядовитость анатомических структур клетки, т.е. **наличие эндотоксина** - выделяющегося только при разрушении ми/о. Это — *комплекс ЛПС с белком*, расположенный в цитоплазме, ЦПМ и оболочке, (часть липидов и полисахаридов - на поверхности клетки)

- **Токсигенность** —

способность ми/о вырабатывать токсин и выделять его в окружающую среду, т.е. **наличие экзотоксина**. Это белок из 2-х цепочек:

рецепторной (белок-переносчик, который переносит токсин к рецепторным участкам клетки-мишени и адсорбируется на их поверхности) и

активаторной (высокоспецифическая часть, ответственная за токсический эффект)

Экзотоксины

-это истинные токсины: дифтерийный, столбнячный, ботулотоксин - являются ведущими факторами развития заболеваний, силу токсинов измеряют в DLM или LD₅₀

- Экзотоксины - это белки,
- термолабильны (Т+)
- продуцируются, как правило, Гр+ бактериями,
- обладают специфическим действием (Сп+)
- имеют латентный период де-я (Лп+)
- являются сильными антигенами (И+)
- при спец. обработке переходят в анатоксины (А+)

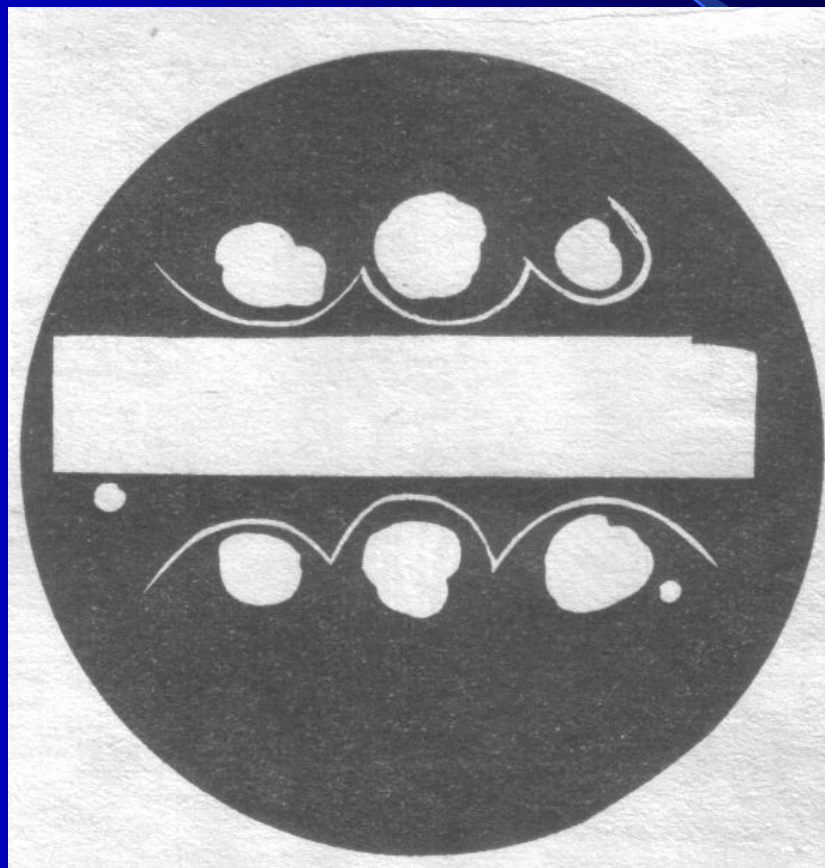
Эндотоксины

- это ЛПС с белком
- термостабильны (Т-)
- продуцируются, как правило, Гр- бактериями
- обладают общетоксическим действием (Сп-)
- не имеет латентного периода деействия (Лп-)
- являются слабыми антигенами (И-)
- не переходят в анатоксин (А-)
- малочувствительны к хим. веществам (Ф-)

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)

Определение токсигенности бактерий



Продукция экзотоксинов

- Способность вырабатывать экзотоксин может приобретаться за счет переноса информации плазмидой или умеренным фагом (например дифтерийная палочка токсигенна только тогда, когда она лизогенна, т. е. когда содержит в своей цитоплазме профаг, несущий информацию о синтезе рецепторной части токсина)
- Гены, содержащиеся в хромосоме и определяющие вирулентность, называются токс-генами (плазмиды — ЭНТ).

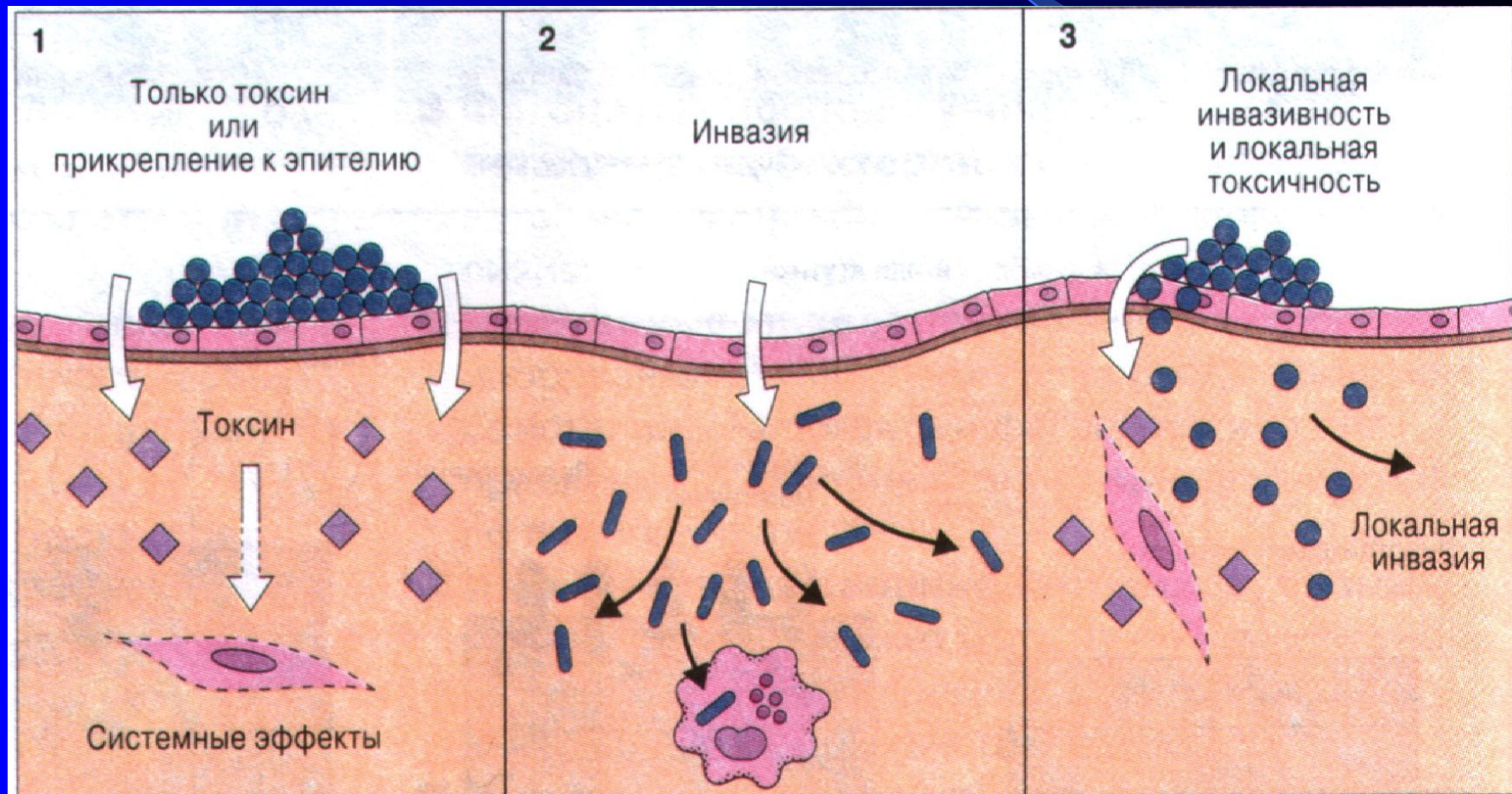
Факторы патогенности контролируются:

- - генами хромосомы
- - генами плазмид
- - генами, привнесенными умеренными фагами

Образование токсинов

- Многие бактерии образуют не один, а несколько белковых токсинов, которые обладают разным действием: нейротоксическим, цитотоксическим, гемолитическим, например, стафилококк, стрептококк.
- Некоторые - могут одновременно образовывать как белковые экзотоксины, так и эндотоксины, например, E.coli, холерный вибрион.

МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕННОСТИ БАКТЕРИЙ



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)

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

Патогенность и паразитизм

Патогенность - способность микроорганизма вызывать заболевание - более широкое понятие, чем паразитизм:

- патогенными свойствами могут обладать не только паразитические виды микробов, но и свободно живущие, в т.ч. возбудители сапронозов (иерсинии, легионеллы и др.)
- естественной средой для последних является почва и растительные организмы, однако они способны перестраивать свой метаболизм в организме теплокровных животных и оказывать патогенное действие

**ЗНАЧЕНИЕ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ ДЛЯ РЕАЛИЗАЦИИ
НАЦИОНАЛЬНОГО ПРОЕКТА «ЗДОРОВЬЕ»**

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

- ❑ Повышение качества медицинского обслуживания населения, разработка стандартов и критериев оценки качества медицинской помощи;
- ❑ **Борьба с инфекционными заболеваниями, обеспечение биологической безопасности страны;**
- ❑ Охрана материнства и детства;
- ❑ Обеспечение лечебных учреждений современной медицинской техникой, диагностическими и лекарственными препаратами.

**Неизвестные
микроорганизмы,
с которыми
столкнулось человечество
в 1972 – 2006 г.г.**

2

—

1

9

8

2

Г

1

9

9

1

11

патогенов

вирус Эбола,
вирус Ханта,
Legionella pneumoniae

13

патогенов

ВИЧ –
возбудитель СПИД
вирус гепатита Е

2
—
2
0
0
1

13
патогенов

Патогенные для
человека
прионы

Вирус птичьего гриппа
типа А (H5N1)

Коронавирус –
возбудитель тяжелого
острого респираторного
синдрома
(*атипичная пневмония*)

Вируса птичьего гриппа
типа А (H7N7)

2
патогена

2002 –
2004 г.г.

Всего за период
1972 - 2006 г.г. (32 года)
выделено и
идентифицировано
39 новых патогенов

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ