

**Министерство здравоохранения Российской Федерации
Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова**

Кафедра микробиологии

УЧЕНИЕ ОБ ИНФЕКЦИИ
(Учебное пособие)

**Москва
2000**

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

Кафедра микробиологии

А. А. Воробьев, А. Ю. Миронов,
Ю.В. Несвижский, Д. Н. Нечаев

УЧЕНИЕ ОБ ИНФЕКЦИИ

(Учебное пособие)

под редакцией

Заслуженного деятеля науки Российской Федерации,
Лауреата Государственной премии СССР,
академика РАМН, профессора

А. А. Воробьева

Москва
2000

Под редакцией

Заслуженного деятеля науки РФ,
Лауреата Государственной премии СССР,
академика РАМН, профессора *А.А. Воробьева*

Авторский коллектив:

А.А. Воробьев, академик РАМН
А.Ю. Миронов, к. м. н., доцент
Ю.В. Несвижский, д. м. н., профессор
Д.Н. Нечаев, к. м. н., доцент

Воробьев А.А., Миронов А.Ю., Несвижский Ю.В., Нечаев Д.Н.
"Учение об инфекции" / Под ред. акад. РАМН Воробьева А.А. -
М.: 2000. - 82 с.

В учебном пособии детально изложены обширные данные по инфекционному процессу, участникам инфекционного процесса, его стадиях и уровнях. Дается представление об инфекционной болезни, факторах защиты и агрессии микробов-возбудителей инфекций, генетическом контроле факторов патогенности, роли макроорганизма, а также социальных и биологических факторов в развитии инфекции.

Учебное пособие рассчитано на студентов всех факультетов.

© *Воробьев А.А., Миронов А.Ю., Несвижский Ю.В., Нечаев Д.Н.*, 2000
© Издание ММА им.И.М.Сеченова, 2000

Введение

Учение об инфекции - это учение о свойствах микробов, позволяющих им существовать в макроорганизме (организме человека, животного и высших растений) и оказывать патогенное (син.: болезнетворное) воздействие на макроорганизм, а также учение о защитно-приспособительных реакциях макроорганизма, возникающих в ответ на проникновение в него и размножения в нем микробов, и препятствующих их болезнетворному воздействию на него. Учение об инфекции играет важную роль, так как позволяет понять, чем микробы, вызывающие инфекционный процесс, отличаются от непатогенных микробов, и в чем разница между восприимчивым к микробам макроорганизмом и невосприимчивым макроорганизмом. Это играет решающую роль в разработке препаратов для лечения и профилактики инфекционных болезней, а также совершенствовании диагностических методов исследования. Знание особенностей развития и течения инфекционного процесса позволяет грамотно управлять им не только на молекулярном, но и на более высоких уровнях.

Термин инфекция (позднее лат. сл. infectio - заражение, от лат. сл. inficere - вносить что-либо вредное, заражать) или синоним инфекционный процесс обозначает совокупность физиологических и патологических восстановительно-приспособительных реакций, возникающих в восприимчивом макроорганизме при определенных условиях окружающей внешней среды в результате его взаимодействия с проникшими и размножающимися в нем патогенными или условно-патогенными бактериями, грибами и вирусами и направленными на поддержание постоянства внутренней среды макроорганизма (гомеостаза). Сходный процесс, но вызванный простейшими, гельминтами и насекомыми - представителями царства Animalia, носит название инвазия (от лат. сл. invasio - нападение, вторжение).

В основе инфекционного процесса лежит феномен паразитизма, то есть такой формы взаимоотношений между двумя организмами разных видов, при которой один из них, называемый паразитом, использует другого, называемого хозяином, в качестве источника питания и как место постоянного или временного обитания, причем оба организма находятся между собой в антагонистических отношениях. В отличие от сапрофитического образа существования,

паразитизм это жизнь в живой среде. Неотъемлемым критерием паразитизма является патогенное (синоним: болезнетворное) воздействие паразита на организм хозяина и ответная, защитная реакция со стороны организма хозяина. Паразитизм – свойство, закрепленное за видом и передающееся по наследству. Все возбудители инфекционных и инвазионных болезней человека, животных и растений относятся к паразитам, т. е. способны к паразитической форме существования в живой системе. Так как жизнь организма хозяина всегда ограничена во времени, у паразитов является обязательным смена среды обитания и характерно наличие двух фаз жизненного цикла: паразитической фазы жизнедеятельности в живом организме и непаразитической фазы существования. При этом под непаразитической формой существования следует понимать в широком смысле этого слова сапрофитический образ жизни, а также отличные от паразитизма формы симбиоза: мутуализм, метабиоз, комменсализм и т. д. характерные для условно – патогенных бактерий. Наибольшее значение имеет та среда обитания, без которой микроб не может существовать как биологический вид. Ее называют главной, специфической средой обитания. Так как термин "паразитизм" это сборное понятие и популяция паразита гетерогенна, то степень выраженности паразитизма микробной популяции определяет, прежде всего, среда обитания, поэтому с популяционно-экологических позиций выделяют три категории паразитов: облигатные, факультативные и случайные.

Облигатные паразиты во всех стадиях популяционного цикла тесно связаны с организмом хозяина. У них есть лишь одна паразитическая фаза существования, они никогда не попадают в окружающую среду, поскольку существование во внешней среде для них в принципе невозможно. Они передаются трансмиссивно, трансплацентарно или контактно-половым путем. Если паразит имеет двух хозяев – теплокровного носителя и членистоногого переносчика, то его популяция в любое время представлена двумя частями: гостальной (организменной) и векторной (в переносчике). В других случаях популяция представлена лишь гостальной частью. Они образуют замкнутую паразитарную систему.

Факультативные паразиты, помимо организма хозяина, в процессе циркуляции могут использовать и внешнюю среду, но паразитическая фаза у них имеет определяющее значение. Данные микро-

организмы помимо выше названных путей передачи могут передаваться и не трансмиссивными путями. Эта категория паразитов весьма неоднородна и состоит либо из трех частей, а именно, гостальной, векторной и вне организменной (сапрофитической), либо из двух частей, гостальной и вне организменной. Они образуют ползамкнутую паразитарную систему с преобладанием паразитической фазы существования над сапрофитической.

К случайным паразитам относятся такие паразиты, для которых внешняя среда (вода, почва, растения, а также другие органические субстраты) является нормальной средой их автономного обитания. Они сохранили способность к сапрофитическому типу питания. Сапрофитическая фаза существования для них – основная и обязательная, а паразитическая – лишь эпизодическая. Соответственно двум средам обитания популяция паразитов состоит из двух частей: внеорганизменной (сапрофитической), которая является основной, и организменной (гостальной), которая является случайной. Трансмиссивный путь передачи у них отсутствует. Они образуют открытую паразитарную систему. К ним относятся возбудители типичных сапронозов. Случайные и факультативные паразиты являются переходными формами от сапрофитов к облигатным паразитам. Таким образом, теснота связи с организмом уменьшается от облигатных паразитов к случайным, у которых роль внешней среды обитания возрастает. При этом, чем выше зависимость пищевых потребностей микробов от клетки хозяина, тем выше его паразитические свойства. В основе этого лежит селекция мутантов, произошедших из сапрофитов и утративших в ходе эволюции не нужные им ферменты и другие биологические системы, так как они получают все необходимые им вещества от клетки хозяина в готовом виде. Например, у риккетсий нет ферментов, участвующих в гликолитическом цикле, у хламидий не происходит синтеза АТФ, а вирусы не имеют собственных белоксинтезирующих систем.

Участники инфекционного процесса

Возникновение, течение и исход инфекционного процесса определяется тремя группами факторов:

- 1) количественными и качественными характеристиками микроба-возбудителя инфекционного процесса;
- 2) состоянием макроорганизма, степенью его восприимчивости к микробу-возбудителю;

3) действием физических, химических и биологических факторов окружающей микроб и макроорганизм внешней среды, которая и обуславливает возможность установления контактов между представителями разных видов, общность территории обитания разных видов, пищевые связи, плотность и численность популяций, особенности передачи генетической информации, особенности миграции и т. д. При этом, по отношению к человеку, под условиями внешней среды, прежде всего, следует понимать социальные условия его жизнедеятельности.

Первые два биологических фактора являются непосредственными участниками инфекционного процесса, развивающегося в макроорганизме под действием микроба. При этом микроб определяет специфичность инфекционного процесса, а решающий интегральный вклад в форму проявления инфекционного процесса, его длительность, степень тяжести проявлений и исход вносит состояние макроорганизма, прежде всего факторы его неспецифической резистентности, на помощь которым приходят факторы специфического приобретенного иммунитета. Третий фактор экологический оказывает на инфекционный процесс опосредованное воздействие, снижая или повышая восприимчивость макроорганизма, или снижая и повышая инфицирующую дозу и вирулентность возбудителя, активируя механизмы заражения и соответствующие им пути передачи инфекции, и т. д.

Микробы, вызывающие инфекционные заболевания общепринято называть возбудителями инфекционных заболеваний. Организм человека или животного, находящийся в состоянии инфекции, т. е. паразитирования в нем возбудителя, называют инфицированным, в то время как предметы внешней среды, на которые попали возбудители, целесообразно обозначать как загрязненные тем или иным возбудителем. Под восприимчивостью макроорганизма следует понимать способность макроорганизма реагировать на внедрение микробов развитием инфекционного процесса в его многообразных проявлениях, от носительства до инфекционного заболевания.

Стадии и уровни инфекционного процесса

Инфекционный процесс - это одна из наиболее динамичных форм взаимодействия между микробами и макроорганизмом, сложившаяся в ходе эволюции. Он протекает с постоянной сменной причинно-следственных взаимоотношений. Его условно можно разделить на несколько стадий.

Первая стадия - проникновение микробов в макроорганизм. Пусковым моментом инфекционного процесса является внедрение и адаптация микробов (от позднелат. сл. *adaptatio* - приспособление) в месте входных ворот инфекции - заражение (инфицирование), а также адгезия (прилипание) микробов к клеткам макроорганизма. Входные ворота - это ткани и органы, через которые микробы попадают в организм. В большинстве случаев проникновение микробов в макроорганизм происходит через поврежденные кожные покровы и проницаемые для микробов неповрежденные слизистые оболочки.

Второй стадией является колонизация (от лат. сл. *colonia* - поселение) - горизонтальное заселение кожных покровов и слизистых оболочек в месте входных ворот инфекции. При инфекционном процессе распространение микробов происходит не только горизонтально, по поверхности клеток, но и в глубину клеток и тканей макроорганизма. Способность микробов проникать внутрь клеток макроорганизма называется пенетрацией. При этом происходит размножение микробов и образование новых поколений возбудителя при наличии благоприятных условий, а также высвобождение продуктов метаболизма микробов, их ферментов и токсинов, и, кроме того, образование токсических продуктов распада клеток макроорганизма, которые оказывают местное или отдаленное повреждающее, болезнетворное воздействие на ткани и органы.

Третья стадия - диссеминация, т. е. распространение микробов за пределы первичного очага внедрения и колонизации микробов лимфогематогенным путем, бронхогенно или периневрально, по ходу нервных стволов, что ведет к генерализации инфекционного процесса (генерализация - это переход от общего к частному, распространение по всему макроорганизму).

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

Пятая стадия - окончание и исходы инфекционного процесса. В большинстве случаев наступает санация макроорганизма (от англ. сл. *sanative* - целебный, оздоравливающий), т. е. полное освобождение макроорганизма от микроба и приобретение макроорганизмом

нового качества - формирование иммунитета. В ряде случаев инфекционный процесс заканчивается летальным исходом. В тех случаях, когда между микробом и макроорганизмом устанавливается равновесие, происходит формирование микробоносительства.

Инфекционный процесс в результате действия многих факторов не всегда проходит все присущие ему стадии и может закончиться уже на ранних этапах, например, протекая в виде abortивной формы инфекционной болезни у привитых или у лиц, ранее перенесших данное заболевание. Другим примером может служить поражение слизистых оболочек урогенитального тракта при гонорее без последующей генерализации инфекции, либо микроколонизация слизистых оболочек при кишечных заболеваниях без последующей генерализации инфекции. При дифтерии инфекционный процесс также ограничивается адгезией, колонизацией и продукцией экзотоксина (гистотоксина). Проникновения бактерий в кровь не происходит. Если для внеклеточных паразитов процесс ограничивается адгезией и колонизацией, то для облигатных и факультативных внутриклеточных паразитов важным условием является проникновение их в клетку и последующее внутриклеточное размножение.

Инфекционный процесс может проявляться на всех уровнях организации биологической системы макроорганизма. При этом каждый вышестоящий уровень включает в себя нижестоящие уровни. Прежде всего, многоуровневая система инфекционного процесса включает в себя организменный уровень или собственно инфекционный процесс, так как инфекция - это система реакций, которые возникают в восприимчивом макроорганизме. Нижестоящими уровнями являются тканево-органный, клеточный (взаимодействие клетки микроба и клетки организма хозяина) и субклеточный или молекулярный уровень, в основе которого лежит конкурентное взаимодействие биологических молекул микроба и макроорганизма. В результате взаимодействия микроба с макроорганизмом, прежде всего, страдает клетка, в которой микроб пробивает брешь, через которые он в последующем проникает в макроорганизм. Сам процесс взаимодействия происходит на уровне комплиментарных структур макромолекул микроба и эукариотической клетки макроорганизма. Процессы, протекающие на молекулярном и клеточном уровнях, а именно, взаимодействие факторов патогенности микробов с клеточными и гуморальными факторами защиты макроорганизма, отражаются на тканево-органном уровне. Тканевая дифференциация

клеток хозяина обуславливает специфичность инфекционного процесса и выполняет защитную роль, ограничивая зоны размножения микробов. Поэтому основные черты патогенеза инфекционного процесса формируются на тканево-органном уровне, отражаясь в последующем на организменном уровне, определяя манифестность проявлений инфекционного процесса. Особенности же патогенеза и клиники инфекционного процесса на организменном уровне отражаются на течении эпидемического процесса на экосистемном уровне, определяя характер и интенсивность реализации того или иного механизма передачи возбудителя. Таким образом, инфекционный процесс характеризуется многообразием сложных взаимодействий, как на каждом уровне системы, так и между этими уровнями.

Понятие об инфекционной болезни

Термин "инфекция" и "инфекционная болезнь" не равнозначны. Инфекционный процесс составляет основу инфекционной болезни. В отличие от инфекционного процесса, под инфекционной болезнью следует понимать индивидуальный случай определяемого лабораторно и или клинически инфекционного состояния данного макроорганизма, обусловленного действием микробов и их токсинов, и сопровождающегося различными степенями нарушения гомеостаза. Это частный случай проявления инфекционного процесса у данного конкретного индивидуума. Об инфекционной болезни говорят тогда, когда происходит нарушение функции макроорганизма сопровождающееся формированием патологического морфологического субстрата болезни. Возможно наличие широкого спектра отклонений от типичного течения инфекционной болезни, обусловленных как свойствами микроба, так и индивидуальными особенностями макроорганизма. Инфекционная болезнь может протекать на субклиническом уровне, бессимптомно (скрытая, интаппарантная инфекция) и выявляться целенаправленно только лишь с помощью специальных лабораторных методов исследования, или приобретать манифестные, клинически выраженные формы, которые могут протекать атипично (стерто, abortивно или молниеносно), или типично в виде легких, средних и тяжелых форм заболевания. В тех случаях, когда она протекает клинически выражено, можно говорить о крайней степени проявления инфекционного процесса. В тех случаях, когда исходом инфекционного процесса не является формирование патологического морфологического субстрата, не происходит

изменения функций макроорганизма, нет клинических и лабораторных симптомов болезни, а также нарастания титров специфических антител в крови, принято говорить о здоровом носительстве. Это может быть у детей с остаточным иммунитетом, или у лиц с врожденной естественной невосприимчивостью. Другим примером может быть формирование бессимптомной вакцинной инфекции при применении живых вакцин из аттенуированных штаммов. Таким образом, инфекционный процесс не всегда заканчивается развитием болезни. Как нозологическая единица (абстрактное название болезни) инфекционная болезнь вызывается отдельным, самостоятельным в видовом, а иногда и типовом отношении возбудителем. Число инфекционных (инвазионных) болезней соответствует известному науке числу возбудителей, способных заразить макроорганизм.

Свойства микробов-возбудителей инфекционного процесса

Понятие о патогенных, сапрофитах и условно-патогенных микробах

По степени патогенности (син.: болезнетворности) для макроорганизма человека, животного или растения все микробы делятся на три группы: патогенные, сапрофиты и условно-патогенные.

Патогенные (от греч. сл. *pathos* - страдание и *genos* - рождение) - это возбудители инфекционных болезней человека, животных и растений. Адаптация патогенных микробов в ходе эволюции зашла так далеко, что болезнь макроорганизма является необходимым условием сохранения микроба как биологического вида, несмотря на то, что они могут определенное время находиться вне макроорганизма. Болезнь для них это результат сформировавшихся симбионтных отношений с макроорганизмом в ходе эволюции.

Сапрофиты (от греч. сл. *sapros* - гнилой и *phyton* - растение) или непатогенные - это микробы, питающиеся мертвыми тканями растений и животных или продуктами их жизнедеятельности. Степень требовательности их к питательному субстрату различна у разных видов. Они не зависят от макроорганизма, им нужны лишь готовые органические вещества.

Условно-патогенные (син.: потенциально-патогенные или возбудители оппортунистических инфекций) - это микробы оказывающие болезнетворное воздействие на макроорганизм при определенных условиях, то есть когда они попадают (пассивно проникают) во внутреннюю среду макроорганизма в больших количествах на фоне резкого снижения резистентности макроорганизма. Они занимают промежуточное положение между патогенными микробами и сапрофитами. К условно-патогенным микробам относятся представители нормальной микрофлоры тела человека или свободноживущие микробы, способные вызывать инфекционные болезни, так как эволюционно они сохранили способность, как к сапрофитному так и к паразитическому образу жизни. В отличие от патогенных микробов, болезнь макроорганизма для них не является необходимым условием существования как биологического вида, а представляет лишь результат нарушения симбионтных отношений. В этом состоит коренное отличие между патогенными и условно-патогенными микробами.

Свойства патогенных микробов

Патогенные микробы - это паразиты, которые произошли в ходе длительной сопряженной эволюции от сапрофитов. При этом они утратили ряд ферментативных систем, так как макроорганизм поставляет им многие вещества в готовом виде. Они приспособились к гетеротрофному паразитическому типу питания в различных органах, тканях и клетках. Данные микробы по способности к внутриклеточному паразитированию можно разделить на три группы: облигатные внутриклеточные паразиты, факультативные внутриклеточные паразиты и облигатные внеклеточные паразиты.

Облигатные внутриклеточные паразиты удовлетворяют свои пищевые потребности только в условиях внутриклеточного существования. При этом следует отметить, что внутриклеточная среда отличается от внеклеточной по многим физико-химическим свойствам, она богата органическими веществами, богата АТФ, которая совсем отсутствует вне клеток. В такой среде много готовых жизненно необходимых веществ, есть белоксинтезирующие системы. Помимо обеспечения метаболических, энергитических, генетических и белоксинтезирующих потребностей микробов, клетка защищает их от действия антител, фагоцитоза, бактериофагов и антибиотиков,

которые не проникают через клеточную мембрану. Внутриклеточные паразиты в целом хорошо адаптированы к переживанию и размножению в клетках. Во многих случаях развития внутриклеточной инфекции клетками-мишенями служат макрофаги, хотя эту роль могут выполнять и другие клетки. Это обусловлено тем, что макрофаги способны активно поглощать микробы, а те в свою очередь выработали механизмы, защищающие их от заверщенного фагоцитоза. К облигатным внутриклеточным паразитам относятся вирусы, риккетсии и хламидии, возбудители лепры, малярии, токсоплазмоза и т.д. Размножение данных микробов в клетке может происходить как в цитоплазме, так и в ядре. На искусственных питательных средах они не культивируются.

Факультативные внутриклеточные паразиты способны существовать как внутри, так и вне клетки. При этом в организме хозяина преобладает внутриклеточное размножение, хотя они могут, размножаться и внеклеточно, так как внутриклеточная среда в условиях организма является основным местом развития инфекционного процесса. Такая способность к внутриклеточному паразитированию может иметь значение в хронизации инфекционного процесса, так как облегчает выживание микробов и их сохранение в макроорганизме. Данные микробы культивируются на искусственных питательных средах. К ним относятся возбудители туберкулеза, бруцеллеза, туляремии, менингококковой инфекции, гонореи, шигеллы, сальмонеллы и другие микробы.

Облигатные внеклеточные паразиты - это микробы, которые не проникают внутрь клетки, а прикрепляются к поверхности клетки и распространяются по межклеточным пространствам. Примером таких микробов являются микоплазмы, возбудитель холеры, лептоспиры и другие микробы. Для внеклеточных паразитов характерна продукция экзоферментов, способствующих их агрессии и инвазии - нейраминидазы, гиалуронидазы и так далее.

Это приспособление микробов к внутри- или внеклеточному паразитированию в ходе сопряженной эволюции отразилось на дуалистичном формировании и работе иммунной системы макроорганизма, которая состоит из Т-системы, защищающей макроорганизм в первую очередь от внутриклеточных паразитов, и В-системы, ответственной за продукцию антител, нейтрализующих внеклеточно расположенные микробы и их токсины.

Патогенные микробы должны обладать целым рядом свойств, и, прежде всего патогенностью. Патогенность (синоним: болезнетворность) - это потенциальная способность микробов вызывать инфекционный процесс, то есть проникать в макроорганизм определенного вида хозяина при естественных для данного микроба условиях заражения, размножаться в нем, вызывать различные нарушения гомеостаза и развитие ответных реакций со стороны макроорганизма. Предложено рассматривать патогенность как функцию адаптации микроба к макроорганизму хозяина, в основе которой лежит перестройка метаболизма микроба, адекватная его новым условиям существования. В экспериментальных условиях при использовании в определенных дозах высоковирулентных микробов, любой микроб при любом способе заражения может вызывать инфекционный процесс, то есть быть патогенным, поэтому определение патогенности должно включать вид хозяина и условия заражения. Термин патогенность происходит от греческих слов *pathos* - страдание и *genos* - рождение. Это видовой, генетически детерминированный признак, передающийся по наследству. Он характеризует лишь потенциальную способность микроба вызывать инфекционный процесс. Фенотипическая же реализация генотипа происходит лишь в определенных условиях. Для одних микробов этих условий может быть больше, а для других меньше. В невосприимчивом макроорганизме патогенность микробов остается не реализованной, так как для ее реализации нет условий, адгезии, и колонизации не происходит, микробы утрачивают свою жизнеспособность и погибают. В восприимчивом организме происходит их активное размножение. В качестве примера можно привести *Treronepa pallidum* или *Salmonella typhi*, которые в естественных условиях вызывают заболевание только у человека. При этом чем выше пищевая зависимость микроба от клетки хозяина, тем выше его паразитические свойства, тем выше патогенность. Патогенность микробов отличается от патогенности факторов любой другой природы своей биологической сущностью.

Для патогенных микробов характерна нозологическая специфичность (от гр. сл. *posos* - болезнь и гр. сл. *logos* - учение) и органотропность.

Нозологическая специфичность заключается в том, что каждый вид патогенных микробов способен вызывать только для него

характерный инфекционный процесс, а также симптомокомплекс патологических реакций, в какой бы восприимчивый макроорганизм они не попали. Таким образом, *Salmonella typhi* вызывает только брюшной тиф, а *Neisseria meningitidis* менингококковую инфекцию. Такая специфичность возбудителей позволяет проводить клиническую диагностику отдельных инфекционных заболеваний, как самостоятельных нозологических форм. Этой нозологической специфичности нет у условно-патогенных бактерий.

Органотропность - это поражение клеток, тканей и органов, наиболее подходящих по своим биохимическим свойствам для жизнедеятельности данных микробов. Например, возбудители воздушно-капельных инфекций поражают дыхательные пути, а возбудители кишечных инфекций - желудочно-кишечный тракт. В основе специфичности и органотропности лежит лиганд-рецепторное взаимодействие микробов с эукариотическими клетками макроорганизма. Специфичность и органотропность объясняют хозяин-адаптированность многих микробов. Из этого правила есть исключения, например, возбудители зоонозных инфекций (бруцеллеза, чумы, туляремии, сибирской язвы и т. д.), для которых характерна полигостальность - много хозяев и пантропизм, в основе которого лежит способность к внутриклеточному паразитизму в макрофагах, расположенных во многих тканях и органах. Для этих микробов инфекционный процесс в макроорганизме человека, являющегося их неспецифическим хозяином, не играет жизненно важного адаптивного значения. Если микробы попадают не в ту среду, к которой они адаптированы, то инфекционный процесс либо не разовьется, либо разовьется, но будет протекать атипично. Чем меньше выражены паразитические свойства микробов, тем меньше выражена специфичность и органотропность, что характерно для условно-патогенных микробов. Чем сильнее органоспецифическая адаптация микроба и более выражены его метаболические особенности, тем патогенней микроб и уже диапазон его возможных биологических хозяев, без которых он не может существовать. Примером такого микроба со сложными метаболическими потребностями является возбудитель сифилиса, за что у микробиологов и сифилидологов он получил название "микроба гурмана".

Патогенные микробы должны проникать в макроорганизм в определенной критической или инфицирующей дозе (синоним: па-

тогенной дозе). При попадании микробов в макроорганизм в количестве ниже определенной критической дозы, инфекционного процесса не разовьется. Критическая инфицирующая доза необходима для возникновения стойкой адгезии, колонизации и инвазии микробов в ткани. Если инфицирующая доза мала, то микроб погибает под действием неспецифических защитных факторов макроорганизма (кислотности желудка, ферментов и т. д.) в момент его попадания в макроорганизм, что препятствует адгезии и колонизации. Инфицирующая доза является величиной условной. Для каждого вида микробов характерна своя инфицирующая доза. Она определяет не только клинические особенности течения и проявления инфекционных болезней (продолжительность инкубационного периода, степень тяжести и т. д.), но и наиболее эффективные и вероятные факторы передачи возбудителей инфекций. Для проявления инфицирующей дозы важное значение имеет не столько абсолютное число микробов, попавших в макроорганизм, сколько их плотность на единицу поверхности и наличие рецепторов у эукариотических клеток. Это объясняет наличие низких заражающих доз возбудителей в целом ряде случаев возникновения инфекционных болезней. Помимо критической инфицирующей дозы, важную роль в развитии и проявлениях инфекционного процесса имеет скорость репродукции микробов определяющая возможность увеличения численности их популяции в макроорганизме. Например, для возбудителя чумы *Yersinia pestis*, которая является самой патогенной из всех бактерий, характерна высокая скорость роста и размножения. Для заболевания характерен короткий инкубационный период от нескольких часов до 9 дней и последующее острое, тяжелое течение с высокой летальностью. В то же время, для возбудителей туберкулеза и лепры характерен медленный рост и размножение, а для заболеваний, которые они вызывают, соответственно характерен длительный инкубационный период и длительное первично хроническое течение.

В естественных условиях патогенные микробы должны проникать через определенные входные ворота инфекции - ткани и органы, через которые микробы попадают в макроорганизм. Например, *Neisseria gonorrhoeae* проникает в макроорганизм через однослойный цилиндрический эпителий, расположенный в слизистой оболочке уретры, канале шейки матки, дистальных отделах прямой кишки и конъюнктиве глаза. Возбудители кишечных инфекций

проникают в макроорганизм через слизистую оболочку кишечника, а возбудители воздушно-капельных инфекций через слизистые оболочки дыхательных путей. С другой стороны, есть патогенные микробы, проникающие в макроорганизм через разные входные ворота, например возбудители зоонозов, обладающие пантропизмом. Установлена связь между дозой микробов, путем их передачи, входными воротами инфекции и многообразием клинических проявлений инфекционных заболеваний, что затрудняет их своевременную диагностику. Механизм заражения и характерные для него пути передачи определяют локализацию микробов в макроорганизме. Пути и способы выделения микробов из организма, определяющие механизм передачи и распространения инфекции, также как и пути проникновения микробов в макроорганизм специфичны, например, с выдыхаемым воздухом при воздушно-капельных инфекциях, с экскрементами при кишечных инфекциях. Этой закономерности нет при генерализованных инфекциях, так как возбудитель с током крови попадает в различные ткани и органы и поэтому может выделяться всеми вероятными путями: с мочой, калом, желчью и т. д., а также передаваться с помощью кровососущих членистоногих насекомых. При этом, как было отмечено ранее, важное значение для передачи микроба из одного восприимчивого макроорганизма в другой имеет количественное содержание микробов в экскретах.

Популяция паразитов гетерогенна. Микробы, относящиеся к одному и тому же виду, обладают генотипической и фенотипической гетерогенностью. Гетерогенность - универсальное свойство всего живого. В связи с тем, что патогенность, как полифакториальный генотипический видовой признак, подвержена фенотипическим изменениям, для обозначения степени патогенности введено понятие вирулентности (от лат. сл. *virulentus* - ядовитый). В отличие от патогенности, характеризующейся лишь потенциальной способностью данного вида вызывать инфекционный процесс, вирулентность - это динамичное индивидуальное свойство данного штамма микроба вызывать развитие инфекционного процесса. Это мера патогенности, ее качественная характеристика или фенотипическое проявление генотипа. По этому признаку все штаммы данного вида микроба могут быть подразделены на высоко-, умеренно-, слабо- и авирулентные. Высоковирулентные штаммы, как правило, вызывают более тяжело протекающие заболевания, чем умеренно- или слабовиру-

лентные штаммы. Тем не менее, авирулентные штаммы есть даже среди возбудителей конвенционных и особо опасных инфекций. В вирусологии вместо термина вирулентность применяют термин инфекционность или инфекциозность. В лабораторных условиях о вирулентности микробов и силе действия их токсинов судят по величине летальной (LD) и инфицирующей (ID) доз, которые выражают в условно принятых единицах. Летальная доза - это наименьшее количество живого возбудителя или токсина, вызывающее в определенный срок гибель конкретного количества (%) животных, взятых в опыт. Инфицирующая доза - это минимальное количество живых микробов, способное вызвать инфекционное заболевание у определенного количества (%) животных, взятых в опыт. Различают:

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

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

При постановке опыта необходимо учитывать вид, пол, возраст, вес, условия содержания и полноценность питания экспериментальных животных, что тесным образом связано с формированием и активностью работы иммунной системы у них, а также способ заражения (пероральный, интраназальный, внутривенный, внутримышечный, внутрибрюшинный, интрацеребральный и так далее). Например, у морских свинок, которые наиболее чувствительны к *Mycobacterium tuberculosis*, чем другие лабораторные животные, заболевание с летальным исходом возникает при введении через дыхательные пути 1 - 2 клеток микроба, тогда как при пероральном

паражении летальная доза увеличивается до нескольких тысяч клеток. Даже внутри одного и того же вида существуют внутривидовые генетические отличия. Например, есть линии мышей высокочувствительные к вирусам, но устойчивые к бактериям, и наоборот. Для снижения степени влияния индивидуальных колебаний резистентности макроорганизма на результаты исследований, определение вирулентности проводят на значимом количестве животных. Более однородные результаты получают при использовании генетически управляемых линий животных, например инбредных (от англ. сл. *in* - в, внутри и *breeding* - разведение). Инбредные животные - это линейные, гомозиготные животные, которые получены в результате скрещивания близко родственных особей на протяжении 20 и более поколений. Такие животные генетически однородны, так как достигают 100% гомозиготности.

Как фенотипическое проявление генотипа, вирулентность подвержена изменениям, как в сторону уменьшения, так и в сторону увеличения под действием физических, химических и биологических факторов. Снижение вирулентности (аттенуация) может происходить при длительном культивировании бактерий на искусственной питательной среде или в результате длительного пассирования микробов через организм мало восприимчивых животных. Полная утрата вирулентности связана с изменением генотипа. Повышение вирулентности отмечается, наоборот, при пассировании микробов через организм высоко восприимчивых животных, при лизогении, а также вследствие мутаций и рекомбинаций. Эти особенности изменения вирулентности учитываются при получении вакцинных штаммов микробов. С учетом вирулентности микробов и степени опасности работы с ними, все патогенные микробы подразделены на четыре группы, режимы работы с которыми регламентируются соответствующими приказами и инструкциями Минздрава России. Примером изменения вирулентности может служить L-трансформация у бактерий, образование цист у спирохет, синтез капсулы у бактерий при их попадании в макроорганизм, температурозависимый синтез инвазивных белков у иерсиний и Vi-антигена у *Salmonella typhi*, синтез индуцибельных экзоферментов и т. д.

Факторы патогенности микробов

Факторы патогенности - это материальные носители, обуславливающие способность микробов вызывать инфекционный процесс.

Изучение факторов патогенности позволяет нам понять, чем патогенный микроб отличается от непатогенного, и чем восприимчивый макроорганизм отличается от невосприимчивого. В отличие от сапрофитов, патогенные микробы для того, чтобы преодолеть естественные барьеры макроорганизма и существовать в нем, должны обладать способностью к адгезии и колонизации, инвазивностью, то есть способностью к преодолению защитных барьеров макроорганизма, проникновению во внутреннюю среду макроорганизма за пределы входных ворот инфекции и распространению в его тканях, проникновению в клетки макроорганизма (пенетрация), а также, обладать агрессивностью, то есть способностью подавлять неспецифическую и специфическую реактивность организма за счет агг्रेसинов, интерферирующих с защитными факторами макроорганизма, в том числе, противостоять фагоцитозу. Кроме того, патогенные микробы должны оказывать токсическое воздействие на макроорганизм. Каждую из этих функций патогенные микробы реализуют с помощью специализированных структур, состоящих из макромолекул, которые являются материальными носителями патогенности обуславливающими специфичность инфекционного процесса. В основе специфичности лежит механизм биологического распознавания по принципу комплементарности взаимодействующих структур. Адгезию, колонизацию и защиту от фагоцитоза осуществляют макромолекулы, входящие преимущественно в состав поверхностных морфологических структур микробов. Инвазивность и агрессивность обусловлены, в основном, действием экзоферментов, в то время как токсическое воздействие обусловлено действием токсинов, играющих ведущую роль в развитии специфических симптомов при инфекционных заболеваниях. В развитии определенных стадий инфекционного процесса принимают участие сразу несколько факторов патогенности.

Факторы патогенности, обуславливающие адгезию и колонизацию

Адгезия это пусковой механизм инфекционного процесса. Она характеризуется специфичностью, которая проявляется в избирательной способности микробов прикрепляться к эпителиальным клеткам определенного вида хозяина и определенных систем и органов макроорганизма (органоатропность). Даже в пределах одного и того же органа или системы (дыхательной, пищеварительной,

нервной и т. д.) отмечается мозаичность поражения. Специфичность адгезии обусловлена наличием комплиментарных структур у микробов (бактерий, вирусов, грибов и простейших) и чувствительных к ним эукариотических клеток макроорганизма. Структуры микроба, ответственные за прикрепление, называют адгезинами или лигандами, а структуры эукариотической клетки-хозяина - рецепторами. Между ними происходит лиганд-рецепторное взаимодействие по принципу комплиментарности. У грамотрицательных бактерий адгезины образуют органеллы - ворсинки, фимбрии или пили I типа. Роль адгезинов у них выполняют также основные белки наружной мембраны (белки порины), которые активируют транслокацию микробов внутрь клетки (трансмембранный фагоцитоз), липополисахариды. У грамположительных бактерий нет фимбрий, и роль адгезинов у них выполняют поверхностные белки и тейхоевые кислоты. У капсульных бактерии в адгезии принимают участие капсульные полисахариды и полипептиды. У микоплазм адгезины входят в состав выростов цитоплазматической мембраны (белок P1 у *Mycoplasma pneumoniae*), а у вирусов адгезия осуществляется за счет белков капсида и гликопротеинов суперкапсида. В процессе колонизации слизистых оболочек бактериями помимо адгезинов определенную роль играют фрагмент A1 холерогена у *Vibrio cholerae*, дифтерийный токсин у *Corynebacterium diphtheriae*, пертуссис токсин у *Bordetella pertussis* и так далее. Стойкая адгезия и колонизация возможна только в том случае, если микробы могут выстоять против биоцидных и биостатических факторов, которые в разных сочетаниях представлены на коже и слизистых оболочках. Поэтому, важную роль в процессе колонизации эпителия слизистых оболочек играют IgA-протеазы и антилимфоцитарный фактор бактерий, продукция бактериоцинов, антиоксидантов, сидерофоров, конкурирующих с лактоферрином за ионы железа. Колонизация кожных покровов и слизистых оболочек в месте входных ворот инфекции зависит не только от дозы микробов, но и от количества рецепторов на поверхности эпителиальных клеток. Количество же и строение рецепторов эпителиальных клеток колеблется в пределах одного и того же вида, вплоть до полного их отсутствия у отдельных представителей вида, что и объясняет мозаичность поражения, как на популяционном уровне, так и на клеточно-тканевом и органном уровнях. В качестве примера можно привести такое полиэтиологическое заболевание, как

шигеллез. В естественных условиях шигеллы вызывают заболевание только у человека. Они проникают в эпителиальные клетки толстого кишечника, при этом для *Sigella sonnei* в отличие от *Sigella flexneri* характерно поражение восходящих, а не дистальных отделов толстого кишечника. При тяжелом течении заболевания, вызванного *Sigella flexneri* отмечается образование обширных язв на всем протяжении толстого кишечника. При легком течении заболевания язвы образуются лишь сигмовидной кишке, в то время как в других отделах толстого кишечника отмечается развитие лишь катарального воспаления.

Различают нативные, индуцированные и приобретенные рецепторы. Нативные рецепторы представляют собой естественные морфологические структуры, расположенные на поверхности клеток макроорганизма и принимающие участие в адгезии микробов. Индуцированные рецепторы - это встроенные в цитоплазматическую мембрану вирус индуцированные антигены, которые образуются в результате размножения вирусов в клетке. На них могут адсорбироваться другие микробы, в том числе бактерии, что играет важную роль в возникновении и развитии вторичных инфекций при вирусных заболеваниях. Приобретенные рецепторы представляют собой "мостики" связывающие клетки макроорганизма и микробы. Роль таких "мостиков" могут играть альбумины, иммуноглобулины, ряд компонентов системы комплемента, фибронектин и другие молекулы, которые появляются при определенных условиях и взаимодействуют с нативными рецепторами клеток и адгезинами микробов. С одной стороны, если рецепторов нет, то инфекционный процесс не разовьется. Это говорит о том, что восприимчивый макроорганизм отличается от невосприимчивого макроорганизма на уровне макромолекул. Генетически детерминированное отсутствие рецепторов обуславливает наличие естественного, видового (конституционного) врожденного иммунитета к определенным микробам. С другой стороны, патогенные микробы от непатогенных также отличаются на уровне макромолекул, так как даже при наличии рецепторов, микробы мутанты лишённые адгезинов не обладают способностью вызывать инфекционный процесс. Факторы, обуславливающие адгезию и колонизацию микробов, играют ведущую роль на ранних начальных стадиях патогенеза инфекционных заболеваний, что необходимо учитывать при разработке препаратов для профилактики этих заболеваний.

Факторы патогенности, обуславливающие инвазивность и агрессивность

Способность микробов распространяться по макроорганизму и противостоять его защитным факторам, обусловлена действием образуемыми микробами ферментов, что особенно характерно для облигатных внеклеточных паразитов. При этом ферменты оказывают свое действие как местно, так и на расстоянии, генерализовано. Они либо усиливают действие токсинов, разрушая клетки и волокна тканей (нейраминидаза и гиалуронидаза), а также переводя протоксины в токсины, либо сами действуют как токсины в результате образования токсических для макроорганизма веществ, как, например фермент уреазы, гидролизующая мочевины с образованием аммиака и диоксида углерода (углекислоты) или декарбоксилазы аминокислот, образуемые бактериями в кишечнике, что ведет к образованию токсичных биогенных аминов. Токсическое воздействие на макроорганизм оказывают протеазы легионелл, аденилатциклаза возбудителя коклюша и так далее. Ряд микробов продуцируют ферменты, вызывающие гемолиз эритроцитов и разрушение лейкоцитов (гемолизины и лейкоцидины). Очевидно, грань между ферментами и токсинами в ряде случаев условна, так как у ряда токсинов в настоящее время обнаружена ферментативная активность.

К числу ферментов, способствующих инвазии микробов по макроорганизму и их сохранению в нем, относятся:

- гиалуронидаза, расщепляющая гиалуроновую кислоту, основной компонент соединительной ткани, препятствующий проникновению в них посторонних веществ;
- нейраминидаза (синоним: сиалидаза), расщепляющая сиаловую кислоту, входящую в состав поверхностных рецепторов клеток, благодаря чему последние приобретают способность взаимодействовать с адгезинами микробов или их токсинами. С помощью данного фермента микробы преодолевают первый защитный барьер макроорганизма - муцинозный слой, покрывающий поверхность слизистых оболочек и содержащий большое количество сиаловых кислот. Слизь теряет коллоидные свойства и полностью разрушается, а эпителиальные клетки слизистых оболочек, которые в норме покрыты слизью, становятся доступными для колонизации. Данный фермент способствует проникновению микробов внутрь клеток и их распространению по межклеточным пространствам.

Так как сиаловая кислота входит в состав разных тканей и органов, нейраминидаза обладает широким спектром действия;

- фибринолизин, растворяющий сгустки фибрина, образующиеся в тканях в результате развития воспаления, что способствует ограничению воспалительного очага и препятствует распространению микробов по макроорганизму. Лизис фибрина ведет к инвазии микробов по макроорганизму;
- плазмокоагулаза, ведущая к образованию в воспалительном очаге вокруг микробов капсулы в результате коагуляции плазмы, что препятствует их фагоцитозу и действию комплемента;
- ДНК-аза, действующая на генетический аппарат клеток, вызывая гидролиз ДНК;
- коллагеназа, разрушающая коллаген мышечных волокон, что понижает стабильность его структуры, и лецитиназа С (фосфолипаза), действующая на лецитин и другие фосфолипиды, входящие в состав клеточных мембран мышечных волокон, и так далее. Продукты гидролиза лецитина оказывают токсическое воздействие на макроорганизм.

При этом ферменты агрессии и инвазии, помимо своих агрессивных, разрушительных функций, способствующих инвазии микробов в макроорганизме, выполняют трофические функции, поставляя микробам низкомолекулярные продукты распада клеток и тканей макроорганизма, необходимых микробам для их жизнедеятельности, что ведет к так характерному для инфекционных болезней истощению макроорганизма. Так, например, фибринолизин обеспечивает не только распространение менингококков сквозь сгустки фибрина, но и обеспечивает им поставку аминокислот, продуктов распада фибрина, необходимых микробам для жизнедеятельности. Продукция микробами ферментов объясняет наличие многих симптомов при инфекционных заболеваниях, например возникновение абсцедирующих пневмоний при ряде заболеваний (стафилококковые инфекции), появление жидкой, а не вязкой мокроты у больных чумой и так далее. При этом в патогенезе инфекционных болезней ведущую роль играют специализированные ферменты или ферментные системы, например, специфическая протеаза гемоглобина у возбудителей малярии, специфическая система ассимиляции углевода эритрола, который содержится в большом количестве в плаценте у крупного рогатого скота, у возбудителей бруцеллеза, фибринолизин - коагулазная система у возбудителя чумы, способствующая

образованию чумного блока у переносчиков микроба - блох и попаданию микробов в макроорганизм и их распространению, специфические протеазы гонококков и других микробов, вызывающие гидролиз секреторного иммуноглобулина класса А, препятствующего их адгезии на слизистых оболочках, а также ферменты защиты, обуславливающие множественную лекарственную устойчивость микробов к антибиотикам. Продукция микробами ферментов объясняет необходимость назначения больным в ряде случаев ингибиторов ферментов. Таким образом, ферменты микробов оказывают токсическое воздействие, способствуют инвазии и агрессии микробов, выполняют трофическую функцию.

Помимо ферментов, важную роль как факторы патогенности имеют жгутики, осуществляющие движение микробов и препятствующие их фагоцитозу, а также гетерофильные антигены, способствующие персистенции микробов в макроорганизме. Гетерофильные антигены - это общие антигены у представителей разных видов, имеющие сходные антигенные детерминанты, но разные носители. Такие антигены обнаружены у возбудителя чумы и у лиц с первой группой крови, к ним относится кардиолипидный антиген возбудителя сифилиса, капсульный полисахаридный антиген менингококков группы В, сходный с гликопептидами мозга и ряд других антигенов. Благодаря наличию гетерофильных антигенов, макроорганизм может не распознавать такие микробы как чужеродные, что способствует их сохранению в макроорганизме. Образование данных антигенов является результатом либо случайного повторения биосинтеза конечных продуктов, либо длительной совместной эволюции представителей разных видов. Данное явление получило название антигенной мимикрии (от англ. сл. *mimicry* - подобный). С другой стороны, наличие таких антигенов у микробов способствует развитию аутоиммунных реакций в макроорганизме, так как данные антигены имеют разные носители, что обуславливает включение запрещенных клонов клеток. Важным защитным механизмом у микробов является образование антигенных вариантов, устойчивых к действию защитных факторов макроорганизма. Формирование антигенных вариантов может происходить как в одном организме - хозяине, что характерно для возбудителей малярии, эндемического клещевого и эпидемического вшивого возвратных тифов, трипаносомозов и так далее, так и на уровне популяции, что характерно для вируса гриппа типа А.

Факторы патогенности, обладающие антифагоцитарной активностью

К важным факторам патогенности, обладающим антифагоцитарной активностью у бактерий, а также других микробов, относятся капсулы, микрокапсулы, слизистые чехлы и входящие в их состав антигены. Они выполняют роль механических барьеров, экранирующие поверхностные структуры микробов взаимодействующих с опсонинами, выполняющими роль распознающих микробы молекул и роль лигандов, связывающих их с фагоцитирующими клетками (опсонины - это вещества усиливающие фагоцитарную активность клеток, к ним относятся С3b компонент комплемента, антитела, фибронектин и т. д.), а также непосредственно взаимодействующие с рецепторами фагоцитирующих клеток, что препятствует распознаванию микробов и их поглощению. Капсульное вещество защищает микробы от действия лизосомальных ферментов и перекисных радикалов фагоцитирующих клеток. Легкая отделяемость капсул и слизи от поверхности микробов ведет к ложному связыванию рецепторов фагоцитирующих клеток. Капсульные варианты микробов, как правило, вызывают более тяжело протекающие заболевания, чем их безкапсульные варианты. Хорошо известна роль К-антигенов как факторов патогенности у эшерихий, шигелл и сальмонелл, Vi-антигена у возбудителя брюшного тифа, cord-фактора у возбудителей туберкулеза, полипептидной капсулы у возбудителя сибирской язвы и так далее.

Микробы могут подавлять фагоцитарную активность клеток на всех стадиях фагоцитоза. Антифагоцитарные свойства у микробов обусловлены не только наличием у них капсул, микрокапсул и слизистых чехлов, но и со способностью многих микробов образовывать вещества, подавляющих хемотаксис фагоцитирующих клеток, разрушающих хемоаттрактанты и фагоцитирующие клетки, противодействовать внутриклеточному перевариванию, препятствуя слиянию лизосомы с фагосомой, образовывать ферменты инактивирующие перекисные радикалы оказывающие кислород зависимый киллерный эффект, обладать резистентностью к лизосомальным ферментам, образовывать вещества, вызывающие лизис фаголизосомы (листебриолизин, сальмолизин, контактный гемолизин шигелл), покидать фаголизосому, индуцировать апоптоз фагоцитирующих клеток. С другой стороны, облигатные внутриклеточные паразиты образуют

вещества, активизирующие хемотаксис (N-формилин и им подобные пептиды) и фагоцитарную активность клеток (инвазивные белки), что способствует их проникновению внутрь клетки. Таким образом, механизмы внутриклеточного существования микробов и незавершенного фагоцитоза многообразны. Если возбудители туберкулеза образуют фосфатиды, препятствующие слиянию лизосомы с фагосомой, то возбудитель лепры может переживать в фаголизосоме за счет особенностей строения клеточной стенки, легионеллы подавляют метаболический взрыв, а трипаносомы покидают фаголизосому, выходя в цитоплазму клетки и так далее. Эндцитобиоз способствует сохранению микробов в макроорганизме, их распространению по макроорганизму, делает микробы неузнаваемыми и недоступными для защитных факторов иммунной системы. Способность микробов сохраняться и размножаться в фагоцитирующих клетках, а также распространяться по макроорганизму, находясь внутриклеточно, получило название механизма "тroyанского коня".

Преодолев входные ворота инфекции, и поступив в кровь, микробы должны избегать воздействия комплемента и других микроцидных факторов крови (антител, лизоцима, β -лизинов и т. д.). В частности, они должны обладать антикомплемментарной активностью. В одних случаях это достигается благодаря наличию капсул, препятствующих активации комплемента, прежде всего по альтернативному пути. В других случаях, микробы поступают в кровь, располагаясь внутриклеточно или внутри микротромбов, образующихся под действием плазмокоагулазы. Это сохранение в крови создает дополнительные возможности для реализации их потенциальной патогенности.

Помимо адгезинов, ферментов, агрессивных, в том числе факторов, препятствующих фагоцитозу, важное значение имеют токсины микробов (от греч. сл. *toxikon* - яд), обуславливающие развитие симптомов интоксикации при инфекционных заболеваниях. Они играют ведущую роль в патогенезе инфекционных заболеваний.

Токсины бактерий

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

По физико-химической структуре и биологическим свойствам токсины бактерий делятся на две группы: белковые токсины и эндотоксины.

Белковые бактериальные токсины и их биологические свойства

К данной группе токсинов относятся термолабильные и термостабильные белки, которые образуются как грамположительными, так и грамотрицательными аэробными и анаэробными бактериями. Они могут секретироваться клеткой в окружающую среду, так и находится с клеткой в связанном состоянии, освобождаясь в процессе аутолиза клетки. По степени связи с бактериальной клеткой их подразделяют на три класса:

- Класс А - секретрируемые во внешнюю среду, например гистотоксин *Corynebacterium diphtheriae*.
- Класс В - токсины, частично связанные с микробной клеткой и частично секретрируемые в окружающую среду. Они находятся в периплазматическом пространстве. Такие токсины называют мезотоксинами, как, например тетаноспазмин *Clostridium tetani* или нейротоксин *Clostridium botulinum*. Клетка остается жизнеспособной. Они не имеют сигнального пептида, поэтому не секретрируются в окружающую среду. Эти токсины попадают в окружающую среду в результате слияния с мембранами клетки и затем выводятся из нее посредством эксфолиации мембран (син.: отслоение, десквамация), а не аутолиза, как считали ранее.
- Класс С - токсины, связанные с микробной клеткой и попадающие в окружающую среду лишь в результате гибели клетки, например токсин Шига у *Salmonella dysenteriae* I серовара и другие шигалоподобные токсины.

Способность бактерий образовывать белковые токсины называется токсигенностью.

По строению белковые токсины делятся на простые и сложные. Простые токсины образуются в виде единой полипептидной цепи или протоксина, неактивного в функциональном отношении, который под действием протеаз самого микроба, либо протеаз представителей нормальной микрофлоры, а также протеаз тканей и клеток макроорганизма, превращается в активную бифункциональную В - А структуру, связанную между собой дисульфидной

связью. Часть В не обладает токсичностью. Это природный токсин (анатоксин), который, выполняя транспортную функцию, взаимодействует со специфическим рецептором на эукариотической клетке и, образуя канал в цитоплазматической мембране клетки, обуславливает проникновение токсической группы А или активатора в цитоплазму клетки. Субъединица А активна только при наличии субъединицы В, которая обеспечивает специфичность и органотропность действия токсина. Сложные токсины представляют собой уже сложную готовую бифункциональную структуру, состоящую из одной или нескольких В субъединиц, соединенных с А субъединицей, как, например холерный энтеротоксин, у которого субъединица А окружена пятью абордажными В субъединицами. Субъединицы В и А синтезируются в клетке независимо и в последующем соединяются в единый комплекс. Часть В взаимодействует со специфическими рецепторами эукариотических клеток, а часть А под действие протеаз диссоциирует на две субъединицы - A_1 или активатор, и A_2 , которая осуществляет транспорт активатора через цитоплазматическую мембрану клетки мишени в цитоплазму.

Механизм действия белковых токсинов на молекулярном уровне состоит из нескольких стадий. Белковые бактериальные токсины относятся к высокомолекулярным соединениям и самостоятельно через клеточные мембраны не проникают, необходима их диссоциация. На первой стадии белковый токсин за счет своих абордажных молекул В фиксируется на поверхности клетки, взаимодействуя со специфическим рецептором ганглиозидной, гликопротеидной или гликолипидной природы, что ведет к образованию комплекса токсин-рецептор клетки.

Вторая стадия заключается в активации токсина под действием протеаз по типу ограниченного протеолиза с последующим образованием бифункциональной В - А структуры. У сложных токсинов роль активации сводится к переводу активаторного фрагмента А из неактивного в активное состояние. Изменение конформационной структуры молекулы токсина ведет к раскрытию у нее каталитического центра и появлению ферментативной активности (большинство белковых токсинов действуют как ферменты).

Третья стадия заключается в трансмембранной транслокации части А или A_1 (активатора) в цитоплазму клетки, где она нарушает жизненно важные биохимические процессы в клетке, действуя на свои мишени (высокая избирательность катализа), что ведет к гибели

клетки. Рецепторные части В белковых токсинов сходны по своему строению с рецепторными частями сигнальных молекул макроорганизма, участвующих в поддержании гомеостаза, а именно, гормонов, ферментов, нейромедиаторов и т. д. Являясь их антиметаболитами, белковые токсины сначала как бы имитируют их действие, взаимодействуя со специфическими рецепторами, а затем блокируют функцию этих сигнальных молекул. Взаимодействие части В со специфическими рецепторами на поверхности клеток и высокая избирательность катализа совместно обуславливают специфичность действия белковых бактериальных токсинов. Знание механизма действия белковых бактериальных токсинов позволяет понять, почему в целом ряде случаев применение антитоксических сывороток бывает не эффективным? При применении антитоксических сывороток с целью профилактики и лечения необходимо помнить, что белковый токсин может быть нейтрализован антителами, когда он находится в крови или лимфе, или на поверхности клетки, так как антитела препятствуют его взаимодействию со специфическими рецепторами и диссоциации комплекса токсин-рецептор на субъединицы и транслокации части А в цитоплазму клетки. Непосредственно через цитоплазму клетки антитела не проникают и нейтрализовать транслоцированную в цитоплазму часть А не могут, что объясняет отсутствие эффекта от серотерапии при несвоевременно начатом лечении.

Какие нарушения в клетках могут вызывать белковые бактериальные токсины? Действие белковых токсинов осуществляется четырьмя основными способами: воздействие на мембрану эукариотической клетки; прямое повреждающее действие на внутренние компоненты клетки; модификация функциональной активности клетки; влияние на процесс взаимодействия клеток между собой.

В соответствии с характером вызываемых ими нарушений (по функциональной активности) белковые токсины можно разделить на пять основных типов.

- Мембранотоксины - токсины, повышающие проницаемость поверхностной мембраны клеток. К ним относятся гемолизины, лейкоцидины, а также токсины с фосфатазной активностью.
- Цитотоксины - это токсины, блокирующие синтез белка на субклеточном уровне. К цитотоксинам относятся антиэлонгаторы, обладающие ферментативной активностью и инактивирующие трансферазу 2, например гистотоксин *Corynebacterium diphtheriae*,

токсин *Pseudomonas aeruginosa* и др., дермонекротоксиксы *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus anthracis*, *Bordetella pertussis* и др. вызывающие некроз клеточных элементов; цитотоксины с энтеротропной активностью, например энтеротоксины *Staphylococcus aureus* и *Clostridium perfringens*, разрушающие клетки кишечного эпителия.

- Функциональные блокаторы - токсины, блокирующие функциональную активность определенных клеточно-тканевых систем. К ним относятся термостабильные и термолабильные энтеротоксины *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium*, *Bacillus cereus*, *Vibrio parahaemolyticum*, *Vibrio cholerae*, *Sigella dysenteriae* и других микробов, активирующие аденилатциклазу клеточных мембран энтероцитов, что ведет к развитию диареи в результате увеличения выделения ионов хлора и натрия, снижения скорости всасывания ионов калия и выделению больших количеств воды из тканевой жидкости в просвет кишечника; нейротоксины *Clostridium tetani* и *Clostridium botulinum* (тетаноспазмин и ботулотоксин), нарушающие передачу нервных импульсов в регуляторных клетках спинного мозга и нервно-мышечных синапсах мотонейронов соответственно, а также собственно токсины-блокаторы, например мышинный токсин *Yersinia pestis*, который в отличие от холерного энтеротоксина инактивирует аденилатциклазу.
- Эксфолиатины-эритрогенины - токсины, влияющие на процесс взаимодействия клеток между собой и с межклеточным веществом. К ним относятся эксфолиатины *Staphylococcus aureus* и эритрогенины *Streptococcus pyogenes*.
- Модуляторы реакций клеток на эндогенные медиаторы. Они не обладают прямым поражающим действием, а извращают реакции клеток на эндогенные модуляторы.

Универсальность белковых токсинов заключается в их полифункциональности, не ограничивающейся субстратной специфичностью. Помимо токсического воздействия на клетки макроорганизма они несут антигенные детерминанты, индуцирующие иммунный ответ. Обладая ферментативной активностью, как, например дифтерийный гистотоксин или холерный гемоцитотоксин, они выполняют трофическую функцию жизнеобеспечения самой микробной клетки. Образование белковых токсинов играет существенную роль в экологии бактерий, их существованию в природных биоценозах,

где они оказывают токсическое воздействие на эукариотические клетки грибов и простейших. Благодаря сходству строения с бактериоцинами они могут оказывать токсическое воздействие и на прокариотов-конкурентов, например, каналобразующие токсины с фосфолипазной активностью, к которым относятся цитолизины, действуют на бактериальную флору макроорганизма. Токсигенные штаммы бактерий, содержащие профаг в своем геноме, обладают иммунитетом к заражению гомологичным бактериофагом.

В отличие от эндотоксинов, белковые токсины, помимо химической структуры и специфичности действия, обладают высокой токсичностью. Они вызывают гибель лабораторных животных при введении им всего нескольких микрограммов токсина, тогда как эндотоксины вызывают гибель животных при введении доз, равных сотням микрограмм. Как и вирулентность, сила действия белковых токсинов измеряется величиной летальных доз (LD) - Dcl, Dlm и LD50. Это полноценные тимусзависимые антигены, к ним образуются антитела, нейтрализующие их - антитоксины. При этом фрагменты А и В в антигенном отношении не идентичны. Протективным действием обладают антитела к С-терминальной части фрагмента В, блокирующие прикрепление токсина к специфическому рецептору клетки. Из белковых токсинов можно получить анатоксины, т.е. токсины, лишенные своих токсических свойств, но сохранивших антигенные свойства, что используют при проведении вакцинопрофилактики. Одним из методов получения анатоксинов является формоловая детоксикация по G. Ramon (1923), приводящая к химической модификации активного центра токсина и обуславливающая жесткость структуры белковой молекулы, препятствующей ее диссоциации. Заболевания, при которых микроорганизм остается в месте входных ворот инфекции, а в основе патогенеза заболевания и его клинических проявлений лежит действие белкового токсина, называются токсинемическими инфекциями (анаэробная раневая инфекция, столбняк, ботулизм, дифтерия). Такое разделение заболеваний имеет важное значение, как в плане проведения микробиологической диагностики, так и лечения, поскольку наиболее эффективными препаратами для специфического лечения токсинемических инфекций являются не антибиотики, а своевременно применяемые антитоксические сыворотки, в ряде случаев сочетаемые с введением анатоксинов (пассивно-активная терапия). Использование антибиотиков, которые действуют на бактерии, а не на их токсины, уходит

на второй план. В зависимости же средств специфической профилактики токсинемических инфекций для создания искусственного активного приобретенного иммунитета необходимо применять анатоксины, а для создания искусственного пассивного приобретенного иммунитета в целях экстренной профилактики токсинемических инфекций необходимо применять анитоксические сыворотки (активно-пассивная профилактика).

Большинство белковых токсинов разрушается пищеварительными ферментами, и оказывают свое воздействие только при парентальном введении. Исключение составляют токсины *Clostridium botulinum*, энтеротоксины *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus* и энтеротоксины грамотрицательных бактерий, проявляющих свое действие при пероральном поступлении в макроорганизм. Синтез белковых токсинов кодируется генами, локализованными в хромосоме и сцепленными с генами, участвующими в спорообразовании или входящими в состав профага, а также генами, локализованными в плазидах. Это *tox⁺* гены, ответственные за токсигенность. Активность *tox⁺* генов контролируется белками репрессорами микробной клетки. Первоначальной функцией этих генов у сапрофитов был синтез структурных белков фага, компонентов оболочек спор или синтез ферментов, необходимых для усвоения аминокислот. По мере закрепления паразитического образа жизни, эти специализированные адаптивные ферменты превратились в яды - белковые токсины.

Способность микроорганизмов образовывать белковые токсины необходимо учитывать также при проведении микробиологической диагностики. При этом необходимо учитывать, что все патогенные штаммы данного вида могут продуцировать только один тип токсина по антигенной структуре и механизму действия (*Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*), разные по антигенной структуре, но одинаковые по механизму действия токсины (*Clostridium botulinum*). С другой стороны, один и тот же вид микроба может образовывать разные типы белковых токсинов, а также эндотоксины, например диарейные *Escherichia coli*, шигеллы и сальмонеллы, а также возбудитель холеры.

Эндотоксины и их биологические свойства

Свойство бактерий образовывать токсические вещества, вызывающие симптомы интоксикации, в том числе выделять в окружающую

среду при их разрушении эндотоксины, называется токсичностью. В отличие от белковых токсинов, эндотоксины термостабильны и образуются грамотрицательными бактериями, выделяясь в окружающую среду только после гибели бактериальной клетки. Это сложные белковолипидносахаридные комплексы, которые в лабораторных условиях можно получить путем экстракции трихлоруксусной кислотой по Буавену (A. Voivon) и Месробяну (L. Mesrobian). Полный антиген, антиген Буавена содержит до 10% белка. Он входит в состав клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Данные комплексы состоят из белка-пептида, обуславливающего иммуногенность комплекса; фосфолипида В, включающего в свой состав фосфатидилхолин - основной компонент клеточной стенки бактерий; двухвалентных ионов Ca^{2+} и Mg^{2+} ; липополисахарида, входящего в состав наружной мембраны клеточной стенки грамотрицательных бактерий, который является собственно эндотоксином, его основным компонентом (липополисахаридная фракция полного антигена, без белкового компонента). В наиболее чистом виде липополисахарид получают путем водно-фенольной экстракции по Вестфалу (O. Westphal). Карбоновая кислота разрушает белки. Он состоит из липида А и собственно полисахарида, в состав которого входит базисная часть - R-ядро, образованное 3-дезоксид-манно-октулозоновой кислотой и остатками гептоз, а также O-специфических олигосахаридных цепей, обуславливающих антигенную специфичность липополисахаридов грамотрицательных бактерий. Липид А и R-ядро полисахарида имеют одинаковое строение у всех грамотрицательных бактерий, исключение составляют *Bordetella pertussis*, *Brucella abortus*, *Bacteroides fragilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *C. violaceum*, *R. viridis*, *R. tenue*, у которых они обладают ярко выраженной индивидуальностью. Синтез отдельных компонентов липополисахарида происходит в бактериальной клетке независимо и контролируется генами, локализованными в хромосоме. Вирулентные бактерии синтезируют полную структуру липополисахарида и образуют S-форму микроба, у которой O-специфические цепи составляют 2/3 липополисахарида. Бактерии со сниженной вирулентностью не имеют O-специфических цепей и образуют R-формы микроба. Они имеют многочисленные бреши во внешней мембране, что сопровождается нарушением ее проницаемости. Самые короткие липополисахариды у Re-мутантов.

За проявления биологической активности эндотоксинов ответственна вся молекула липополисахарида, а не отдельные его компоненты. В отличие от белковых токсинов, они не обладают органотропностью и специфичностью действия. Симптомы интоксикации при заболеваниях, вызванных грамотрицательными бактериями однотипны и связаны с действием образующихся медиаторов воспаления. В основе действия липополисахарида лежит его неспецифическое липид-липидное и специфическое, за счет рецепторов, взаимодействие с мембранными компонентами разных типов клеток: тромбоцитов, гранулоцитов, эритроцитов, лимфоцитов, моноцитов и макрофагов, которые под действием липополисахарида выделяют биологически активные вещества. ЛПС запускает в макроорганизме синтез более 20 различных биологически активных веществ, которые обуславливают патогенез эндотоксикоза и обладают пирогенным действием. Основной точкой его приложения являются макрофаги. Образование больших доз эндотоксина сопровождается угнетением фагоцитоза, явлениями выраженного токсикоза, слабостью, одышкой, диареей, нарушением сердечно-сосудистой системы, снижением давления, гипогликемией, лейкопенией, сменяющейся лейкоцитозом, агрегацией тромбоцитов, гипотермией. При образовании больших количеств эндотоксина в крови вследствие усиленного разрушения большого количества грамотрицательных бактерий, возможно развитие эндотоксинового шока. При образовании небольших доз эндотоксина отмечается слабый токсикоз и повышение температуры тела, стимуляция фагоцитоза. Липополисахарид относится к тимуснезависимым антигенам и вызывает поликлональную стимуляцию В-лимфоцитов, активизирует систему комплемента по альтернативному пути, является адьювантом. Небольшие дозы эндотоксина, образуемые постоянно представителями нормальной микрофлоры тела человека в кишечнике, оказывают благоприятное стимулирующее воздействие на клетки иммунной системы макроорганизма, что ведет к повышению неспецифической резистентности макроорганизма, усилению его устойчивости к инфекционным заболеваниям, повышению радиорезистентности и увеличению противоопухолевой активности клеток. В результате поликлональной стимуляции и активации системы комплемента по альтернативному пути макроорганизм находится в постоянной готовности к встрече с самыми разнообразными микробами и может противостоять им до образования специфических факторов защиты. С другой стороны,

длительное присутствие поликлонального стимулятора в макроорганизме может вести к включению запретных клонов клеток и развитию аутоиммунных реакций. В ходе иммунного ответа первоначально на введение липополисахарида образуются О-антитела, которые не обладают антитоксической активностью. Симптомы интоксикации уменьшаются после образования антител к R-ядру полисахарида и липиду А. Так как они имеют одинаковое строение у грамотрицательных бактерий, то антитела к ним пытаются применять для лечения септических процессов, вызванных данными микробами. В отличие от белковых токсинов, из эндотоксинов нельзя получить анатоксины.

Изучение антигенной специфичности липополисахаридов используется при проведении идентификации грамотрицательных бактерий.

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

Таким образом, основными материальными носителями патогенности микробов являются морфологические структуры клетки, ферменты и токсины. В макроорганизме они оказывают не изолированное, а комплексное воздействие, например нейраминидаза холерного вибриона способствует адгезии возбудителя к эпителиальным клеткам слизистой оболочки тонкого кишечника и взаимодействию его энтеротоксина с ганглиозидными рецепторами клеток, а гемоцитотизин, образуя каналы в мембране клеток, ведет к их осмотическому повреждению и делает аденилатциклазу клеточных мембран более доступной. Один и тот же фактор патогенности может участвовать в различных фазах инфекционного процесса, а в одной и той же фазе могут участвовать различные факторы патогенности. Например, капсулы бактерий способствуют их адгезии, препятствуют фагоцитозу и экранируют компоненты клетки, активирующие комплемент по альтернативному пути. В основе действия всех факторов патогенности лежит одни и те же принципиальные закономерности, связанные со способностью активных биомолекул возбудителя (лигандов) к распознаванию на клетках мишенях комплементарных

структур, связывание с которыми ведет к инициации развития инфекционного процесса, патологические проявления которого связаны с синтезом тех или иных специфических и неспецифических токсинов.

Генетическая регуляция факторов патогенности

Патогенность микробов контролируется группой генов, ответственных за образование поверхностных структур клеток (фимбрий, капсул, клеточной стенки, цитоплазматической мембраны) или за синтез токсинов, а также ферментов, способствующих жизнедеятельности этих микробов. Эти наследственные детерминанты локализованы как в хромосоме, так и в плаزمидах. При этом наблюдается своеобразное разделение функций, связанных с патогенностью, между хромосомой и плазмидами, например у шигелл и энтероинвазивных кишечных палочек. Плазмидные гены обуславливают взаимодействие возбудителей с эпителием, а хромосомные - существование и размножение бактерий вне эпителия, в просвете кишки и тканях. Ведущую роль в экспрессии вирулентности имеют "острова" (island) или "островки" (islet) патогенности (ОП) и система секреции 3 типа. Под ОП принято понимать не стабильные фрагменты ДНК, размерами от 1 - 10 kb и от 10 - 30 до 200 kb соответственно, обнаруживаемых только у патогенных бактерий, включающих дискретные гены патогенности. Эти фрагменты ДНК отличаются по содержанию G+C, фланкированы малыми прямыми повторами нуклеотидных последовательностей, связанных с 3 областью локусов tRNA, часто являющихся местом интеграции бактериофагов. Такие ОП нередко несут криптические или функционирующие гены фаговых интеграз, транспозаз или др. фрагментов трнспозонов или IS-элементов, относимых к мобильным генетическим факторам микробов. Известны ОП, несущие гены адгезинов, инвазинов, различного типа токсинов, белков систем секреции, генов лекарственной устойчивости и т. д. Система секреции 3 типа ответственна за одноэтапный транспорт эффекторных молекул из цитоплазмы к поверхности бактериальной клетки к месту их контакта с чувствительными клетками макроорганизма. Эти эффекторные биомолекулы осуществляют модификацию цитоплазматических белков поражаемых клеток организма хозяина.

Синтез многих факторов патогенности, таких как капсулы и адаптивные ферменты, инвазивные белки, антигены и токсины, носит

индуцибельный характер. Гены, детерминирующие их синтез, обычно репрессированы и включаются под действием сигналов поступающих в клетку извне. Такими сигналами является изменившийся биохимический состав среды, ее pH, температура и осмотическое давление и так далее. Микроб адаптируется к новым условиям и в зависимости от своего внутри или внеклеточного расположения изменяет свой метаболизм, синтезируя факторы патогенности. Например, синтез холерного токсина (СТ) регулируется температурой, pH и осмотическими параметрами. Процесс адаптации микроба к меняющимся новым условиям контролируется двухкомпонентными системами, состоящими из ряда белков, ответственных за проведение сигнала и регуляцию генной активности. Эти системы состоят из 2 типов белков: сенсорного белка клеточной мембраны и регуляторного цитоплазматического, который непосредственно регулирует транскрипцию генов плазмиды и хромосомы. При этом отмечается каскадный принцип включения и активации целого генетического локуса, связанного с вирулентностью. Включение генов островков патогенности происходит в несколько стадий. Например, белок Tox R (периплазматический белок сенсорного регуляторного механизма), активирующий транскрипцию холерного токсина (СТ) и токсинрегулируемых пилей (Tcp), участвующих в адгезии, повышает активность гена tox T. Продукт гена tox T непосредственно активирует транскрипцию генов tcp.

Реагируя на изменения внешней среды обитания, бактерии включают гены вирулентности в макроорганизме, и выключают их в период пребывания в окружающей среде. Они имеют три индуцибельные генетические системы температурозависимой регуляции патогенности. Одна из них обуславливает синтез факторов патогенности при переходе температуры от 18° к 37° С. Она отражает особенности перехода микроба из существования во внешней среде в макроорганизм. Вторая система, названная системой теплового шока, обуславливает синтез факторов патогенности и нормальное течение метаболических процессов (разрушение аномальных белков в клетке) при переходе температур от 37° С к 42° С. Она включается в разгар инфекционного процесса и в очаге воспаления. Третья система холодового шока включается при переходе температур от 37° С к более низким температурам (10° - 4° С) и работает у психрофилов, а также др. групп бактерий при их попадании из макроорганизма в окружающую среду. Например, *Escherichia coli* при комнатной температуре

практически не синтезирует пили, информация о которых содержится в плазидах K88 и K99; *Yersinia pestis* не синтезирует пили при 28° С, а также V-антиген, отвечающий за устойчивость к фагоцитозу. Синтез этих структур начинается через 2-3 часа после перехода бактерий к 37° С. Энтеропатогенные иерсинии (*Yersinia pseudotuberculosis* и *Yersinia enterocolitica*) наоборот начинают синтезировать инвазивные белки при переходе к низкой температуре. Им нужна холодовая фаза в течение 3 - 4 дней. *Sigella dysenteriae* быстро утрачивает инвазивные белки в окружающей среде, что связано с элиминацией у нее плазмиды, кодирующей их синтез и репрессией генов инвазии при переходе к низкой температуре. Модификации генотипа, контролирующего патогенность, проявляются в фенотипическом изменении вирулентности микробов, которая восстанавливается при их пассивировании на питательных средах или через организм восприимчивого животного. Стойкие изменения вирулентности возникают в случае мутаций или рекомбинаций и связаны с изменениями генотипа микроба. Например, мутации генов у эшерихий, сальмонелл и шигелл ответственных за синтез ферментов, необходимых для построения полисахаридной части ЛПС ведет к S- R-диссоциации, утрате антигенов и потере микробами вирулентности. Мутации в *tox*-генах, которые могут быть локализованы как в плазидах, так и в хромосоме клеток, лишает микробы способности к продукции соответствующих белковых токсинов. При этом, микробы не погибают, так как эти токсины не являются для них жизненно необходимыми, но могут утратить свои селективные преимущества в макроорганизме перед микробами, продуцирующими данные токсины, вызывающие гибель клеток макроорганизма.

Гены и их белки в определенных физиологических состояниях у бактерий, таких, как активно размножающаяся клетка, спора, некультивируемая форма бактерий или персистирующая форма, работают специфически, что позволяет применять определенные схемы рациональной иммуно-антибиотикотерапии и генной терапии. Концепция генной терапии состоит в исправлении или уничтожении чужеродной генетической информации появившейся в клетке. С этой целью в пострадавшие клетки вводят новую генетическую информацию в виде синтетических олигонуклеотидов, которые, взаимодействуя с ДНК или мРНК, блокируют транскрипцию и трансляцию нежелательных генов бактерий и др. микробов, детерминирующих синтез факторов патогенности, определяющих анти-

биотикорезистентность, контролирующими переход микробов в персистирующие формы, ответственные за хроническое течение инфекционного процесса.

Реорганизация генов, кодирующих факторы патогенности, в ходе инфекционного процесса происходит на молекулярном уровне, но на популяционном уровне создаются условия для естественного отбора штаммов с повышенной вирулентностью - эпидемических штаммов, или резервационных штаммов со сниженной вирулентностью, которые могут длительно сохраняться в иммунном макроорганизме или в окружающей среде. Знание детерминант факторов патогенности необходимо учитывать при изучении патогенеза инфекционных заболеваний, разработки новых способов диагностики, лечения и профилактики инфекционных заболеваний.

Роль состояния реактивности макроорганизма в возникновении и развитии инфекционного процесса

Если микроб определяет специфичность инфекционного процесса, то особенности его течения и форма проявления определяются состоянием макроорганизма. Для борьбы с возбудителями инфекций макроорганизм мобилизует весь комплекс генетически предопределенных (видовых) и индивидуально приобретенных механизмов и приспособлений, препятствующих проникновению и размножению в нем патогенных и условно-патогенных микробов, а также действию образуемых ими факторов патогенности. Основными свойствами макроорганизма, определяющими возникновение, течение и исход инфекционного процесса, являются резистентность и восприимчивость. Резистентность (от лат. сл. *resistentia* - сопротивление, противодействие) - это устойчивость организма к воздействию различных повреждающих факторов. Восприимчивость к инфекции - это способность макроорганизма реагировать на внедрение микробов развитием разных форм инфекционного процесса. Различают видовую и индивидуальную восприимчивость. Видовая восприимчивость присуща всем особям данного вида. По отношению к различным микробам она генетически обусловлена и в значительной мере определяется особенностями химического состава клеток и тканей, наличием рецепторов и т. д. Даже если микроб попал во внутреннюю среду макроорганизма, инфекционный процесс развивается далеко не всегда, так как состояние его восприимчивости

является одним из основных факторов, определяющих возможность проявления патогенного действия. При этом разные виды обладают не одинаковой чувствительностью к одному и тому же микробу. Например, водяные крысы, зайцы, домовые мыши и хомяки являются высоко восприимчивыми и высокочувствительными к возбудителю туляремии. Они заболевают и погибают при заражении минимальными дозами этого микроба. В отличие от них кошки, лисицы и хорьки мало восприимчивы и практически не чувствительны к данному микроорганизму, так как даже при заражении массивными дозами возбудителя заболевание у них может протекать легко и быстро заканчиваться выздоровлением.

Восприимчивость к определенному возбудителю может меняться не только в процессе эволюции инфекционного агента, но и в процессе эволюции данного вида-рецепиента.

Под индивидуальной восприимчивостью принято понимать предрасположенность отдельных индивидов к возникновению у них разных форм инфекционного процесса под действием микробов. Степень индивидуальной восприимчивости определяется той или иной степенью иммунитета, приобретенного в результате перенесения инфекционного заболевания той же этиологии, а также профилактических прививок, наличием сопутствующих заболеваний, изменяющих реактивность макроорганизма.

Как мера чувствительности вида или индивидуума к определенным микробам, в количественном отношении восприимчивость может быть полной, высокой, умеренной, слабой или же совсем не проявляться. В зависимости от этого, патогенные свойства микробов будут проявляться полностью, частично или не будут проявляться совсем, а инфекционный процесс будет протекать типично, атипично (стерто и субклинически) или не будет возникать.

Восприимчивость и резистентность макроорганизма тесным образом связаны с его общей физиологической реактивностью или способностью отвечать изменениями жизнедеятельности на воздействия извне, в том числе противостоять действию микробов. К числу факторов влияющих на реактивность макроорганизма, помимо принадлежности к определенному виду, относятся: принадлежность к определенному полу и возраст, нарушения питания, состояние нервной, эндокринной и связанных с ними иммунной систем, а также действие биологических и социальных факторов внешней среды.

Различная возрастная устойчивость к инфекциям зависит от особенностей обмена веществ, функций органов внутренней секреции и состояния иммунной системы. Известно, что дети до 6 месяцев не восприимчивы к кори, дифтерии и т. д., что связано с пассивной передачей специфических антител относящихся к иммуноглобулинам класса G от матери к плоду в эмбриональном периоде через плаценту. При этом новорожденные, находящиеся на естественном грудном вскармливании более устойчивы к возбудителям кишечных инфекций, чем дети находящиеся на искусственном вскармливании, так как они получают с молоком матери антитела, относящиеся к иммуноглобулинам класса A и M, которые не передаются трансплацентарно и играют важную роль в антибактериальном и местном иммунитете. У взрослых и детей старшего возраста чаще развивается дифтерия зева и глотки, а у детей грудного возраста дифтерия гортани, носа и других редких локализаций. Эта возрастная разница объясняется анатомо-физиологическими особенностями детского организма. Редкое развитие дифтерии зева и глотки у детей грудного возраста обусловлено недоразвитием миндалин, а также отсутствием у них нервных рецепторов в слизистой оболочке и лимфатическом аппарате зева. Чем младше возраст ребенка, тем атипичней протекает инфекционное заболевание. Говоря о возрасте, следует отметить, что мыши, наследственно иммунные к желтой лихорадке во взрослом состоянии, чрезвычайно восприимчивы к ней в молодом возрасте. Полностью беззащитны к данному вирусу 3-недельные мышата. Незрелые крольчата могут безболезненно переносить внутривенное введение стафилококкового токсина в таких количествах, которые являются, безусловно, смертельными для кроликов старше 4-х месяцев. Новорожденные мышата и крольчата появляются на свет в недоразвитом состоянии и устойчивы к столбнячному токсину, тогда как взрослые мыши и кролики поражаются им. Старение сопровождается снижением резистентности макроорганизма в связи с истощением ресурсов иммунной системы, что связано как с изменением клеточного микроокружения, так и изменениями самих клеток иммунной системы. Процесс старения сопровождается инволюцией тимуса, изменением количества и функциональной активности лимфоцитов, активацией клеток с супрессорной активностью, снижением микробоцидной активности фагоцитирующих клеток, нарушением местного иммунитета, чему способствуют хронические прогрессирующие заболевания кожи и слизистых оболочек, сопровождающиеся атрофией последних.

У девочек раньше, чем у мальчиков происходит формирование иммунной системы, поэтому они более устойчивы к действию неблагоприятных факторов. С другой стороны, несмотря на то, что женский организм более устойчив к длительному воздействию неблагоприятных факторов, чем мужской, у женщин во время менструации, беременности и родов вследствие повышения продукции гормонов-иммунодепрессантов отмечается повышенная восприимчивость к возбудителям гнойных инфекций, возбудителям туберкулеза и другим микробам.

Голодание или недоедание (алиментарная дистрофия), белковая и витаминная недостаточность оказывают неблагоприятное влияние на механизмы, которые препятствуют размножению и распространению микробов в его внутреннюю среду. Они вызывают резкое снижение реактивности макроорганизма в результате утраты не только индивидуально приобретенного, но и видового иммунитета. Происходит ослабление защитной функции кожных покровов и слизистых оболочек, воспалительная реакция протекает более вяло, резко угнетается фагоцитарная активность клеток, антителообразование падает, ослабляется высшая нервная деятельность, исчезают аллергические реакции, изменяется клиническая картина многих заболеваний. Нарушение питания ведет к дефициту продукции не только антител, но и многих молекул метаболических циклов (ферментов, кислот, витаминов и аминокислот, АТФ, НАД и НАДФ и т. д.), которые являются участниками иммунных молекулярных циклов и нарушают биохимические процессы у микробов, оказывая микробостатическое или микробостатическое действие. Особенно важен дефицит витаминов и незаменимых аминокислот. Исследования показывают, что устойчивость макроорганизма к патогенным бактериям при дефектном питании чаще снижается, в то время как к вирусам, которые являются облигатными внутриклеточными паразитами на генетическом уровне, она наоборот усиливается, так как они не имеют собственных белоксинтезирующих систем и поэтому более зависимы от физиологического состояния клетки. Таким образом, голодающий организм может быть более устойчивым к одним инфекционным агентам, и менее устойчивым к другим.

Не менее важную роль играет состояние нервной, эндокринной и иммунной систем. Как и нервная система, иммунная система является одной из молодых систем макроорганизма, которая устроена и работает по тому же принципу, что и нервная система, но конеч-

ные эффекты будут иммунными, а не нейрогуморальными. Клетки иммунной системы имеют рецепторы к сигнальным молекулам макроорганизма - гормонам и нейромедиаторам. Иммунная система является составной частью комплексной защиты макроорганизма и имеет обратную связь с нервной и эндокринными системами. Показано, что реактивность макроорганизма у животных к заражению микробами, действию их токсинов и антигенов зависит от типа высшей нервной деятельности. После отравления стафилококковым, стрептококковым и дифтерийным токсином у крыс со слабым типом высшей нервной деятельности наблюдаются явления разлитого коркового торможения более длительное время, чем у животных с сильной, уравновешенной и подвижной высшей нервной деятельностью. Кора головного мозга играет иммуномодулирующую роль, проявляющуюся в том, что левое полушарие осуществляет контроль за деятельностью Т-лимфоцитов, активность которых подавляется при ее разрушении, а правое полушарие контролирует деятельность В-лимфоцитов и макрофагов. У левой чаще развиваются аутоиммунные заболевания. Психоэмоциональные и посттравматические депрессии, стресс и переутомление ведут к угнетению иммунных реакций в результате повышенного выброса глюкокортикоидов, одна из функций которых заключается в защите макроорганизма от гиперактивности иммунной системы и развития аутоиммунных процессов. С другой стороны, по каналам обратной связи активация иммунной системы запускает механизмы ЦНС. Клинической иллюстрацией этого являются невротические и психиатрические побочные эффекты при лечении интерфероном.

Все иммунные процессы протекают в нейроэндокринном окружении. Эндокринная система также работает по принципу обратной связи. Заболевания эндокринной системы ведут к значительным изменениям реактивности макроорганизма. Так, у больных сахарным диабетом отмечается повышенная восприимчивость к возбудителям гнойных инфекций, что связано с отсутствием стимулирующего влияния на иммунную систему инсулина, нарушением обмена веществ и подавлением фагоцитоза. Повышение продукции адренокортикотропного гормона (АКТГ), стимулирующего продукцию глюкокортикоидов при болезни Иценко-Кушинга, подавляет клеточный и гуморальный иммунитет, что ведет к понижению резистентности макроорганизма к инфекциям. Дефицит продукции соматотропного гормона - гормона роста, образуемого передней

долей гипофиза и участвующего в регуляции всех видов обмена веществ в организме человека и животных, ведет к недоразвитию тимуса, относящегося к центральным органам иммунной системы, и соответственно к ослаблению иммунных реакций в результате развития иммунодефицита. Глюкокортикоиды, андрогены, эстрогены и прогестерон подавляют иммунные реакции макроорганизма, а гормон роста, тироксин и инсулин обладают стимулирующим действием.

Важную роль в формировании индивидуальной реактивности организма имеет генетический полиморфизм. Например, генетически детерминированное наличие нормального полипептида цепи В-гемоглобина определяет восприимчивость к малярии, а его отсутствие - устойчивость к плазмодию.

Таким образом, разнообразие проявлений инфекционного процесса, клинический полиморфизм инфекционных заболеваний являются следствием не только биологических свойств возбудителей данного инфекционного процесса и данных заболеваний, но и особенностями индивидуальной реактивности поражаемого ими макроорганизма. При этом факторы ослабляющие защитные функции организма, способствуют распространению инфекции, а факторы повышающие резистентность макроорганизма, наоборот препятствуют ее развитию.

Влияние биологических и социальных факторов окружающей среды на состояние реактивности макроорганизма

Развитие и исход инфекционного процесса во многом определяется условиями окружающей среды, в которой происходит взаимодействие микробов с восприимчивым макроорганизмом. Внешняя среда играет решающую роль в активации механизма передачи инфекции и развитии эпидемического процесса.

Разнообразные физические, химические и биологические факторы оказывают свое неблагоприятное воздействие не только на микробы, но и на макроорганизм. Классические работы Луи Пастера показали, что даже естественный видовой врожденный иммунитет не является абсолютным. Куры, которые в естественных условиях не восприимчивы к возбудителю сибирской язвы, в его экспериментах утрачивали свою видовую невосприимчивость в результате переохлаждения после погружения конечностей в холодную воду. В насто-

ящее время этого можно достигнуть путем применения жаропонижающих препаратов. Перегревание, как и переохлаждение, влечет за собой нарушение биохимических процессов в макроорганизме, что способствует снижению устойчивости к микробам. Влияние температуры на сопротивляемость макроорганизма во многом связано со снижением активности фагоцитоза и активности иммунной системы в целом.

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

Помимо температуры и влажности, определенную роль играет действие таких природных факторов, как ультрафиолетовое излучение, ионизирующая радиация и т. д. Действие солнечных лучей на макроорганизм зависит от длины волны, интенсивности и длительности воздействия. Солнечный свет благоприятно действует на макроорганизм и в значительной степени повышает устойчивость к инфекциям. В то же время, длительное и интенсивное облучение сопровождается понижением устойчивости макроорганизма к патогенным микробам. Большое значение в нарушении сопротивляемости организма придается действию ионизирующей радиации. Установлено, что небольшие дозы рентгеновских лучей повышают резистентность животных к различным заболеваниям, а повышенные дозы ее снижают, способствуя активации нормальной микрофлоры, развитию бактериемии и септицемии. При этом нарушается проницаемость слизистых оболочек, уменьшается их барьерфиксирующая способность, снижается функциональная активность фагоцитов и защитные свойства крови. Особую опасность для человека представляют возрастающие дозы ионизирующих излучений, вызывающие глубокие изменения кроветворной функции костного мозга - поставщика иммунокомпетентных клеток.

У некоторых людей в периоды солнечных вспышек повышается нервная возбудимость, обостряется течение хронических заболеваний и т. д. В эти периоды усиливается также интенсивность взаимодействий в экологических системах микроб-жертва. Почему в такие

периоды макроорганизм испытывает на себе особенно сильную натиск самых разнообразных микробов? В специальных исследованиях А. Л. Чижевский, разработавший учение о биокосмической природе эпидемических катастроф, и С. Т. Вельхвер обнаружили, что патогенность возбудителей инфекционных болезней в такие критические периоды изменяется в сторону повышения их активности (эффект Чижевского-Вельхвера). В отличие от этого, защитные силы макроорганизма ослабевают под влиянием пертурбаций магнитосферы и усиления интенсивности излучений Солнца. Природа магнитоэлектрических сил дает основания полагать, что они влияют непосредственно на конформацию молекулярных компонентов живых существ, в том числе и молекул, обеспечивающих взаимодействие в системах микроб-жертва.

Говоря о действии факторов внешней среды на организм человека, прежде всего, следует помнить об огромном влиянии воздействия на него социальных антропогенных факторов, таких как прием антибиотиков и иммунодепрессантов, антиметаболитов и цитостатиков, способствующих снижению реактивности макроорганизма в результате развития иммунодефицита, применение с лечебной целью облучения, интенсивные испытания ядерного оружия, применение пестицидов и т. д. Существенное влияние на развитие и течение инфекционного процесса оказывает проведение профилактических прививок. Исследования по воздействию антропогенных факторов, проведенные под руководством академика РАМН А. А. Воробьева показали, что у работников химических предприятий и лиц, проживающих на территории, граничащей с ними, отмечается тотальное снижение основных показателей иммунитета. Другим примером антропогенного воздействия внешней среды на организм человека может служить аральская зона экологического бедствия, у 80% жителей которой выявлены серьезные различные нарушения иммунной системы.

Значение социально-бытовых условий проявляется в распространении инфекционных заболеваний среди лиц, проживающих на определенной территории и занимающихся определенным производственным видом деятельности. Так например, в силу профессиональных особенностей зоонозами чаще болеют лица, работающие с животными и проживающие в сельской местности: ветеринары, доярки, охотники, работники мясокомбинатов и т. д. Роль производственных факторов отражена в образных названиях ряда инфекци-

онных болезней, таких как сибирская язва ("болезнь тряпичников"), туберкулез ("болезнь пролетариата" или "слезы нищеты, выплуканные внутрь"), брюшной тиф ("болезнь коммунальщиков") и т. д.

Важную роль в распространении инфекционных заболеваний имеют материально-бытовые условия жизни, уровень развития общества, его санитарной культуры, национальные и религиозные обычаи, политическая и экономическая ситуация в обществе и т. д. Например, в ряде развивающихся тропических стран существует обычай прикладывать к пуповине новорожденных для ее обработки навоз, землю, глину, помет птиц, порошки, приготовленные из различных субстратов и продуктов, которые часто содержат споры *Clostridium tetani*, что способствует развитию столбняка у новорожденных. Во Вьетнаме встречается фарингеальная форма чумы, что связано с обычаем у маленьких ростом вьетнамок собирать друг у друга в волосах блох, являющихся переносчиками возбудителя чумы, зубами и раздавливать их. В ряде стран в связи с религиозными и национальными обычаями существуют ограничения на определенные продукты питания, что в ряде случаев ведет к ограничению и без того скудного пищевого рациона и неблагоприятно сказывается на состоянии макроорганизма. В силу национальных особенностей и традиций историком ботулизма в США служат растительные консервы, в странах Европы мясные консервы, а в России рыба и рыбные консервы. В качестве влияния природных факторов через социальные условия на распространение инфекционных болезней можно привести весенне-летнюю сезонность подъема заболеваемости клещевым энцефалитом. Благоприятная температура окружающей среды способствует повышению активности клещей, являющихся резервуаром и источником вируса клещевого энцефалита. Изменение климатических условий обуславливает и сезонный характер работы человека, а именно сбор трав, грибов и ягод, проведение охоты и рыболовства, что ведет к усилению контакта с клещами, активации трансмиссивного механизма передачи вируса и росту заболеваемости клещевым энцефалитом. Другим примером влияния социальных факторов является рост заболеваемости воздушно-капельными инфекциями у детей после начала занятий в школах. Начало занятий в школах ведет к обновлению и перемешиванию коллектива детей, увеличению не иммунной прослойки, скученности большого количества людей в закрытых помещениях и активации воздушно-капельного механизма передачи инфекций при заносе микробов извне.

В индустриально развитых странах приблизительно 50% взрослого населения переносят первичное инфицирование вирусом Эпштейна-Барр в детском или подростковом возрасте. Первый пик подъема антител к данному вирусу отмечается у детей. Второй пик подъема антител отмечается у подростков, что связано с увеличением их социальной и половой активности. Максимальная частота инфекционного мононуклеоза отмечается у девочек в возрасте 14-16 лет, а у мальчиков в 16-18 лет. К окончанию подросткового периода большинство лиц являются сероположительными.

Необходимо помнить, что инфекционные болезни это, прежде всего социальные заболевания (социальная проблема общества). Рост их свидетельствует об экономическом неблагополучии в обществе, его слабом экономическом развитии. Классическим примером социальных заболеваний являются туберкулез и лепра, трахома и сифилис, протозойные инвазии и кишечные инфекции. Особенно резко проявляется влияние социальных факторов во время политической и экономической нестабильности, сочетающейся с природными катаклизмами. Национальные бедствия, ведение военных действий ведут к значительной гибели людей, уничтожению природных и экономических ресурсов, неконтрольной миграции населения в результате отсутствия безопасности для жизни людей, ухудшению материальных, а также санитарно-бытовых условий жизни. Все это препятствует своевременному проведению эффективных лечебно-профилактических мероприятий, так как помимо медицинских задач надо одновременно решать массу других более важных экономических проблем. Ситуация коренным образом может измениться в лучшую сторону лишь в том случае, если жизнь каждого человека будет представлять для общества самую главную духовную и материальную ценность.

Характерные особенности инфекционных болезней

Инфекционная болезнь - это специфическое инфекционное состояние, вызванное отдельным, самостоятельным в видовом, а иногда и типовом отношении возбудителем. Непосредственной причиной возникновения инфекционных болезней является внедрение в макроорганизм патогенных микробов и/или их токсинов, которые вступают во взаимодействие с клетками и тканями макроорганизма. Возбудителями инфекционных болезней являются патогенные бактерии, спирохеты, риккетсии, микоплазмы, вирусы и грибы. Болез-

ни, вызванные простейшими, гельминтами и насекомыми, относятся к инвазионным или паразитарным болезням.

Инфекционные болезни в отличие от неинфекционных соматических заболеваний, характеризуются рядом особенностей.

1. Инфекционные болезни характеризуются нозологической специфичностью, которая заключается в том, что каждый патогенный микроб вызывает свою, присущую только ему инфекционную болезнь и локализуется в том или ином органе или ткани. Этой нозологической специфичности нет у условно-патогенных микробов.

По этиологическому принципу инфекционные болезни подразделяют на:

- бактериозы (бактериальные инфекции), в том числе спирохетозы, риккетсиозы и хламидиозы, микоплазмозы;
- вирусные инфекции;
- микозы и микотоксикозы.

Инвазии или паразитарные болезни подразделяют на:

- протозоозы (протозойные инвазии);
- гельминтозы;
- инфестации (заболевания, вызванные членистоногими).

2. Инфекционные болезни характеризуются контагиозностью (синоним: инфекционностью, заразительностью). Это, прежде всего заразные болезни. Под контагиозностью (от лат. сл. *contagiosus* - заразный, заразительный) подразумевается легкость, с которой возбудитель передается от зараженного организма незараженному, или быстрота распространения микробов среди восприимчивой популяции с помощью цепной реакции или веерообразной передачи.

Для инфекционных болезней характерно наличие заразительно-го периода - промежутка времени в течении инфекционной болезни, когда возбудитель может распространяться прямо или опосредованно от больного макроорганизма к восприимчивому макроорганизму, в том числе с участием членистоногих переносчиков. Продолжительность и характер этого периода специфичны для данной болезни и обусловлены особенностями патогенеза и экскреции микроба из макроорганизма. Этот период может охватывать все время болезни, или ограничиваться определенными периодами болезни, и, что важно с эпидемиологической точки зрения, начинаться уже в ходе инкубационного периода.

Для качественной оценки степени контагиозности применяют индекс контагиозности, определяемый как процент заболевших из

числа лиц подвергшихся опасности заражения за определенный период времени. Индекс контагиозности зависит от таких переменных величин, как: вирулентность штамма микроба; интенсивность и продолжительность времени его выделения из организма хозяина; дозы и способ распространения; выживаемости микроба в окружающей среде; степени восприимчивости макроорганизма. Степень контагиозности не одинакова. Так, корь относится к высококонтагиозным болезням, поскольку корью заболевают практически 100% лиц контактировавших с больным и не имеющих к вирусу иммунитета (индекс контагиозности - 0,98). В то же время, эпидемическим паротитом переболевает менее половины лиц, подвергшихся опасности заражения (индекс контагиозности 0,35 - 0,40).

3. Инфекционным болезням свойственна цикличность течения, которая заключается в наличии последовательно сменяющихся периодах исходя из патогенеза заболевания. Длительность периодов зависит как от свойств микроба, так и от резистентности макроорганизма, особенностей иммуногенеза. Даже при одном и том же заболевании у разных лиц длительность этих периодов может быть разной.

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

Период с момента внедрения микроба (заражения, инфицирования) в макроорганизм до начала первых клинических проявлений болезни получил название инкубационного (от лат. сл. *incubo* - покоюсь или *incubatio* - без внешних проявлений, скрытое). В течение инкубационного периода происходит адаптация возбудителя к внутренней среде зараженного макроорганизма и преодоление его защитных механизмов. Помимо адаптации микробов, происходит размножение и накопление микробов в макроорганизме, их движение и избирательное накопление в определенных органах и тканях (тканевой и органной тропизм), которые больше всего подвержены повреждению. Со стороны макроорганизма уже в инкубационном периоде происходит мобилизация защитных сил организма. Признаков болезни в этом периоде еще нет, однако при специальных исследованиях можно обнаружить начальные проявления патологического процесса в виде характерных морфологических изменений, обменных и иммунологических сдвигов, циркуляции микробов и их

антигенов в крови. В эпидемиологическом плане важно, что в конце инкубационного периода зараженный макроорганизм может представлять эпидемиологическую опасность вследствие выделения микробов из макроорганизма.

Почти при каждой инфекционной болезни инкубационный период имеет определенную продолжительность, подверженную колебаниям, как в сторону уменьшения, так и в сторону увеличения длительности течения. При одних инфекционных болезнях длительность его исчисляется часами, как, например, при гриппе, при других неделями и даже месяцами, как, например, при вирусном гепатите В, бешенстве, медленных вирусных инфекциях. Для большинства инфекционных болезней длительность инкубационного периода равна 1 - 3 неделям.

Продромальный или начальный период (от греч. сл. *prodromos* - предвестник) начинается с появления первых клинических симптомов болезни общего характера в результате интоксикации макроорганизма (недомогание, озноб, повышение температуры, головная боль, тошнота и так далее). Характерных специфических клинических симптомов, на основании которых можно поставить точный клинический диагноз, в этот период нет. На месте входных ворот инфекции нередко возникает воспалительный очаг - первичный аффект. Если при этом в процесс вовлекаются регионарные лимфатические узлы, говорят о первичном комплексе.

Продромальный период наблюдается не при всех инфекционных болезнях. Обычно он длится 1 - 2 суток, но может укорачиваться до нескольких часов или удлиняться до 5 - 10 дней и более.

Продромальный период сменяется периодом основных или выраженных клинических проявлений болезни (период разгара), который характеризуется максимальной выраженностью общих неспецифических симптомов болезни и появление специфических или абсолютных (облигатных, решающих, патогномоничных) свойственных только данной инфекции симптомов болезни, которые позволяют поставить точный клинический диагноз. Именно в этом периоде находят свое наиболее полное выражение специфические патогенные свойства микробов и ответная реакция макроорганизма. Этот период нередко подразделяется на три стадии:

- 1) стадия нарастания клинических проявлений (*stadium incrementi*);
- 2) стадия максимальной выраженности клинических проявлений (*stadium fastigii*);
- 3) стадия ослабления клинических проявлений (*stadium decrementi*).

Длительность этого периода существенно различается при разных инфекционных болезнях, а также при одном и том же заболевании у разных лиц (от нескольких часов до нескольких суток и даже месяцев). Данный период может закончиться летально или болезнь переходит в следующий период, который называется периодом угасания симптомов болезни (ранний период реконвалесценции).

В период угасания происходит исчезновение основных симптомов болезни, нормализация температуры. Этот период сменяется периодом реконвалесценции (от лат. *re* - обозначающего повторность действия и *convalescentia* - выздоровление), который характеризуется отсутствием клинических симптомов, восстановлением структуры и функции органов, прекращением размножения возбудителя в макроорганизме и гибелью микроба, либо процесс может перейти в микробоносительство. Длительность периода реконвалесценции также широко варьирует даже при одной и той же болезни и зависит от ее формы, тяжести течения, иммунологических особенностей макроорганизма, эффективности лечения.

Выздоровление может быть полным, когда все нарушенные функции восстанавливаются, или неполным, когда сохраняются остаточные (резидуальные) явления, представляющие собой более или менее стабильные изменения тканей и органов, возникающие на месте развития патологического процесса (деформации и рубцы, параличи, атрофия тканей и так далее). Различают:

- клиническое выздоровление, при котором исчезают только видимые клинические симптомы болезни;
- микробиологическое выздоровление, сопровождающееся освобождением макроорганизма от микроба;
- морфологическое выздоровление, сопровождающееся восстановлением морфологических и физиологических свойств пораженных тканей и органов.

Обычно клиническое и микробиологическое выздоровление не совпадают с полным восстановлением морфологических повреждений, длящихся продолжительное время. Помимо полного выздоровления исходом инфекционной болезни может быть исход в микробоносительство, переход в хроническую форму течения болезни, летальный исход.

В клинических целях инфекционную болезнь принято делить по типу, тяжести и течению. Под типом принято понимать выраженность признаков, свойственных данной нозологической форме. К типичным формам относят такие случаи болезни, при которых

имеются все ведущие клинические симптомы и синдромы, свойственные данной болезни. К атипичным относят стертые, инapparантные, а также молниеносные и abortивные формы.

При стертых формах отсутствуют один или несколько характерных симптомов, а остальные симптомы, как правило, слабо выражены.

Инаппарантные (син.: субклинические, скрытые, бессимптомные) формы протекают без клинических симптомов. Они диагностируются с помощью лабораторных методов исследования, как правило, в очагах инфекции.

Молниеносные (син.: фульминантные, что происходит от лат. сл. *fulminare* - убивать молнией, молниеносная, или гипертоксические) формы характеризуются очень тяжелым течением с быстрым развитием всех клинических симптомов. В большинстве случаев они заканчиваются летально.

К атипичным относят также abortивные формы, при которых инфекционная болезнь с самого начала развивается типично, но внезапно обрывается, что характерно, например, для брюшного тифа у привитых.

Течение инфекционных болезней различают по характеру и длительности. По характеру течение может быть гладким, без обострений и рецидивов, или негладким, с обострениями, рецидивами и осложнениями. По длительности течение инфекционной болезни может быть острым, когда процесс заканчивается в течение 1 - 3 месяцев, затяжным или подострым с продолжительностью до 4 - 6 месяцев и хроническим - свыше 6 месяцев. Осложнения при инфекционной болезни условно можно разделить на специфические, вызванные действием основного возбудителя данной инфекционной болезни, и неспецифические.

4. В ходе инфекционных болезней происходит формирование иммунитета, что является характерной чертой инфекционного процесса. Напряженность и длительность приобретенного иммунитета существенно различается при разных инфекционных болезнях - от выраженного и стойкого, практически исключая возможность повторного заражения в течение всей жизни, например при кори, чуме, натуральной оспе и т. д., до слабого и кратковременного, обуславливающего возможность повторного заболевания даже спустя короткий промежуток времени, например при шигеллезах. При большинстве инфекционных болезней формируется стойкий, напряженный иммунитет.

Интенсивность формирования иммунитета в процессе инфекционной болезни во многом определяет особенности течения и исход инфекционной болезни. Характерной чертой патогенеза инфекционных болезней является развитие вторичного иммунодефицита. В ряде случаев неадекватно выраженная иммунная реакция, направленная на локализацию и элиминацию микроба, принимает иммунопатологический характер (гиперэргические реакции), что способствует переходу инфекционного процесса в хроническую форму и может поставить макроорганизм на грань гибели. При низком уровне иммунитета и наличии микробов в макроорганизме возможно возникновение обострений и рецидивов. Обострение - это усиление симптомов заболевания в период угасания или период реконвалесценции, а рецидив - это возникновение повторных приступов заболевания в период выздоровления после исчезновения клинических симптомов болезни. Обострения и рецидивы наблюдаются преимущественно при длительно протекающих инфекционных болезнях, например при брюшном тифе, роже, бруцеллезе, туберкулезе и так далее. Они возникают под действием факторов снижающих резистентность макроорганизма и могут быть связаны с естественным циклом развития микробов в макроорганизме, как, например, при малярии или возвратных тифах. Обострения и рецидивы могут быть как клиническими, так и лабораторными.

5. Для постановки диагноза при инфекционных болезнях применяются специфические микробиологические методы диагностики (микроскопическое, бактериологическое, вирусологическое и иммунологическое исследования, а также постановку биопробы и кожных аллергических проб), которые нередко являются единственным достоверным способом подтверждения диагноза. Эти методы делятся на основные и вспомогательные (дополнительные), а также методы экспресс диагностики. К основным методам диагностики относятся методы, которые применяются для постановки диагноза у каждого обследуемого больного комплексно в динамике заболевания в обязательном порядке. Например, для диагностики туберкулеза применяют прямую микроскопию в сочетании с методом гомогенизации (метод обогащения), а также бактериологическое исследование и постановку кожной аллергической пробы. В лабораториях центральных научно-исследовательских институтов к обязательным методам диагностики при туберкулезе относится также постановка биопробы. Применение только лишь прямой микроскопии, часто

дающей отрицательные результаты, не является достаточным для постановки диагноза.

Дополнительные методы позволяют более детально оценить состояние больного, а методы экспресс диагностики позволяют поставить диагноз на ранних сроках, в первые дни болезни.

Выбор методов диагностики определяется первичным клинико-эпидемиологическим диагнозом и особенностями предполагаемой нозологической формы.

6. Для лечения и профилактики инфекционных болезней, помимо этиотропных препаратов, к которым относятся антибиотики, применяют специфические препараты, направленные непосредственно против данного микроба и его токсинов. К специфическим препаратом относят вакцины, сыворотки и иммуноглобулины, бактериофаги, эубиотики и иммуномодуляторы.

Формы инфекционного процесса

Проявления инфекционного процесса разнообразны. По происхождению различают экзогенную инфекцию, возникающую в результате заражения микробами из вне, и эндогенную инфекцию (син.: парентеральная инфекция, аутоинфекция), вызванную микробами, находящимися в самом макроорганизме, и относящимися к условно-патогенным представителям нормальной микрофлоры. Возникновение эндогенной инфекции связано с ослаблением защитных сил макроорганизма под влиянием факторов, ведущих к снижению резистентности макроорганизма и развитию вторичного иммунодефицита.

В зависимости от локализации возбудителя различают очаговую инфекцию (син.: локальную инфекцию, местную инфекцию) при которой возбудитель остается в месте входных ворот инфекции и не распространяется по макроорганизму, и генерализованную инфекцию, при которой микроб распространяется по макроорганизму различными путями, а именно, лимфогенно, гематогенно, бронхогенно и периневрально. Это деление условно, так как при снижении резистентности макроорганизма очаговая инфекция может трансформироваться в генерализованную инфекцию. Местный очаговый воспалительный процесс часто является лишь этапом патогенеза общего генерализованного инфекционного процесса. В том случае если микроб короткий промежуток времени находится в крови не размножаясь в ней (в данном случае кровь выполняет функцию транспортной среды или "трамвая", который везет до определенной

остановки), говорят о бактериемии, риккетсиемии, спирохетемии, вирусемии или паразитемии. Бактериемия, вирусемия и так далее - обязательный этап патогенеза всех инфекционных и инвазивных болезней с трансмиссивным механизмом заражения. Распространяясь по макроорганизму с током крови микробы могут быть ассоциированы с клеточными элементами, либо находится в свободном виде в плазме. Клеточная мембрана защищает микробы от неблагоприятных воздействий. Более широким понятием, чем бактериемия, вирусемия и так далее является антигенемия, которая обозначает наличие антигенов в крови в форме комплексов, представляющих целиком клетку микроба, или отдельных антигенов микробов в крови, например О- или К-антигенов бактерий. Антигенемия есть даже в тех случаях, когда микробы в ток крови не проникают, например, при холере или шигеллезах. При наличии токсинов в крови говорят о токсинемии. Инфекции, при которых микроб остается в месте входных ворот инфекции, а все основные клинические симптомы заболевания связаны с действием белковых бактериальных токсинов, получили название токсинемических инфекций (дифтерия, столбняк, ботулизм, газовая гангрена). В тех случаях, когда кровь и лимфа являются местом постоянного обитания и размножения микробов, говорят о сепсисе (от греч. сл. *sepsis* - гниение) или септицемии, представляющей форму сепсиса, при которой входные ворота инфекции не известны. При возникновении вторичных отдаленных гнойных очагов во внутренних органах возникает септикопиемия.

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

Инфекционный процесс может сопровождаться развитием болезни с полным набором характерных для нее клинических симптомов, что получило название манифестной формы инфекции (от лат. сл. *manifestus* - явный), или же не проявляться клинически, что называют инаппарантной (син.: скрытой, бессимптомной) формой инфекции.

По длительности взаимодействия микроба с макроорганизмом можно условно выделить два типа инфекционного процесса. Первый тип характеризуется непродолжительным пребыванием микроба в макроорганизме. К нему относится:

- острая продуктивная инфекция длительностью до 3 месяцев, которая в ряде случаев переходит в затяжную форму инфекции, длящуюся от 3 до 6 месяцев. Затяжная или подострая форма характеризуется увеличением периода разгара и периода реконвалесценции болезни и нередко является переходом от острой к хронической инфекции.
- инаппарантная, субклиническая инфекция, которая характеризуется отсутствием клинических симптомов и сопровождается развитием характерного комплекса иммунологических, функциональных и структурных изменений в макроорганизме, которые развиваются циклически и соответствуют острой форме инфекционного процесса. Данная форма заканчивается формированием иммунитета и полным освобождением макроорганизма от микроба. Диагностика инаппарантных форм инфекции возможна лишь в очагах инфекционных заболеваний на основании специфических методов исследования (изменения нарастания титров антител в динамике, морфологических исследований, постановки аллергических проб и так далее).

Второй тип характеризуется длительным пребыванием микроба в макроорганизме или персистенцией (от лат. сл. *persistentia* - сохранение предыдущего состояния, упорство, постоянство). Персистенция говорит о неспособности общества и макроорганизма справиться с микробом, и о способности микроба выжить в этом огромном для него мире. Механизмы развития персистенции разнообразны. Важную роль играют: образование морфологически измененных или дефектных форм микробов (L-форм бактерий, цист, дефектных вирусных частиц); формирование лекарственной устойчивости, способность микробов к внутриклеточному паразитированию (возбудители малярии и лейшмании, вирусы, хламидии и так далее); наличие

как врожденных, так и приобретенных иммунодефицитов, в том числе под действием микробов; развитие иммунологической толерантности, а также аутоиммунных и аллергических реакции в макроорганизме и так далее. Отличительной чертой персистенции является то, что она развивается на фоне приобретенного иммунитета, который оказывается не эффективным, а также то, что для ряда микробов она является патогенетической нормой (вирусы, риккетсии и хламидии, микобактерии, трепонемы, бруцеллы, возбудитель четырехдневной малярии). Персистенция может проявляться в форме:

- **микробоносительства** (бактерио-, паразито-, вирусо- или микононосительства), представляющего собой инфекционный процесс на субклиническом уровне, при котором микроб короткий или длительный промежуток времени, а в ряде случаев пожизненно, сохраняется в макроорганизме не вызывая клинических проявлений и выделяется в окружающую среду. Микробоносительство сопровождается иммунологическими изменениями в макроорганизме. Морфологические и функциональные изменения в макроорганизме слабо выражены. Исключение составляет здоровое микробоносительство, при котором морфофункциональных и иммунологических изменений нет. Носительство может формироваться как в результате перенесенного заболевания (брюшной тиф, сальмонеллез, дифтерия), так и являться одной из стадий инфекционного процесса, предшествуя его генерализации (менингококковая инфекция).
- **латентной инфекции** (син.: дремлющей инфекции) являющейся своеобразной формой микробоносительства, при которой микроб длительно находится в макроорганизме, но не выделяется в окружающую среду. Как правило, латентная инфекция является закономерной стадией инфекционного процесса при заболеваниях, склонных к хроническому течению (бруцеллез, сифилис, герпетическая инфекция, токсоплазмоз).
- **хронической инфекции**, которая длится свыше 6 месяцев и может протекать в виде непрерывной или рецидивирующей формы, характеризующейся сменой периодов ремиссий и обострений, при которых микробы выделяются в окружающую среду в течение многих месяцев и даже лет. К первично хроническим заболеваниям относятся бруцеллез, туберкулез, лепра, малярия и сифилис.

В вирусологии в отдельную группу выделены медленные вирусные инфекции.

Особенности формирования патогенности у вирусов

Формы взаимодействия вирусов с клеткой

Особенности вирусных инфекций

В отличие от других представителей мира микробов, вирусы являются облигатными внутриклеточными паразитами на генетическом (молекулярном) уровне. Среди них нет непатогенных, поэтому применительно к ним термин патогенность обычно не применяют, а вирулентность обозначают как инфекционность или инфекциозность. В связи с выше изложенным, инфекционный процесс при вирусных инфекциях связан, прежде всего, с поражением клеток, в которых они размножаются, и всегда является взаимодействием двух геномов. Патогенные свойства вирусов складываются из следующих компонентов: способности вируса проникать в организм и адсорбироваться на клеточных мембранах, проникать в чувствительные к ним клетки; способности этих клеток депротенинировать вирусный геном и делать его функционально активным; перmissивности клеток или возможности этих клеток обеспечить транскрипцию и репликацию генетического материала, полноценную сборку вирионов; возможности воспроизведения в клетках нескольких циклов репродукции вирусов, цитопатического действия вируса; способности вирусов распространяться на новые клетки расположенные рядом с пораженными, распространения вирусов за пределы первичного очага поражения по всему организму; способности вызывать местные и общие патологические процессы, лежащие в основе клинических проявлений вызываемых ими заболеваний; способности вируса к переходу в новый организм и обеспечение его эстафетной передачи. Все эти свойства необходимы, но в то же время, сами по себе они могут быть недостаточными для патогенного действия вируса. Некоторые из этих свойств обусловлены клетками, в которых они размножаются, что получило название хозяинного или хозяйского ограничения клеткой.

Многие вирусы проникают в организм непосредственно через слизистые оболочки, которые служат входными воротами инфекции и защищены целым рядом неспецифических факторов резистентности: протеолитическими ферментами, слизью, солями желчных кислот и так далее, поэтому вирусы должны быть устойчивы к действию данных неблагоприятных факторов, что, и детерминируется генами вирусов. Например, кишечные вирусы обычно устойчивы к кислотам

значением pH, detergentному действию солей желчных кислот и к разрушающему их действию протеолитических ферментов.

Способность вирусов адсорбироваться на клеточных мембранах чувствительных к вирусам клеток является специфическим процессом для вирусов. Этот процесс протекает при участии прикрепительных белков (антирецепторов) и чувствительных к ним клеточных рецепторов. Простые вирусы содержат прикрепительные белки в составе капсида (VP₁ у пикорнавирусов, молекулы минорного белка-1 у реовируса, являющегося гемагглютинином). У сложно устроенных вирусов эти белки входят в состав суперкапсида (гликопротеины тога-, флави- и буньявирусов, gp120 у возбудителя СПИДа, Hbs-антиген у вируса гепатита В, большая молекула гемагглютинина вируса гриппа, HN (гемагглютинин-нейраминидаза) у ряда представителей парамиксовирусов, H-гемагглютинин у вируса кори, G-гликопротеин у вируса бешенства и так далее. При этом такие сложные вирусы, как вирус осповакцины и вирус простого герпеса, могут иметь прикрепительные белки нескольких видов. Способность вирусов менять круг хозяев и адаптироваться к новому хозяину обусловлена изменением первичной структуры в области участка прикрепительного белка, узнающего клеточный рецептор. Эти участки консервативны по своему строению и расположены в углублениях-каньонах, которые чрезвычайно малы по своим размерам, благодаря чему недоступны для активных центров антител реагирующих лишь с окружающими эти углубления гипервариабельными участками, что позволяет вирусам избежать иммунологического пресса. Мутации в генах, кодирующих антирецепторы, иногда приводят к полной потере способности вирусов взаимодействовать с клеточными рецепторами.

Сама по себе адсорбция вирусов на поверхности клетки далеко не всегда приводит к проникновению вирусов в клетки. Многие вирусы, имеющие гемагглютинин на своей поверхности адсорбируются на эритроцитах, особенно на безъядерных эритроцитах млекопитающих, но не проникают в них, поскольку последние лишены способности к эндоцитозу. Это же в значительной степени справедливо и для сохранивших ядра птичьих эритроцитов. Но если одновременно с эндоцитозом не произойдет слияния клеточных и вирусных мембран при заражении сложными вирусами, имеющими суперкапсид, и сходное взаимодействие вирусного капсида с клеточной мембраной при заражении простыми вирусами, то только эндо-

цитоза будет недостаточно, так как эндоцитозная вакуоль станет "кладбищем" для вирионов. Эта стадия взаимодействия чрезвычайно важна и специфична для разных вирусов. В ней принимают участие специальные белки слияния, которые есть у многих оболочечных вирусов (F-белки парамиксовирусов) или их функциональные участки (олигопептид слияния у ортомиксовирусов, gp41 у ВИЧ). Белки слияния приводят к нарушению функции клеточных мембран, изменению их проницаемости. Действие белков слияния можно сравнить с действием некоторых бактериальных белковых токсинов, которые синтезируются бактериями в виде протоксина, превращающихся в токсины в результате ограниченного протеолиза. Белки слияния не идентичны прикрепительным белкам вирусов. Наиболее хорошо изучен белок слияния у парамиксовирусов, получивший название F-белка (от англ. сл. fusion - слияние). В отличие от других белков слияния, F-белок парамиксовирусов обладает способностью вызывать слияние клеточных и вирусных мембран при нейтральных значениях pH, благодаря чему объясняется уникальная способность этих вирусов проникать в клетку минуя обычный путь эндоцитоза. Область F-белков, участвующая в слиянии, обладает высоким консерватизмом. Мутации в этой области блокируют процесс слияния. Белки слияния других оболочечных вирусов, таких как вирусы гриппа, везикулярного стоматита, бешенства, желтой лихорадки, лесов Семлики, Синдбис, буньявирусов, вируса Эпштейна-Барр и так далее, требуют для проявления активности низких значений pH (5,0 - 5,5) в рецептосомах, в результате чего меняется их конфигурация и на поверхности появляются последовательности гидрофобных аминокислот, осуществляющих слияние. Слияние может происходить извне и изнутри. При высокой множественности заражения происходит слияние извне, которое появляется почти сразу же после заражения и не требует синтеза кодируемых вирусом белков. Слияние изнутри обнаруживается при низкой множественности заражения и появляется на поздних стадиях инфекционного процесса и обусловлено вновь синтезированными белками слияния. Слияние извне характерно для парамиксовирусов и ВИЧ, слияние изнутри для герпесвирусов, вирусов гриппа и т. д. Для проявления инфекционной активности вирусов показана необходимость посттрансляционного процессинга белков слияния, заключающегося в протеолитическом нарезании белка предшественника ведущего к его активации. Нарезание происходит путем точечного или ограниченного протеолиза

с образованием двух фрагментов, один из которых взаимодействует с липидным бислоем клеточной мембраны. Для нарезания вирусных белков требуются протеазы определенной специфичности. Эти протеазы могут иметь как клеточное, так и вирусное происхождение. Данный процесс протекает либо в аппарате Гольджи, либо после отпочковывания вирусной частицы от клетки, поэтому зависит как от наличия протеаз в клетке, так и в омывающей клетку жидкости. Мутации в участке нарезания ведут к блокированию протеолиза и продукции неинфекционных вирусов, неспособных осуществлять многоцикловую инфекцию, поэтому инфекционный процесс будет носить abortивный характер. Степень протеолиза имеет большое значение для генерализации вирусной инфекции в организме. Данный критический процесс в формировании патогенности вирусов представляет уязвимую мишень для ингибиторов протеолиза.

В отличие от парамиксовирусов, у вирусов гриппа белком слияния является гемагглютинин, обуславливающий также адсорбцию вирусов к клетке. Однако функции прикрепления и слияния разделены между разными его участками, большой (HA₁) и малой (HA₂) субъединицами соответственно. Важным фактором патогенности у вирусов гриппа является нейраминидаза, которая, удаляя остатки сиаловой кислоты с вирусного гемагглютинина, делает его доступным для протеолитического расщепления, необходимого для проявления инфекционности вирусов.

Очевидно, что сходный по функции с белками слияния сложных вирусов белок существует в составе капсида простых вирусов, и один из поверхностно расположенных белков капсида вызывает дестабилизацию клеточной мембраны, что способствует проникновению модифицированного капсида из эндоцитарной вакуоли в цитоплазму.

Таким образом, белок слияния является важным фактором патогенности вирусов, обеспечивая трансмембранное проникновение вирусов в клетку, вызывает слияние клеток (образование синцития) и выводит из строя не только зараженные клетки, но и незараженные клетки, входящие в состав синцития. Он обуславливает возможность перехода вируса из клетки в клетку по образовавшимся межклеточным мостикам, благодаря чему вирусы не попадают в межклеточное пространство и недоступны для вируснейтрализующих антител.

Взаимодействие вируса и клетки - это всегда взаимодействие двух геномов, а именно вирусного и клеточного. В результате ад-

сорбции вируса, его проникновения в клетку и разведения происходит освобождение генетического материала вирусов, который становится функционально активным, так как освобождается от внешних защитных оболочек, препятствующих его экспрессии. Степень активности генома обусловлена разной степенью депротенизации у вирусов разных семейств. Депротенизация осуществляется либо клеточными протеазами, либо поверхностно активными структурами клетки (хозяйинное ограничение клетки). Исключение составляют вирусы оспы. При этом для сложно устроенных вирусов минимальной инфицирующей структурой оказались внутренние компоненты вирусной частицы - сердцевины и нуклеокапсиды с модифицированными белками и измененной конформацией, а для простых вирусов - нуклеиновые кислоты, тесным образом связанные с внутренними или геномными белками, функция которых связана с функциями генома и их регуляцией. Ключевым моментом в репликации вирусов является использование для синтеза вирусных белков хозяйских структур клетки, синтезирующих белки. Эукариотическая клетка навязывает вирусу два ограничения.

Во-первых, так как клетка синтезирует в ядре свою собственную мРНК путем транскрипции своей ДНК и последующего посттранскрипционного процессинга транскрипта, ни в ядре, ни в цитоплазме нет ферментов, необходимых для транскрипции мРНК с вирусного РНК-генома, а в цитоплазме нет ферментов, способных транскрибировать вирусную ДНК. Поэтому клеточную транскриптазу могут использовать только ДНК-геномные вирусы, способные проникать в ядро. Все другие вирусы должны создавать собственные ферменты для синтеза мРНК. Для транскрипции ДНК-геномных вирусов в цитоплазме клетки необходим специальный фермент - вирусная РНК-полимераза, которая является структурным вирусным белком. У РНК-геномных вирусов транскрипция осуществляется вирусоспецифическими транскриптазами, которые могут быть как структурными (эндогенная транскриптаза), так и неструктурными белками. У сложно устроенных РНК-геномных вирусов транскрипция происходит не на голой матрице РНК, а в составе вирусных нуклеокапсидов или сердцевин (транскриптивные комплексы). Связанные с геномом капсидные блоки необходимы для транскрипции, так как обеспечивают правильную конформацию тяжа РНК, защиту его от клеточных протеаз, связь отдельных фрагментов генома друг с другом, а также регуляцию транскрипции.

Во-вторых, синтезирующий аппарат эукариотической клетки приспособлен для трансляции только моноцистронных мРНК, так как он не распознает внутренних участков инициации в мРНК. В результате вирусы вынуждены синтезировать либо отдельные мРНК для каждого гена, либо мРНК, включающие несколько генов и кодирующих большой полипротеин, который затем разрезается на индивидуальные белки. Транскрипция вирусного генома строго регулируется на протяжении инфекционного процесса многочисленными вирусоспецифическими и клеточными факторами. Со степенью транскрипции нередко связан характер инфекции, ее тип (от продуктивной до abortивной инфекции).

Важную роль в регуляции процессов транскрипции играют гены усилители и трансактиваторы. Они расположены в специальной области генома вирусов и содержат гены, усиливающие и активирующие экспрессию структурных генов. Усилители - это генетические элементы, усиливающие транскрипцию. Структура вирусных усилителей не отличается от структуры клеточных. Факторы транскрипции, связывающиеся с промотором и усилителем, выполняют одну и ту же функцию и могут представлять собой как клеточные, так и вирусные белки. Усилители, контролирующие уровень экспрессии генов обнаружены у паповавирусов, гепаднавирусов, герпесвирусов, ретровирусов и ряда других вирусов.

Белки трансактиваторы не обладают специфичностью действия. Они связываются с регуляторными областями генов и одновременно активируют усиленную транскрипцию всех генов, в том числе и других вирусов, что сопровождается взрывной продукцией вирусных частиц, а также включают экспрессию бактериальных генов и клеточных онкогенов. Они действуют не только на стадии транскрипции, но и на посттранскрипционном уровне. Взаимодействие вирусных и клеточных трансактиваторов может приводить к переходу латентной инфекции в литическую, а также к онкогенной трансформации зараженных клеток. Как и усилители, трансактиваторы содержат две важные для их функции области. Одна из них определяет транспорт и связывание белка с мишенью, а другая представляет собой активный центр и выполняет основную активирующую функцию белка. Блокировка функции трансактиваторов на основе конкуренции с белками-мутантами или пептидами, соответствующими функциональным областям трансактиваторов является перспективным направлением в противовирусной терапии. Трансакти-

ваторы обнаружены у вируса иммунодефицита человека, вируса гепатита В, герпесвирусов, аденовирусов, паповавирусов.

Усилители и трансактиваторы являются необходимым атрибутом вирусов как генетических паразитов, конкурирующих с клеточным геномом. Неравные шансы небольших по размерам вирусов на победу уравниваются возникшими в ходе эволюции генетическими элементами, позволяющими гораздо меньшей по величине молекуле вирусного генома успешно завершить экспрессию своих генов и создать вирусное потомство. При этом вирусы широко используют механизмы клеточного происхождения, которые теперь обращены против клетки-хозяина.

Важную роль в формировании патогенности сложных вирусов играет синтез М-белка (матриксного белка), участвующего в сборке вирусной частицы. Включение М-белка в плазматическую мембрану является лимитирующим событием, определяющим возможность почкования вирусных частиц. Синтез М-белка жестко регулируется как вирусоспецифическими, так и клеточными механизмами. Количество М-белка в зараженных клетках во многом определяет особенности репродукции вируса в данной клеточной системе. Аберрантный синтез М-белка и его нарушенный внутриклеточный транспорт служит одной из частых причин abortивных и персистентных вирусных инфекций. Экспрессия гена М значительно варьирует в клетках разного происхождения.

Критическим событием в окончательном приобретении вирусом инфекционной активности является посттрансляционная модификация вирусных белков, среди которых существенным и обязательным процессом почти у всех вирусов является протеолитическое нарезание вирусных белков, ведущее к их активации.

Заражение восприимчивых клеток не означает, что неизбежно будет происходить размножение вируса и накопление его потомства, так как восприимчивость не идентична перmissивности клеточной системы. Это одна из главных концепций в вирусологии. Многие стадии взаимодействия вируса с клеткой имеют не столько вирусоспецифическую, сколько опосредованную клеткой природу (эндоцитоз, депротеинизация, синтез вирусоспецифических белков и так далее). Клетка принимает активное участие в формировании патогенных вирусов. Лишь в перmissивной клеточной системе, содержащей весь набор необходимых факторов используемых вирусами на разных стадиях инфекционного процесса, репликативный цикл

завершается и приводит к образованию инфекционного потомства, что не будет происходить в полупермиссивных и непермиссивных клеточных системах. Эта особенность получила название хозяйинной или хозяйской рестрикции.

Патогенность вирусов имеет адресный характер. Каждый вирус имеет свою экологическую нишу. Одни из них поражают широкий круг хозяев, другие - более или менее близкие между собой виды, третьи - один единственный вид, хотя экспериментальными моделями могут быть разные виды животных. В пределах вида-хозяина вирус поражает определенные клетки, которые имеют рецепторы к данному вирусу, что и определяет тканевую тропизм вирусов. При этом разные вирусы могут взаимодействовать с различными клеточными рецепторами, так как одни и те же клетки могут иметь рецепторы для разных вирусов. С другой стороны, рецепторы для одного и того же вируса могут иметь разные клетки. Чаще всего наличие на клетках рецепторов для вирусов является и показателем возможности репродукции в них вирусов.

Тканевой тропизм определяется не только наличием на клетках рецепторов, но и возможностью осуществления в клетках вирусоспецифических синтезов. В зависимости от пермиссивности клеточной системы инфекция восприимчивых клеток может быть продуктивной, ограниченной и абортивной.

Продуктивная инфекция происходит в пермиссивных клетках и характеризуется полным циклом репродукции, который заканчивается формированием инфекционного потомства. Пермиссивность клеточной системы обуславливает и многократную цикличность размножения в ней вирусов.

Абортивной называется инфекция, которая не завершается образованием инфекционных вирусных частиц, или они образуются в гораздо меньшем количестве, чем при продуктивной инфекции. Абортивная инфекция может наступить в силу двух обстоятельств. Во-первых, несмотря на восприимчивость к заражению, клетки могут оказаться непермиссивными, так как в них могут экспрессироваться не все, а лишь некоторые гены вирусов. В основе механизмов генетически обусловленной непермиссивности клеток лежит либо отсутствие клеточных факторов, необходимых для репродукции, либо наличие факторов, нарушающих процессы репродукции вирусов. Во-вторых, абортивная инфекция может быть результатом заражения как пермиссивных, так и непермиссивных клеток дефектными

вирусами, у которых отсутствует полный набор вирусных генов, необходимых для репродукции. Дефектные вирусы представляют собой крайнюю форму паразитизма, так как они используют генные продукты, образованные другими часто не родственными им, не гомологичными вирусами. Примером таких вирусов являются аденоассоциированные вирусы и вирус гепатита D, помощником которого служит вирус гепатита В. Абортивную инфекцию вызывают также дефектные интерферирующие вирусные частицы, которые тоже лишены части генетического материала. В отличие от дефектных вирусов, в ходе репликации они интерферируют с гомологичными инфекционными вирусами, в связи с чем их назвали дефектными интерферирующими вирусными частицами (ДИ-частицами). Образование ДИ-частиц играет важную роль в ослаблении летального действия полноценных вирусов в силу интерференции и предрасполагает некоторые клетки к формированию в них длительной персистентной инфекции. Наконец, клетки могут быть только временно пермиссивными, вследствие чего вирус либо сохраняется в клетках до момента, когда они становятся пермиссивными, либо в любой данный момент вирусное потомство образуется только в немногих клетках популяции. Этот вид инфекции одними исследователями был определен как рестриктивный (restrictive), другими - как ограниченный (restringent). В ряде случаев цитолитические вирусы могут только лишь изменять функциональную активность клеток не вызывая их морфологических повреждений (изменять синтез гормонов, холестерина и так далее), или вызывать опухолевую трансформацию клеток. Дополнительным следствием как ограниченной, так и абортивной инфекции является сохранение в клетке вирусного генома.

Если геном вируса реплицируется независимо от клеточного генома, такая инфекция называется автономной. Если вирусный геном интегрирует в состав генома клетки и реплицируется вместе с ним, то такая инфекция называется интегративной (виrogenия). Интегрировать может как полный геном, так и часть генома. Например, при гепатите В возможна интеграция полного генома, при аденовирусной или герпесвирусной инфекциях обычно интегрирует часть генома, при заражении онковирусами может интегрировать как полный геном, так и часть его. Вирусные последовательности, входящие в состав генома клетки называются провирусом или провирусной ДНК. Интеграционный тип инфекционного процесса возможен при заражении адено-, папова-, герпесвирусами, вирусом

гепатита В, и обрызгатель для ретровирусов, имеющих фермент - обратную транскриптазу. Возникшая интеграция может явиться причиной ряда хронических и аутоиммунных заболеваний.

По исходу взаимодействия с клеткой инфекция может быть цитолитической и нецитолитической. Инфекция, завершающаяся гибелью клетки, называется цитолитической. Инфекция, которая непосредственно не приводит к лизису клетки, в результате чего клетка еще может функционировать в течение определенного периода времени, продуцируя вирусные частицы, называется нецитолитической.

Взаимодействие вируса с клеткой может носить как острую, так и хроническую форму. Острой называется такая форма инфекции, при которой после образования вирусного потомства клетка либо погибает, либо выздоравливает и не содержит вирусных компонентов. Хронической называется такая форма инфекции, при которой клетка длительное время продолжает продуцировать вирусные частицы или вирусные компоненты, и передает эту способность дочерним клеткам. Следует отметить, что для вирусных инфекций характерна гетерогенность вирусной популяции и изменение ее в динамике инфекционного процесса, формирование отдельных клонов, в том числе агрессивных, смена антигенной специфичности.

В результате разрушения клеток вирионы и вирусные компоненты, а также продукты распада клеток, образовавшиеся в результате автолиза клеток, поступают в ток крови, вызывая развитие симптомов интоксикации в виде лихорадки, а также вызывают развитие симптомов воспаления. Одновременно развиваются иммунные реакции как клеточного, так и гуморального типа.

Повреждение клеток вирусами, их отмирание и распад переносят вирусную инфекцию с клеточного уровня на органнй и организменный уровень. Распространение инфекции может происходить путем контакта с клетками, в том числе и по межклеточным мостикам, образовавшимся в результате слияния мембран изнутри; с выделениями слизистых оболочек как в близь лежащие, так и более отдаленные ткани и органы; по ходу нервных стволов, но чаще всего вирусы распространяются с током крови - гематогенно. Именно этим путем вирусы разносятся по организму и нередко принимают вторичную локализацию. Классическим примером служит полиомиелит, при котором вирус первично локализуется в эпителии тонкой кишки. В подавляющем большинстве случаев инфекционный процесс здесь и заканчивается, однако в ряде случаев развивается ви-

русемия, в результате которой вирус может вторично локализоваться в ЦНС, а именно в клетках передних рогов спинного мозга, а также в продолговатом мозге, что ведет к возникновению параличей и летальному исходу. Основную роль в распространении вирусов по макроорганизму играет состояние резистентности макроорганизма.

На организменном уровне вирусные инфекции можно разделить на очаговые инфекции, при которых действие вирусов проявляется в месте входных ворот инфекции, и генерализованные инфекции, при которых после ограниченного периода репродукции вирусов в первичном очаге происходит генерализация инфекционного процесса, и вирус достигает чувствительных тканей макроорганизма, формируя в них вторичные очаги. По длительности взаимодействия с макроорганизмом инфекция может быть острой и персистентной. Острая инфекция соответствует продуктивной инфекции на уровне клетки. Она может протекать как в клинически выраженной, так и иннапаратной форме и завершается либо выздоровлением, либо гибелью организма. Персистентная инфекция в зависимости от выделения вируса в окружающую среду и появления симптомов заболевания может проявляться в виде вирусоносительства или латентной, хронической и медленной вирусной инфекции.

Латентная инфекция - это скрытая инфекция, не сопровождающаяся выделением вирусов в окружающую среду. При латентных инфекциях вирус не всегда удается обнаружить с помощью классических методов в связи с его дефектным состоянием, либо в связи с персистенцией субвирусных компонентов, либо в связи с интеграцией в клеточный геном. Под действием активирующих факторов латентная инфекция может переходить клинически выраженную форму заболевания.

Хронической инфекцией называется длительно текущий патологический процесс, характеризующийся периодами ремиссий и обострений, при которых вирус выделяется в окружающую среду.

Медленной вирусной инфекцией называется такое взаимодействие вирусов с организмом, которое характеризуется длительным инкубационным периодом, длящимся многие месяцы и годы, последующим медленным и прогрессирующим течением заболевания с неизбежным летальным исходом, поражением какой либо одной системы макроорганизма, как правило, ЦНС.

Большинство вирусов человека и животных способны персистировать в макроорганизме, что ведет к проэпидемичиванию населения

и сохранению вирусов как биологического вида. Способность к персистенции выработалась у многих вирусов как механизм длительного сохранения в организме теплокровного хозяина или членистоногого-переносчика. Персистенция вирусов может быть результатом действия многих причин, связанных как с вирусом, так и с клеткой хозяина, например в результате изменения репликации, и транскрипции вируса при заражении неполным или дефектным вирусом, образования мутантов, изменения экспрессии вирусных генов, нарушении функции иммунцитов, приводящей к супрессии иммунного ответа. Способность к персистенции определяется во многом перmissивностью клеточной системы. Так, в эпителиальных и других интенсивно делящихся клетках происходят полные многократные циклы репродукции герпесвирусов. В нервных же клетках, которые, как известно, не делятся, герпесвирусы не размножаются, а существуют в виде плазмиды, так как в этих клетках нет ферментов, обуславливающих клеточно-зависимый синтез вирусных ДНК.

Основы эпидемиологии инфекционных болезней

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.

Условия и механизмы формирования эпидемического процесса, методы его изучения, а также совокупность противоэпидемических мероприятий, направленных на предупреждение и снижение инфекционных заболеваний, являются предметом изучения специальной наукой - эпидемиологией.

Биологической основой эпидемического процесса является паразитарная система, то есть взаимодействие популяций паразита и хозяина. В процессе такого взаимодействия при любой инфекции или инвазии происходит взаимное влияние популяций паразита и хозяина, которые в результате этого взаимно адаптационно изменяются. Взаимодействие паразитарной системы с социальными условиями жизни населения превращает ее в эпидемический процесс.

Эпидемический процесс обуславливает непрерывность взаимодействия трех его элементов:

1) источник инфекции;

2) механизмы, пути и факторы передачи;

3) восприимчивость коллектива.

Выключение любого из этих звеньев приводит к прерыванию эпидемического процесса.

Первый элемент эпидемического процесса представляет источник инфекции. Понятие "источник возбудителя инфекции" означает живой или абиотический объект, являющийся местом естественной жизнедеятельности патогенных микробов, из которого происходит заражение людей или животных. Источником инфекции может быть организм человека (больного или носителя), организм животного и абиотические объекты окружающей среды. Инфекции, при которых источником инфекции служит только человек называются антропонозными, а инфекции, где источником служат больные животные, но может болеть и человек - зоонозными. Кроме того, выделяют группу сапронозов, при которых источником инфекции служат объекты окружающей среды. Сапронозы - это болезни, возбудители которых имеют не только позвоночного хозяина, но и место развития, и резервуар неживого происхождения (органические вещества, в том числе пища, почва, растения). Возбудители сапронозов являются псевдопаразитами человека и животных. Они постоянно и естественно обитают в окружающей среде (вода, почва) и для поддержания своего существования в природе не обязательно нуждаются в эпидемическом процессе. В связи с этим эпидемический процесс сапронозов представляет собой процесс заражения людей в результате лишь автономного "выброса" возбудителей из объектов окружающей среды в человеческий коллектив без последующего воспроизводства одним случаем заболевания других. Эпидемический процесс при сапронозах представляет собой проявление способности их возбудителей к ложному паразитизму, а каждый случай заболевания человека является, как и при зоонозах, биологическим тупиком. Возбудители сапронозов, прежде чем вызвать заражение людей, нередко концентрируются на объектах окружающей среды в условиях (по крайней мере, по температуре и влажности) имитирующих среду живого зараженного организма человека или животного: легионеллы - в испарителях кондиционеров или в душевых установках, иерсинии - на гниющих овощах в овощехранилищах и т.д. В результате образуется масса микробов, достаточная для формирования инфицирующей дозы (которая должна быть очень большой, как во всех случаях, когда речь идет о условно-патогенных микроорганизмах),

обеспечивающей предоление защитных иммунологических барьеров макроорганизма. При этом происходит не просто механическая концентрация микробов, но и их размножение, сопровождающееся процессами изменчивости, в частности повышение вирулентности. Происходит своеобразное явление, которое можно обозначить как "феномен преадаптации" возбудителей сапронозов к переходу от сапрофитического существования в окружающей среде к паразитическому образу жизни в организме.

Второй элемент эпидемического процесса составляют механизм, пути и факторы передачи. Русским ученым-эпидемиологом Л.В. Громашевским был сформулирован закон соответствия механизма передачи локализации возбудителя в организме. В соответствии с этим законом механизмы и пути передачи можно представить следующим образом (табл. 1).

Третий элемент эпидемического процесса составляет восприимчивость коллектива. Замечено, что если иммунная прослойка в популяции составляет 95% и выше, то в данном коллективе достигается состояние эпидемического благополучия и циркуляция возбудителя прекращается. Поэтому задачей по предупреждению эпидемий является создание в коллективах данной иммунной прослойки путем проведения вакцинации против соответствующих возбудителей.

В соответствии с этим противоэпидемические мероприятия, проводимые в коллективе могут быть направлены на различные звенья эпидемического процесса. Мероприятия 1 группы направлены на источник инфекции; мероприятия 2 группы направлены на разрыв механизма и путей передачи и мероприятия 3 группы - на восприимчивый коллектив.

К мероприятиям 1 группы относится комплекс мер, направленных на ликвидацию источника инфекции: больных необходимо выявлять, изолировать и лечить; носителей - выявлять, ставить на учет и санировать; больных животных, обычно, уничтожают.

Мероприятия 2 группы направленные на разрыв механизмов и путей передачи, включают в себя комплекс санитарно-гигиенических мероприятий по благоустройству населенных пунктов (например, централизованное водоснабжение и канализация), разукрупнение организованных коллективов, карантинные мероприятия, санитарный надзор за объектами пищевой промышленности и общепита, соблюдение правил асептики, антисептики, дезинфекции и стерилизации в больничных учреждениях и др. Это наиболее трудоемкие

и, к сожалению, наименее эффективные мероприятия, особенно, при инфекциях характеризующихся множественностью механизмов, путей и факторов передачи, как, например, зоонозные или внутрибольничные инфекции.

Мероприятия 3 группы направленные на восприимчивый коллектив включают в себя, если это возможно, мероприятия по созданию искусственного приобретенного иммунитета - активного путем проведения вакцинации или пассивного с помощью сывороток и иммуноглобулинов. При отсутствии в арсенале врача специфических профилактических иммунологических препаратов мероприятия 3 группы сводятся к санитарно-просветительной работе среди населения.

В соответствии с выше изложенным инфекции можно подразделить на управляемые, при которых имеются эффективные меры воздействия на одно или несколько звеньев эпидемического процесса (например, вакцинация) и неуправляемые, при которых такие меры отсутствуют. Поэтому конечной целью эпидемиологии по борьбе с управляемыми инфекциями является их ликвидация в глобальном мировом масштабе. К 1980 году усилиями мирового сообщества, координируемыми ВОЗ, удалось ликвидировать особо опасную инфекцию - натуральную оспу. В ближайших планах ВОЗ ликвидация ряда других управляемых инфекций, таких как полиомиелит, корь и др.

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

- спорадическая заболеваемость - это обычный уровень заболеваемости данной нозологической формой на данной территории в данный исторический отрезок времени;
- эпидемия - это уровень заболеваемости данной нозологической формой на данной территории в конкретный отрезок времени, резко превышающий уровень спорадической заболеваемости;
- пандемия - это уровень заболеваемости данной нозологической формой на данной территории в конкретный отрезок времени, резко превышающий уровень обычных эпидемий. Как правило, такой уровень заболеваемости трудно удержать в рамках

определенного географического региона и заболеваемость обычно быстро распространяется, захватывая новые и новые территории (например, пандемии чумы, холеры, гриппа, ВИЧ-инфекции и др.). Не исключена возможность пандемии какого-либо заболевания в строгих географических рамках, например, пандемия сыпного тифа в период гражданской войны в России (1918-1922 гг.), которая не вышла за границы России.

Эндемия - не характеризует интенсивность эпидемического процесса, она включает в себя относительную частоту заболеваемости данной нозологической формой на данной географической территории. Различают эндемию природно-очаговую, связанную с природными условиями и ареалом распространения в природе резервуаров инфекции и переносчиков, например, природные очаги чумы; и эндемию статическую, обусловленную комплексом климатогеографических и социально-экономических факторов, например, холера в Индии и Бангладеш.

В соответствии с распространенностью инфекционные болезни можно разделить на:

1. Кризисные - заболеваемость свыше 100 случаев на 100 тыс. населения, например СПИД;
2. Массовые - заболеваемость 100 случаев на 100 тыс. населения, например ОРЗ, ОКИ, ГВЗ;
3. Распространенные управляемые - заболеваемость 20-100 случаев на 100 тыс. населения, например, корь, дифтерия, столбняк, полиомиелит;
4. Распространенные неуправляемые - заболеваемость менее 20 случаев на 100 тыс. населения, например, газовая гангрена, псевдотуберкулез;
5. Спорадические - единичные случаи на 100 тыс. населения, например, сыпной тиф.

Эколого-эпидемиологическая классификация инфекционных болезней

С учетом изложенных выше особенностей эпидемического процесса разработана современная эколого-эпидемиологическая классификация инфекционных болезней человека (табл. 2).

Первичное эколого-эпидемиологическое разделение всех инфекционных болезней человека должно учитывать в своей основе

главную среду обитания (резервуар) возбудителя в природе, с которой так или иначе, связано заражение человека. Существуют три главные специфические среды обитания: организм человека (антропонозы), организм животного (зоонозы), внешняя среда (сапронозы). Сочетание двух резервуаров возбудителя свойственно переходным формам. При антропонозах человек - единственный резервуар возбудителя в природе и источник заражения. Во главу угла классификации здесь ставится характер взаимоотношений возбудителя с организмом человека (локализация) либо с человеческой популяцией (механизм передачи). При более детальной классификации антропонозов придерживаются общепринятого деления на кишечные, кровяные, респираторные, наружных покровов и вертикальные (от матери плоду).

Принципиально другая картина наблюдается у инфекций, возбудители которых имеют внечеловеческие резервуары в природе. При этих инфекциях локализация возбудителя в организме человека или механизм его передачи от человека человеку - вовсе не причина, а следствие процессов, обеспечивающих нормальную жизнедеятельность патогенного микроба.

При зоонозах основным резервуаром возбудителя в природе служат животные, преимущественно млекопитающие и членистоногие. Именно они обеспечивают существование возбудителя как биологического вида и вызывают эпизодическое заражение человека, тогда как роль человека биологически недетерминирована и несущественна для паразита. Зоонозы делятся на две эколого-эпидемиологические группы: болезни домашних (сельскохозяйственных, пушных, домашних) и синантропных животных (в основном грызуны); болезни диких животных.

При сапронозах основной резервуар возбудителя - субстраты внешней среды (почва, вода и др.), которые способны сами по себе обеспечить устойчивое его существование в природе. Для возбудителей типичных сапронозов внешняя среда служит практически единственной или основной средой обитания возбудителя. Другие сапронозы представляют длинный и плавный переход к зоонозным инфекциям, в ходе которого постепенно возрастает роль животных как резервуара возбудителя. Их называют сапрозоонозами.

Классификация сапронозов по механизму передачи невозможна. Человек и теплокровные животные являются биологическим типом для возбудителя, поэтому закономерной цепной передачи его

от особи к особи не существует. Эпидемический процесс носит качественно иной - веерообразный характер, будучи представлен независимыми заражениями людей от общего резервуара - субстратов внешней среды. С эпидемиологических позиций сапронозы подразделяются по природным резервуарам на почвенные и водные.

"Чистые" сапронозы - природно-очаговые заболевания: их возбудители являются компонентами естественных наземных или водных экосистем. Доказано автономное существование легионелл в природных водоемах; клостридий и грибов-возбудителей глубоких микозов в почве.

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

Понятие о конвенционных (карантинных) и особо опасных инфекциях

Настоящее время характеризуется бурным ростом международных связей. Активизации межгосударственной миграции населения в значительной степени способствует развитие современных транспортных средств. Попытки предотвращения распространения инфекционных болезней путем установления разного рода карантинных известны с XIV века. Накопленный опыт международных мер по предупреждению распространения карантинных инфекций позволил прийти к принципиальному выводу: без наличия быстрой и централизованной системы обмена эпидемиологической информацией между государствами невозможно своевременно принять соответствующие меры национальной и международной безопасности.

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

1 октября 1952 года вступили в действие Международные медико-санитарные правила. Правила касались чумы, холеры, желтой лихо-

радки и натуральной оспы. Основная цель правил заключалась в обеспечении противоэпидемической защиты государств от заноса инфекций. Правила обязывают национальные органы здравоохранения немедленно уведомлять ВОЗ о возникновении карантинных болезней и регулярно сообщать об эпидемиологической ситуации в стране. В свою очередь на ВОЗ возлагается ответственность за быстрое распространение получаемой информации.

При возникновении в любой точке планеты случаев карантинных инфекций вступает в силу согласно правилам следующая система:

- 1) страна направляет в ВОЗ информацию о возникших случаях;
- 2) ВОЗ обрабатывает данные и направляет их всем странам мира;
- 3) страны мира, получив информацию, принимают решение относительно проведения каких-либо особых противоэпидемических мероприятий и информируют об этом ВОЗ;
- 4) ВОЗ обрабатывает полученную информацию и направляет ее всем странам мира.

Аналогичным образом осуществляется обмен информацией после ликвидации случаев заболевания в пораженном районе. Главным каналом передачи информации является еженедельный эпидемиологический бюллетень *Weekly epidemiology review (WER)*, а также автоматическая телексная связь накопления и передачи информации по которой распространяется дневная сводка по карантинным болезням.

Наиболее эффективный контроль за международным распространением инфекционных болезней может быть основан на постоянно действующей системе глобального эпидемиологического надзора, направленного, с одной стороны, на выявление и уменьшение размеров пораженных болезнью территорий, а с другой - на совершенствование противоэпидемических мероприятий, снижающих риск распространения заболевания в случае его завоза извне. Глобальный эпидемиологический надзор за заразными болезнями предусматривает изучение распространения инфекции не только в пределах одной страны, но и циркуляция ее между странами. В России действуют правила по санитарной охране территории, которые распространяются на особо опасные инфекционные и паразитарные болезни: холеру, чуму, желтую лихорадку (карантинные болезни); вирусные геморрагические лихорадки Ласса и Марбурга-Эбола; малярию и другие опасные для человека инфекционные

болезни, передаваемые комарами (лихорадка Денге, Чикунгунья, лигганы Рифт, Западного Нила; энцефаломиелиты – западный, восточный, венесуэльский; энцефалиты – японский, калифорнийский, Сан-Луи, долины Муррей). Санитарная охрана территории России представляет систему государственной мероприятий, направленных на предотвращение заноса из-за рубежа и распространения на территории России особо опасных инфекций, ограничение и ликвидацию очагов этих болезней при их выявлении.

Таблица 1. Механизмы, пути и факторы передачи инфекции для разных групп инфекционных болезней

Локализация возбудителей в организме	Механизм передачи	Пути передачи	Факторы передачи
Желудочно-кишечный тракт	Фекально-оральный	<ul style="list-style-type: none"> • алиментарный • водный • контактно-бытовой 	<ul style="list-style-type: none"> • пища • вода • грязные руки • мухи • посуда и т. п.
Респираторный тракт	Аэрогенный (респираторный)	<ul style="list-style-type: none"> • воздушно-капельный • воздушно-пылевой 	<ul style="list-style-type: none"> • воздух • пыль
Кровь	Кровяной	<ul style="list-style-type: none"> • через укусы кровососущих эктопаразитов • парентеральный • половой 	<ul style="list-style-type: none"> • эктопаразиты • кровь • шприцы • хирургический инструментарий • инфузионные растворы и т. п.
Наружные покровы	Контактный	<ol style="list-style-type: none"> 1) раневой 2) контактно-половой 	<ul style="list-style-type: none"> • пули и т. д. • режущие предметы и т. п.
Зародышевые клетки	Вертикальный	вертикальный	

Таблица 2. Эколого-эпидемиологическая классификация инфекционных болезней

Классы инфекционных болезней	Группы внутри классов	Основной резервуар возбудителя	Репрезентативные болезни
Антропонозы	Кишечные	Человек	Брюшной тиф, гепатит А, полиомиелит, корь, краснуха, дифтерия, паротит, ветряная оспа, сыпной тиф, возвратный тиф вшивый, сифилис, гонорея и др.
	Респираторные		
	Кровяные		
	Наружных покровов		
	"Вертикальные"		
Зоонозы	Домашних и синантропных животных	Животные	Бруцеллез, ящур, лихорадка Q, орнитоз, трихофития и др.
	Диких животных (природно-очаговые)	Животные	Туляремия, клещевой риккетсиоз, клещевые боррелиозы, арбовирусные инфекции, обезьянья оспа, бешенство, лихорадка Ласса и др.
Сапронозы	Почвенные	Почва	Клостридиозы, актиномикоз, аспергиллез, гистоплазмоз, бластомикоз, кокцидиоидомикоз и др.
	Водные	Вода	Легионеллез, холера, мелиоидоз, НАГ-инфекция и др.
	Зоофильные (сапрозоонозы)	Внешняя среда+животные	Сибирская язва, лептоспирозы, иерсиниозы, листериоз, столбняк и др.

Литература

1. Внутренние болезни. В 10 книгах. Книга 3 / Под ред. *Е. Браунвальда, К. Дж. Исселбахера, Р.Г. Петерсдорфа* и др. - М.: Медицина. - 1993. - 480 с.
2. Внутрибольничные инфекции / Под ред. *Р.Л. Венцеля*. - М.: Медицина, 1990. - 656 с.
3. *Езержук Ю.В.* Патогенность как функция биомолекул / АМН СССР. - М.: Медицина, 1985. - 240 с.
4. Иммунология инфекционного процесса / Под ред. *В.И. Покровского, С. П. Гордякко, В. И. Дитячкова*. - М., 1994. - 305 с.
5. Микробиология и иммунология: Учебник / Под ред. *А.Д. Воробьева*. - М.: Медицина, 1999. - 464 с.
6. *Миронов А.Ю.* Основы клинической микробиологии и иммунологии / Под ред. *А. Д. Воробьева*. - М.: Из-во ММА им. И. М. Сеченова, 1997. - 143 с.
7. *Перетц Л.Г.* Значение нормальной микрофлоры для организма человека: М., Медгиз, 1955. - 435 с.
8. *Mechanisms of microbial disease* / Edited by *M. Schaechter, G. Medoff, V.I. Eisenstein*. - Baltimore: Williams @ Wilkins, 2-nd Ed., 1993. - 973 p.
9. *Medical Microbiology* / Edited by *D. Grenwood, R.C.B. Slack, J.F. Revlinger*. - Hong Kong: ELBS, 14-th Ed. - 827 p.
10. *Principles and practice of infectious diseases* / Edited by *G.L. Mandell, R.G. Douglas, J.E. Tenet*. - New York: a Wiley Medical Publication, 2-nd Ed., 1985. - 1760 p./
11. *Sutter V.L., Sinton D.M., Finegold S.M.* Wadsworth anaerobic Bacteriology Manual: 3-rd Ed. by the C. V. Mosby Company, St. Louis, 1980. - 131 p.
12. *Zinsser Microbiology* / Edited by *W.K. Joklik, H.P. Willeit, D.V. Amos*. - Norwalk: Appleton-Century-Crofts, 18-th Ed., 1984. - 1316 p.

Содержание

Введение	3
Участники инфекционного процесса	5
Стадии и уровни инфекционного процесса	6
Понятие об инфекционной болезни	9
Свойства микробов-возбудителей инфекционного процесса	10
Понятие о патогенных, сапрофитах и условно-патогенных микробах ..	10
Свойства патогенных микробов	11
Факторы патогенности микробов	18
Факторы патогенности, обуславливающие адгезию и колонизацию	19
Факторы патогенности, обуславливающие инвазивность и агрессивность ..	22
Факторы патогенности, обуславливающие антифагоцитарной активностью	25
Токсины бактерий	26
Белковые бактериальные токсины и их биологические свойства	27
Эндотоксины и их биологические свойства	32
Генетическая регуляция факторов патогенности	36
Роль состояния реактивности макроорганизма в возникновении и развитии инфекционного процесса	39
Влияние биологических и социальных факторов окружающей среды на состояние реактивности макроорганизма	44
Характерные особенности инфекционных болезней	48
Формы инфекционного процесса	55
Особенности формирования патогенности у вирусов. Формы взаимодействия вирусов с клеткой. Особенности вирусных инфекций	59
Основы эпидемиологии инфекционных болезней	70
Понятие об эпидемическом процессе	70
Эколого-эпидемиологическая классификация инфекционных болезней ..	74
Понятие о конвенционных (карантинных) и особо опасных инфекциях	76
Литература	81
Содержание	82

ММА Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Изготовлено в ООО «Издательский дом «Русский врач»

Москва, М.Трубцкая, д.8 (5-й этаж)

Заказ № 237. Тираж 500 экз. Формат 84x108 1/32