

Тема: Патопфизиология инфекционного процесса

Цель лекции: изучить причины и механизмы развития инфекционного процесса.

Вопросы лекции:

1. Этиология инфекционного процесса (факторы патогенности, условия возникновения).
2. Звенья патогенеза инфекционного процесса. Расстройства функций организма.
3. Периоды течения инфекционного процесса.
4. Механизмы защиты организма от возбудителей инфекции.
5. Принципы профилактики и терапии инфекционного процесса.

Инфекционный процесс (инфП) — типовой патологический процесс, возникающий под действием микроорганизмов, представляет собой комплекс взаимосвязанных изменений: функциональных, морфологических, иммунобиологических, биохимических и других, лежащих в основе развития конкретных инфекционных болезней (инфБ).

В России в настоящее время ежегодно регистрируется более 30 млн. больных инфБ, включая грипп и острые респираторные заболевания. Общей тенденцией является изменение спектра регистрируемых инфБ. Параллельно с увеличением доли заболеваний, вызываемых условно-патогенными бактериями, появились принципиально новые возбудители (ВИЧ-инфекция, прионные инфекции, геморрагические лихорадки из группы арбовирусных инфекций и пр.). Против них пока не разработано эффективных методов контроля и лечения. В последние годы, несмотря на предпринятые ранее эффективные меры, вновь стала расти заболеваемость туберкулёзом. Люди чаще стали повторно болеть теми инфБ, после которых обычно вырабатывается стойкий иммунитет (корь, ветряная оспа и пр.). Имеются сведения о важной роли некоторых возбудителей инфБ в формировании хронических заболеваний терапевтического характера (язвенная болезнь

желудка). ИнфБ по их распространённости устойчиво удерживают третье место в мире (после болезней ССС и онкологических заболеваний).

Крупные эпидемии и пандемии инфБ уносили многие миллионы жизней: от эпидемии чумы в средние века погибла треть населения Европы; в XVII-XVIII веках натуральной оспой ежегодно заболевало около 10 млн. человек. Вместе с тем в тот период эмпирически были выработаны:

1. Принципы борьбы с эпидемиями (например, сжигание одежды больных, трупов умерших, изоляция пациентов).
2. Открыты возбудители основных инфБ человека (сибирская язва, дифтерия, столбняк и др.).
3. Установлено, что патогенные для человека бактерии способны вырабатывать **токсины, с непосредственным действием которых стали связывать развитие патологического процесса.** Аргументом в пользу важной роли бактериальных токсинов в развитии инфБ явилась **высокая клиническая эффективность использования при них сывороток,** что способствовало существенному снижению летальности от инфБ.

Этиология

Организм человека — идеальный объект для роста и размножения микробов: достаточно высокая стабильность основных параметров внутренней среды (температура, электролитный состав, pH и др.) и лёгкая доступность питательных веществ.

ВЗАИМООТНОШЕНИЯ МАКРО- И МИКРООРГАНИЗМОВ

Паразитизм — форма антагонизма, при которой микроорганизм использует макроорганизм как источник питания и объект постоянного или временного обитания.

Мутуализм — форма взаимовыгодного сосуществования микро- и макроорганизма (например, бактерии из группы кишечной микрофлоры и организм).

Комменсализм — форма взаимоотношения микро- и макроорганизма, при которой жизнедеятельность микробов в макроорганизме не наносит последнему вреда (например, нормальная микрофлора кожи, слизистых оболочек).

ВИДЫ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ

К возбудителям инфБ относятся простейшие, грибы, бактерии, вирусы и прионы. Каждый из вышеуказанных возбудителей инфБ обуславливает специфические черты инфП. В значительной мере они определяются природой микроорганизма.

СВОЙСТВА ВОЗБУДИТЕЛЕЙ

Классическая модель инфП наиболее типична для бактериальных инфекций. При вирусных инфекциях развитие инфП имеет существенные отличия в связи с тем, что вирусы являются «генетическими паразитами». Важным отличительным свойством микроорганизмов-паразитов является их **патогенность** — способность вызывать определённую инфБ.

Патогенность — видовой признак (присущий представителям одного и того же вида возбудителя). Этот признак закреплён в генетической программе микроорганизма и, следовательно, передается по наследству.

Патогенность обеспечивает:

- 1) **проникновение микроорганизма в макроорганизм,**
- 2) **размножение в нём,**
- 3) **развитие болезни с патогенезом, характерным для данного возбудителя.**

Мерой патогенности является фенотипическое свойство — **вирулентность**. **Вирулентность** — свойство, характеризующее степень болезнетворности данного микроорганизма. Она зависит как от характеристик микроорганизма, так и от восприимчивости макроорганизма. В связи с этим вирулентность может повышаться или понижаться.

К основным факторам патогенности относят:

- 1) факторы распространения,

- 2) факторы адгезии,
- 3) факторы колонизации,
- 4) факторы защиты,
- 5) а также токсины.

Факторы распространения обеспечивают или облегчают проникновение возбудителя во внутреннюю среду организма и распространение в ней. К ним относятся:

- 1) ферменты (например, гиалуронидаза, коллагеназа, нейраминидаза);
- 2) жгутики (например, у холерного вибриона, кишечной палочки, протей);
- 3) ундулирующая мембрана (например, у спирохет и некоторых простейших).

Факторы адгезии и колонизации способствуют попадающим в организм хозяина микроорганизмам взаимодействовать со специфическими рецепторами клеток, обеспечивая тем самым возможность паразитирования, размножения и образования колоний. **Адгезивные молекулы** — поверхностные химические структуры микробных клеток белковой или полисахаридной природы. Различные адгезины обеспечивают прочность взаимодействия микробов с определёнными клетками макроорганизма.

Колонизация — размножение и образование большого количества однородных микробов (колоний). Этому способствуют также многие экзотоксины.

К факторам защиты возбудителя от бактерицидных механизмов организма хозяина относятся:

- 1) капсулы, механически защищающие микроб от фагоцитоза (таким свойством обладают, например, возбудители сибирской язвы, гонореи, туберкулёза);
- 2) факторы, угнетающие различные стадии фагоцитоза и реакции иммунитета (например, каталаза, содержащаяся у отдельных

штаммов стафилококка разрушает H_2O_2 и тем самым угнетает процесс переваривания микробов в фагоците;

3) протеаза гидролизует Ig;

4) коагулаза стимулирует свёртывание белков плазмы крови, в том числе АТ).

Токсины — вещества, оказывающие повреждающее действие на клетки и ткани организма хозяина. Описано более 50 разновидностей бактериальных токсинов. По происхождению их подразделяют на эндогенные (эндотоксины) и экзогенные (экзотоксины).

Инфицирующая доза — минимальное количество жизнеспособных возбудителей, необходимых для развития инфБ. От величины инфицирующей дозы микроба может зависеть тяжесть течения инфП, а в случае условно-патогенных бактерий — возможность его развития.

Величина инфицирующей дозы в большой мере зависит от вирулентных свойств возбудителя. Между этими двумя характеристиками существует обратная зависимость: чем выше вирулентность, тем ниже инфицирующая доза, и наоборот. Известно, что для такого высоковирулентного возбудителя, как чумная палочка (*Yersinia pestis*), инфицирующая доза может колебаться от одной до нескольких микробных клеток; для *Shigella dysenteriae* (палочка *Григорьева-Шуца*) — около 100 микробных клеток. В отличие от этого, инфицирующая доза низковирулентных штаммов может быть равна 10^5 — 10^6 микробных клеток.

Условия возникновения инфекционного процесса определяются:

- 1) входными воротами инфекции,
- 2) путями распространения инфекции в организме,
- 3) механизмами противоинфекционной резистентности организма.

Входные ворота инфекции — место проникновения микробов в макроорганизм. Такими воротами могут быть:

- 1) кожные покровы (например, для возбудителей малярии, сыпного тифа, кожного лейшманиоза);

- 2) слизистые оболочки дыхательных путей (для возбудителей гриппа, кори, скарлатины и др.);
- 3) слизистые оболочки ЖКТ (например, для возбудителей дизентерии, брюшного тифа);
- 4) слизистая оболочка мочеполовых органов (для возбудителей гонореи, сифилиса и др.);
- 5) стенки кровеносных и/или лимфатических сосудов, через которые возбудитель поступает в кровь или лимфу (например, при укусах членистоногих и животных, инъекциях и хирургических вмешательствах).

Входные ворота могут определять нозологическую форму заболевания. Так, внедрение стрептококка в области миндалин вызывает ангину, через кожу — рожу или пиодермию, в области матки — эндометрит.

Известны следующие **пути распространения бактерий в организме:**

- 1) по межклеточному пространству (благодаря бактериальной гиалуронидазе или дефектам эпителия);
- 2) по лимфатическим капиллярам — лимфогенно;
- 3) по кровеносным сосудам — гематогенно;
- 4) по жидкости серозных полостей и спинномозгового канала.

Большинство возбудителей имеет тропность к определённым тканям макроорганизма. Это определяется наличием молекул адгезии у микробов и специфических рецепторов у клеток макроорганизма, что ведёт к присоединению бактерий к рецепторам клеток мишеней.

Механизмы противинфекционной резистентности

Существуют эффективные защитные системы, препятствующие проникновению возбудителей в организм, их размножению и реализации их патогенных эффектов. Особенно велика роль факторов, тормозящих проникновение патогенных или условно-патогенных бактерий. Учитывая наличие защитных факторов макроорганизма, попадание в него инфекционного агента не означает обязательного и тем более немедленного

развития инфБ. В зависимости от условий инфицирования и состояния защитных систем инфП может вообще не развиваться или протекать в форме **бациллоносительства**.

В последнем случае какие-либо системные ответные реакции организма (включая иммунные) не выявляются.

1) **Общий патогенез инфекционного процесса** включает:

взаимодействия микроорганизмов и фагоцитов,

2) звенья патогенеза инфП (лихорадка, воспаление, гипоксия, нарушения метаболизма) и

3) состояние отдельных физиологических систем при развитии инфП.

В патогенезе развития инфП ключевую роль играет взаимодействие возбудителей болезней и фагоцитов. Результат этого взаимодействия во многом определяет особенности течения инфП. В классическом варианте защитная роль фагоцитов состоит в поглощении и уничтожении микроорганизмов. Однако возбудители некоторых инфБ обладают резистентностью к деструкции фагоцитами и даже способны размножаться в них. Вирусы могут проникать в фагоцитирующие клетки, изменяя их функциональную активность.

Основными общими звеньями развития инфП являются:

1) лихорадка,

2) воспаление,

3) гипоксия,

4) нарушения обмена веществ,

5) расстройства функций органов, тканей и их систем.

Биологический смысл лихорадки и воспаления изучен вами на 3 курсе. Лихорадка – самый яркий ответ острой фазы (ОФ). Важнейшие проявления острой фазы обусловлены вовлечением защитных и регуляторных систем организма (нервной, эндокринной, иммунной, кроветворной). Системные ответы при ОФ вызваны медиаторами **ИЛ1, ИЛ6, ФНО- α , интерферон-гамма**, и др. Воздействие медиаторов: на гипоталамус вызывает лихорадку;

на гипофиз – секрецию АКТГ; на костный мозг – лейкоцитоз; на иммунную систему – активацию лимфоцитов; на печень – синтез белков острой фазы.

Белки острой фазы участвуют в процессах, сохраняющих гомеостаз, способствуют развитию воспаления; фагоцитозу; нейтрализуют свободные радикалы; разрушают опасные ферменты.

С-реактивный белок (Срб) – главный белок системы врожденных защитных механизмов, способный распознавать чужеродные антигены. Он действует как опсонин, облегчая фагоцитоз микроорганизмов; активирует комплемент, способствуя лизису бактерий и развитию воспаления; стимулирует высвобождение цитокинов макрофагами.

Сывороточный амилоид А (САА). В сыворотке крови находится в комплексе с липопротеинами высокой плотности, вызывает адгезию и хемотаксис фагоцитов и лимфоцитов, способствуя воспалению.

Фибриноген – создает матрикс для заживления ран, обладает противовоспалительной активностью, препятствуя развитию отека.

Церулоплазмин – (поливалентная оксидаза) – протектор клеточных мембран, нейтрализующий супероксидный и другие радикалы, образующиеся при воспалении.

Гаптоглобин – связывает гемоглобин, образующееся соединение действует как пероксидаза, которая окисляет органические вещества, тем самым ограничивается потребление кислорода патогенными бактериями.

Антиферменты – (альфа-1-антитрипсин, АЛЬФА-1-АНТИХИМОТРИПСИН) блокируют разрушение тканей ферментами лейкоцитов в очаге воспаления.

Трансферрин – белок, обеспечивающий транспорт железа в крови.

При ООФ его содержание снижается, что сопровождается к гипосидеремии.

Снижение сывороточного железа препятствует размножению бактерий, но способствует развитию ЖДА.

Гипоксия

Нарушения биологического окисления — важный компонент инфП. Тип развивающейся при инфП гипоксии во многом зависит от особенностей инфБ. **Респираторная гипоксия** может возникать в результате угнетающего действия ряда токсинов на дыхательный центр, **циркуляторная** — следствие нарушения микроциркуляции. **Гемический тип** гипоксии может развиваться за счёт уменьшения количества эритроцитов (например, при малярии). **Тканевая гипоксия** формируется вследствие разобщения окисления и фосфорилирования под действием эндотоксинов (например, сальмонелл, шигелл).

Нарушения обмена веществ

На начальных этапах инфП, как правило, преобладают процессы **катаболического характера**: протеолиз, липолиз, распад гликогена (и как следствие — гипергликемия). На этапе выздоровления катаболические реакции сменяются стимуляцией анаболических процессов. В зависимости от нозологической формы могут преобладать нарушения определённых видов обмена: при кишечных инфекциях преимущественно наблюдаются расстройства водно-электролитного обмена и КЩР, при гепатитах — белкового, при сепсисе расстраиваются в большей или меньшей мере все виды метаболизма.

Указанные звенья механизма развития инфП, как правило, приводят к расстройствам функций органов, тканей и их систем.

РАССТРОЙСТВА ФУНКЦИЙ

Если защитные механизмы оказываются недостаточными для локализации инфекции, то происходит её генерализация, развиваются выраженные общие реакции различных систем организма хозяина.

Нервная система

Микробная инвазия, особенно массивная, является причиной неспецифических ответов: стресс-реакции, активации механизмов резистентности. При значительной интоксикации активация ЦНС сменяется её угнетением. При ряде инфекций (например, ботулизме) нарушается

нейротрофическая функция нервной системы. Следует отметить, что изменения функционального состояния ЦНС приводят к перестройке деятельности органов и систем организма, которая направлена на локализацию и уничтожение возбудителя инфП, а также нормализацию жизнедеятельности самого организма. При этом изменения могут заключаться как в усилении, так и в подавлении функции того или иного органа либо физиологической системы. При развитии инфП возникают также специфические для каждой инфекции структурно-функциональные изменения в нервной системе, отражающие особенности возбудителя, состояние реактивности макроорганизма.

Иммунная система

Активация иммунной системы направлена в первую очередь на **формирование приобретенного иммунитета**. Однако в ходе инфП могут развиваться иммунопатологические реакции: аллергия, иммунная аутоагрессия, временные иммунодефициты.

Сердечно-сосудистая система

При инфП могут развиваться аритмии, коронарная недостаточность, сердечная недостаточность, перераспределение кровотока, нарушения микроциркуляции. Основными причинами развития названных нарушений являются:

- 1) микробные токсины,
- 2) дисбаланс ионного и водного обмена,
- 3) изменение состояния крови.

Внешнее дыхание

При инфП возможно усиление функции дыхательной системы, сменяющееся её угнетением. Основные причины: подавление токсинами (микробными и образующимися в организме при развитии инфП) активности нейронов дыхательного центра, поражение возбудителями (например, пневмококками) органов системы дыхания.

В ходе инфП могут существенно меняться также **функции почек, печени, ЖКТ.**

Как правило, все перечисленные нарушения в большой мере определяются характером возбудителя.

Стадии и варианты течения инфекции

Стадийность (периодичность) течения инфБ является одной из патогномоничных их особенностей. При развитии инфБ выделяют несколько периодов:

- 1) инкубационный,
- 2) продромальный,
- 3) основных проявлений (разгар)и
- 4) завершения.

Инкубационный период — интервал времени от инфицирования макроорганизма до появления первых клинических признаков болезни характеризуется: размножением и избирательным накоплением микроорганизмов в определённых органах и тканях, которые в ходе инфБ более всего и повреждаются; мобилизацией защитных механизмов организма. Длительность инкубационного периода — от нескольких часов (при острых кишечных инфекциях) до нескольких лет (при СПИДе, прионных инфекциях) — определяется в основном: **биологическими свойствами возбудителей**, в силу чего продолжительность этого периода считают их **видовым признаком.**

Продромальный период — этап инфП от появления первых клинических неспецифических проявлений болезни до полного развития её симптомов. Проявления: снижение эффективности реакций защиты организма; нарастание степени патогенности возбудителя (размножение, выработка и высвобождение эндо- и экзотоксинов). Клинические проявления на этом этапе инфП не имеют характерных для данного инфП черт. К ним относятся недомогание, дискомфорт, головная боль, лихорадка, мышечные и

суставные боли. **Продромальный период** выявляется не при всех инфБ и обычно длится от нескольких часов до нескольких суток.

Период основных проявлений (разгара) болезни характеризуется развитием типичных для данной болезни признаков. Они зависят от специфических патогенных свойств возбудителя; характера ответных реакций организма, формирующихся на фоне недостаточности его адаптивных механизмов. Продолжительность этого периода зависит от нозологической формы и колеблется в широких пределах.

Для многих инфБ (корь, скарлатина, тифы) **характерна относительно постоянная длительность** этого периода.

В развитии инфБ могут регистрироваться обострения или нарастание клинических проявлений болезни (в форме её нового цикла).

Период завершения инфБ имеет несколько вариантов: выздоровление, гибель организма, развитие осложнений, бактерионосительство.

Механизмы защиты организма от возбудителей инфекции

Диапазон проявлений инфБ может варьировать в очень широких пределах. На примере одной вспышки инфБ можно наблюдать развитие бактерионосительства, типичную или атипичную клиническую картину болезни, развитие осложнений, гибель некоторых пациентов. Развитие инфБ, как правило, сопровождается закономерной активацией защитных реакций организма, направленных на обнаружение, уничтожение или удаление возбудителя, а также на восстановление структурно-функциональных нарушений, развившихся в ходе инфБ.

Механизмы и факторы макроорганизма, препятствующие проникновению и жизнедеятельности в нём возбудителя, и, как следствие — возникновению и развитию инфП, подразделяют на две группы:

- 1) неспецифические (играющие роль при контакте со всеми или многими возбудителями),
- 2) специфические (направленные против конкретного микроорганизма).

Между различными адаптивными механизмами существует своеобразный синергизм, который потенцирует эффективность защиты (рис. 2).

Принципы профилактики и терапии инфекционного процесса

Профилактика инф заболеваний складывается из:

1. Противоэпидемиологических мероприятий (карантин, самоизоляция здоровых, изоляция источников инфекции).
2. Прививочные мероприятия с целью создания коллективного иммунитета (60-70% прослойка населения с признаками формирования приобретенного иммунитета).

Терапия инфекционного процесса включает три направления.

Этиотропная терапия заключается в воздействии на возбудителя. Для этого применяют:

- 1) антибактериальные средства (например, антибиотики, сульфаниламиды, хинолоны, диаминопиримидины, производные нитроимидазола и нитрофурана, бактериофаги, Ig);
- 2) противовирусные препараты (например, Ig, производные адамантана, ингибиторы протеаз, обратной транскриптазы и ДНК-полимераз, ИФН, нуклеотидные аналоги);
- 3) противогрибковые средства (например, азолы, фторцитозин, аморолфин, аллиламины, гризеофульвин);
- 4) антипротозойные препараты (например, сульфаниламиды, сульфоны, хлорохин, сульфадоксин, хинин, артемизин, метронидазол).

Патогенетическая терапия

Патогенетическое лечение имеет целью блокаду механизма развития инфП. Это достигается при помощи:

- 1) дезинтоксикационной терапии (например, применением антитоксических сывороток, гемодилуции, гемодиализа, плазмафереза);
- 2) противовоспалительного лечения;

- 3) иммунотерапии и иммунокоррекции (например, с помощью специфических сывороток, вакцин, адаптогенов, иммуномодуляторов, десенсибилизирующих воздействий);
- 4) нормализации функций органов, тканей и их систем (например, ССС, дыхательной, пищеварительной, нервной), нарушенных в связи с развитием инфП.

коррекции основных параметров гомеостаза организма (КЩР, содержания ионов, массы и реологических свойств циркулирующей крови, pO_2 , pCO_2 и др.).

Симптоматическая терапия

Симптоматическое лечение направлено на облегчение состояния пациента и устранение у него тягостных, болезненных ощущений, усугубляющих течение инфП.

С этой целью используют, например, препараты, устраняющие головную боль, чувство эмоционального напряжения или страха, снотворные и противоболевые препараты.