**ИНФЕКЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС**

**Инфекционный процесс,**или **инфекция**- типовой патологический процесс, возникающий под действием микроорганизмов.

Инфекционный процесс представляет собой комплекс взаимосвязанных изменений: функциональных, морфологических, иммунобиологических, биохимических и других, лежащих в основе развития конкретных инфекционных болезней.

**Терминология**

Выделяют следующие инфекционные процессы.

•  **Сепсис**- тяжёлая генерализованная форма инфекционного процесса.

•  **Бактериемия, вирусемия**- наличие в крови бактерий или вирусов без признаков их размножения.

•  **Микст-инфекция**- инфекционный процесс, вызванный одновременно двумя и более возбудителями.

•  **Реинфекция**- повторное (после выздоровления пациента) возникновение инфекционного процесса, вызванного тем же микроорганизмом.

•  **Суперинфекция**- повторное инфицирование организма тем же возбудителем до выздоровления.

•  **Вторичная инфекция**- инфекционный процесс, развивающийся на фоне уже имеющейся (первичной) инфекции, вызванной другим микроорганизмом.

**Этиология**

Причина инфекции - микроорганизмы.

**Взаимоотношения макро- и микроорганизмов.**Макро- и микроорганизмы могут находиться в различных отношениях: паразитизма, мутуализма и комменсализма (табл. 7-1).

**Таблица 7-1. Основные формы симбиоза макро- и микроорганизма**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тип взаимодействия** | **Категория микроорганизмов** | **Краткая характеристика** |
| **Паразитизм** | Патогенные | Микроорганизм наносит ущерб организму-хозяину и в большинстве случаев продуцируют токсины |
| **Мутуализм** | Непатогенные | Взаимовыгодные отношения макро- и микроорганизма |
| **Комменсализм** | Патогенные условно | Промежуточный тип взаимодействия: микробы могут наносить вред макроорганизму в определённых условиях |

**Виды возбудителей.**К возбудителям инфекции относятся простейшие, грибы, бактерии, вирусы и прионы.

**Свойства возбудителей.**К ним относятся патогенность и вирулентность, а также факторы патогенности.

**Патогенность**- способность возбудителя проникать в макроорганизм, размножаться в нём и вызывать болезнь. Это свойство заложено в генотипе возбудителя, оно передаётся по наследству и является видовым.

**Вирулентность**- фенотипическое свойство, характеризующее степень болезнетворности микроорганизма (мера патогенности).

**ФАКТОРЫ ПАТОГЕННОСТИ**

К основным факторам патогенности относят факторы распространения, адгезии, колонизации, защиты, а также токсины. **Факторы распространения**обеспечивают или облегчают проникновение возбудителя во внутреннюю среду организма и распространение в ней:

♦ ферменты (гиалуронидаза, коллагеназа, нейраминидаза);

♦ жгутики (у холерного вибриона, кишечной палочки, протея);

♦ ундулирующая мембрана (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. Адгезины обеспечивают прочность взаимодействия микробов с определённы- ми клетками макроорганизма.

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

**Факторы зашиты.**К факторам защиты возбудителя от бактерицидных механизмов организма хозяина относятся:

♦ капсулы, защищающие микроб от фагоцитоза (у возбудителей сибирской язвы, гонореи, туберкулёза);

♦ факторы, угнетающие различные стадии фагоцитоза и реакции иммунитета (каталаза, протеаза, коагулаза).

|  |
| --- |
|  |

**Токсины**

Токсины - вещества, оказывающие повреждающее действие на клетки и ткани организма хозяина. Известно множество бактериальных токсинов. Их подразделяют на эндогенные (эндотоксины) и экзогенные (экзотоксины).

•  **Эндотоксины**- вещества, выделяемые бактериями в среду обитания при их разрушении. Образование токсинов контролируется генами хромосом и плазмидами *(Col, F, R),*которые включают в себя tох-транспозоны или фаги. Эндотоксины являются липополисахаридами (ЛПС). Они относятся к основным структурным компонентам внешней мембраны практически всех грамотрицательных бактерий. Биологическая активность эндотоксина определяется его гидрофобным компонентом - липидом A.

•  **Экзотоксины**- вещества, выделяемые в окружающую среду микроорганизмами в процессе их жизнедеятельности. В зависимости от объекта воздействия в эукариотических клетках, экзотоксины подразделяют на мембранотоксины и токсины, влияющие на внутриклеточные структуры.

♦ Действующие на цитолемму мембранотоксины обеспечивают повышение её проницаемости или деструкцию. К основным мембранотоксинам относят: ферменты (нейраминидаза, гиалуронидаза, фосфолипазы, сфингомиелиназы), амфифильные соединения (лизофосфолипиды).

♦ Влияющие на внутриклеточные структуры токсины. В молекуле экзотоксинов этой подгруппы имеется две функционально различные части: рецепторная и каталитическая. Экзотоксины обладают исключительно высокой специфичностью действия и обеспечивают развитие характерных синдромов (при ботулизме, столбняке, дифтерии и пр.).

**УСЛОВИЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИНФЕКЦИИ**

Условия возникновения инфекции определяются входными воротами инфекции, путями её распространения в организме, механизмами противоинфекционной резистентности.

**Входные ворота**

Входные ворота инфекции - место проникновения микробов в макроорганизм.

|  |
| --- |
|  |

•  Кожные покровы (например, для возбудителей малярии, сыпного тифа, кожного лейшманиоза).

•  Слизистые оболочки дыхательных путей (для возбудителей гриппа, кори, скарлатины и др.).

•  Слизистые оболочки ЖКТ (например, для возбудителей дизентерии, брюшного тифа).

•  Слизистая оболочка мочеполовых органов (для возбудителей гонореи, сифилиса и др.).

•  Стенки кровеносных и 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.

**Пути распространения бактерий**

Известны следующие пути распространения бактерий в организме.

•  По межклеточному пространству (благодаря бактериальной гиалуронидазе или дефектам эпителия).

•  По лимфатическим сосудам - лимфогенно.

•  По кровеносным сосудам - гематогенно.

•  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.

**Патогенез**

В механизме развития инфекционного процесса ключевую роль играет взаимодействие возбудителей болезней и фагоцитов. Возбудители некоторых инфекций обладают резистентностью к эффекторным механизмам фагоцитов и даже способны размножаться в них (некоторые риккетсии, простейшие, вирусы и микобактерии). Вирусы могут проникать в фагоцитирующие клетки и изменять их функциональную активность.

**ЗВЕНЬЯ ПАТОГЕНЕЗА**

Основными звеньями механизма развития инфекционного процесса являются лихорадка, воспаление, гипоксия, нарушения обмена веществ, а также расстройства функций тканей, органов и их систем.

|  |
| --- |
|  |

**Лихорадка.**Возбудители инфекций при помощи первичных пирогенов стимулируют синтез и высвобождение лейкоцитарных цитокинов, инициирующих лихорадку (подробнее см. раздел «Лихорадка», глава 6). **Воспаление.**Воспаление развивается в ответ на внедрение в организм флогогенного агента - возбудителя инфекции (подробнее см. главу 5 «Воспаление»).

**Гипоксия**(подробнее см. главу 15 «Гипоксия»). Тип развивающейся при инфекционном процессе гипоксии во многом зависит от особенностей возбудителя. Так, *респираторная*гипоксия может возникать в результате угнетающего действия ряда токсинов на дыхательный центр; *циркуляторная*- следствие нарушения микроциркуляции. *Гемическая*гипоксия может развиваться за счёт гемолиза эритроцитов (например, при малярии). *Тканевая*гипоксия формируется вследствие разобщения окисления и фосфорилирования под действием эндотоксинов.

**Нарушения метаболизма.**На начальных этапах инфекционного процесса преобладают процессы катаболического характера: протеолиз, липолиз, гликогенолиз. На этапе выздоровления катаболические реакции сменяются стимуляцией анаболических процессов.

**РАССТРОЙСТВА ФУНКЦИЙ**

**Нервная система.**Микробная инвазия вызывает развитие стресса и активацию ЦНС, которая при значительной интоксикации сменяется её угнетением.

**Иммунная система.**Активация иммунной системы направлена, в первую очередь, на формирование иммунитета. Однако, в ходе инфекционного процесса могут развиваться иммунопатологические реакции: аллергические, иммунной аутоагрессии, временные иммунодефициты.

•  **Аллергические реакции.**Наиболее часто возникают реакции гиперчувствительности третьего типа (по Джеллу и Кумбсу). Иммунокомплексные реакции возникают при массированном высвобождении Аг в результате гибели микроорганизмов в уже сенсибилизированном организме хозяина. Так, вызванный иммунными комплексами гломерулонефрит часто осложняет стрептококковую инфекцию.

|  |
| --- |
|  |

•  **Реакции иммунной аутоагрессии**возникают при сходстве Аг хозяина и микроорганизма, модификации под влиянием микробных факторов Аг организма, интеграции вирусной ДНК с геномом хозяина.

•  **Приобретённые иммунодефициты,**как правило, преходящи. Исключение составляют заболевания, при которых вирус массированно поражает клетки иммунной системы (например, при СПИДе), блокируя формирование иммунного ответа.

**Сердечно-сосудистая система.**При инфекционном процессе могут развиваться аритмии, коронарная недостаточность, сердечная недостаточность, нарушения микроциркуляции. Основные причины развития названных нарушений - микробные токсины, дисбаланс ионного и водного обмена, изменение состояния крови. **Внешнее дыхание.**При инфекционном процессе возможно усиление функции дыхательной системы, сменяющееся её угнетением. Основные причины: подавление токсинами активности нейронов дыхательного центра, поражение возбудителями органов дыхания.

**Периоды течения инфекции**

В развитии инфекционного процесса выделяют несколько периодов: инкубационный, продромальный, основных проявлений и завершения.

**Инкубационный период**

Инкубационный период - интервал времени от инфицирования макроорганизма до появления первых клинических признаков болезни. Он характеризуется размножением и избирательным накоплением микроорганизмов в определённых органах и тканях. 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**

Продромальный период - этап от появления первых клинических неспецифических проявлений болезни до полного развития её симптомов. Этот период проявляется снижением эффективности адаптивных механизмов организма и нарастанием степени патогенности возбудителя. Клинические проявления на этом этапе не имеют характерных для данной инфекции черт. К ним относятся недомогание, дискомфорт, головная боль, лихорадка, мышечные и суставные боли. Продромальный период выявляется не при всех инфекционных заболеваниях и обычно длится от нескольких часов до нескольких суток.

|  |
| --- |
|  |

**Период основных проявлений**

Период основных проявлений (разгара) болезни характеризуется развитием типичных для данной болезни признаков. Они зависят от патогенных свойств возбудителя и характера ответных реакций организма.

Продолжительность этого периода колеблется в широких пределах. Для многих инфекционных болезней (корь, скарлатина, тифы) характерна относительно постоянная длительность этого периода.

**Период завершения**

Период завершения имеет несколько вариантов: выздоровление, гибель организма, развитие осложнений, а также бациллоносительство.

•  **Выздоровление**наступает при благоприятном окончании болезни, происходит постепенное снижение выраженности и исчезновение основных клинических признаков. Выздоровление может быть полным и неполным.

♦ Полное выздоровление завершается удалением из организма возбудителя (санацией). Как правило, формируется иммунитет, обеспечивающий невосприимчивость организма к данной инфекции при его повторном инфицировании.

♦ Неполное выздоровление характеризуется сохранением остаточных явлений заболевания.

•  **Осложнения**(специфические и неспецифические) могут развиться в любом периоде заболевания.

♦ К специфическим осложнениям относят те, развитие которых непосредственно связано с основными звеньями патогенеза (например, перфорация стенки кишечника и кишечное кровотечение при брюшном тифе; гиповолемический шок при холере).

♦ К неспецифическим осложнениям относят состояния, вызванные вторичной инфекцией или суперинфекцией.

•  **Бациллоносительство.**В ряде случаев формируется бациллоносительство - определённый вид адаптации и взаимодействия микро- и макроорганизма, при котором происходит персистенция возбудителя инфекции.

**Механизмы защиты организма от возбудителей инфекции**

Широкий спектр клинических проявлений во многом зависит от эффективности защитных систем макроорганизма. Механизмы и факторы макроорганизма, препятствующие проникновению и жизнедеятельности в нём возбудителя подразделяют на две группы:

|  |
| --- |
|  |

♦ неспецифические (играющие роль при контакте со всеми или многими возбудителями).

♦ специфические (направленные против конкретного микроорганизма).

**НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ЗАЩИТЫ**

Неспецифическая защита организма от возбудителей выступает в качестве первого барьера на пути внедрения возбудителей. К важнейшим факторам неспецифической защиты организма относят барьерную функцию и бактерицидные факторы кожи и слизистых оболочек, лейкоциты, гуморальные механизмы, рефлекторные защитные реакции.

**Барьеры и бактерицидные факторы**

Барьерная функция и бактерицидные факторы кожи и слизистых оболочек - первая линия неспецифической защиты организма.

•  Кожа имеет защитный роговой слой, при десквамации которого удаляется значительное количество бактерий. Барьерную функцию выполняет также мерцательный эпителий бронхов, щёточная каём- ка эпителия слизистой оболочки кишечника. Определённая защитная роль принадлежит гистогематическим и гематоэнцефалическому барьерам, мембранам клеток.

•  Микрофлора кожи и слизистых оболочек. Нормальная микрофлора по количеству и соотношению друг с другом выполняет существенную антимикробную функцию. Напротив, дисбактериоз способствует проникновению в организм микробов-паразитов.

•  Бактерицидные свойства кожи и слизистых оболочек обусловлены наличием на их поверхности секретов, содержащих лизоцим, секреторные IgA и IgM, гликопротеины. Важнейшее значение среди них имеет IgA. Он блокирует связывающие участки на поверхности бактерий и препятствует адгезии к эпителиальным клеткам.

•  Наличие жирных кислот на поверхности кожи создаёт низкий pH. Кроме того, потовые железы вырабатывают молочную кислоту (МК), которая препятствует жизнедеятельности многих микроорганизмов.

•  Низкий pH желудочного сока оказывает бактерицидное действие. В результате желудок является единственной частью ЖКТ, который почти полностью свободен от живых бактерий.

|  |
| --- |
|  |

**Лейкоциты и фагоцитоз**

**Лейкоциты**- мощный барьер для большинства микробов. Мононуклеары и гранулоциты (прежде всего - нейтрофилы) оказывают эффективное неспецифическое бактерицидное действие на многие микроорганизмы как непосредственно, так и при помощи лейкокинов (подробнее см. главу 5 «Воспаление» и главу 16 «Иммунопатологические состояния»). **Фагоцитоз**- один из главных механизмов противоинфекционной защиты макроорганизмов. В процессе фагоцитоза в лейкоцитах активизируются механизмы инактивации и деструкции микробов. Комплекс этих механизмов получил название «микробоцидной системы фагоци-

тов». Эта система представлена кислородзависимой и кислороднезависимой подсистемами.

•  **Кислородзависимая подсистема.**Главные компоненты этой подсистемы - миелопероксидаза, каталаза и активные формы кислорода.

♦ **Миелопероксидаза**находится в азурофильных гранулах нейтрофилов и лизосомах моноцитов. Взаимодействие миелопероксидазы с H2O2 сопровождается образованием сильных окислителей, происходит окисление галоидов, йодирование и хлорирование бактериальных металлов, что приводит к гибели микроорганизмов.

♦ **Каталаза**реагирует с H2O2 с образованием **активных форм кислорода.**Миелопероксидазная и каталазная системы оказывают в процессе фагоцитоза высокоэффективное деструктивное действие на бактерии, вирусы, грибы и микоплазмы.

•  **Кислороднезависимая подсистема.**Основные компоненты этой подсистемы представлены лизоцимом, лактоферрином, катионными белками, Н+-гиперионией, гидролазами лизосом, β-лизинами, факторами комплемента, системой ИФН.

♦ **Лизоцим**(мурамидаза) расщепляет мураминовую кислоту пептидогликанов оболочек микробов.

♦ **Лактоферрин**в ненасыщенной ионами железа форме оказывает на микроорганизмы, заключенные в фагосомах, бактериостатическое действие. Последнее достигается за счёт хелатирующего связывания железа микробов, играющего для них роль важного ростового фактора.

|  |
| --- |
|  |

♦ **Катионные белки**обладают бактерицидным действием, в основном, на грамположительные микробы, заключенные в фаголизосомах.

♦ **Ацидоз**

❖ В диапазоне pH 4,0-6,5 ацидоз оказывает бактерицидное и бактериостатическое действие.

❖ При pH 4,0-4,5 подавляет формирование поверхностного заряда бактерий. Это сопровождается торможением мембранных процессов, что и приводит к гибели бактерий.

❖ Накопление H+ сопровождается образованием в фагоцитах нитритов, хлораминов, альдегидов, синглетного кислорода (1O2) и других факторов, оказывающих выраженный бактерицидный эффект.

❖ В условиях ацидоза повышается проницаемость мембран лизосом и гидролитические свойства их ферментов.

♦ **Гидролазы**находятся в первичных лизосомах в неактивном состоянии и активируются в условиях ацидоза. Лизосомальные ферменты осуществляют деструкцию компонентов микробов до элементарных соединений.

**Бактерицидные и бактериостатические гуморальные механизмы**

К гуморальным бактерицидным и бактериостатическим механизмам организма относятся лизоцим, лактоферрин, трансферрин, β-лизины, факторы комплемента, система ИФН.

♦ **Лизоцим**эффективно разрушает мураминовую кислоту пептидогликанов клеточной стенки грамположительных бактерий.

♦ **Лактоферрин и трансферрин**нарушают метаболизм железа в микробах.

♦ β**-Лизины**бактерицидны для большинства грамположительных бактерий.

♦ **Факторы комплемента**оказывают опсонизирующее действие, способствуя фагоцитозу микроорганизмов.

♦ **Система ИФН**обеспечивает неспецифическую противовирусную активность.

**Рефлекторные защитные реакции.**При помощи рефлекторных защитных реакций типа кашля и рвоты из дыхательных путей и желудка удаляются многие возбудители инфекции.

**СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ЗАЩИТНЫЕ МЕХАНИЗМЫ**

Наиболее эффективная защита организма от инфекции - активация иммунных механизмов. Микроорганизмы содержат антигенные детерминанты, которые распознаёт иммунная система организма, развивается гуморальный и клеточный иммунитет.

|  |
| --- |
|  |

Входные ворота инфекции и особенности возбудителя во многом определяют форму иммунного ответа.

•  Внедрение микроорганизмов, которые размножаются внеклеточно, вызывает преимущественно гуморальный иммунный ответ.

•  Попадание в организм микробов, способных размножаться внутриклеточно, сопровождается активацией клеточного иммунитета.

•  Вирусы, распространяющиеся гематогенно (например, полиомиелита, кори, эпидемического паротита), нейтрализуются преимущественно факторами гуморального иммунитета.

•  При внутриклеточном размножении вирусов основное значение в противовирусной защите имеет клеточный иммунитет.

•  При грибковых заболеваниях формируется преимущественно клеточный иммунитет.

•  Для возбудителей протозойных инфекций характерно разнообразие антигенного состава. Глистные инвазии сопровождаются преимущественно стимуляцией синтеза IgE.

**Принципы терапии инфекционного процесса**

Терапию инфекционных заболеваний проводят на основе этиотропного, патогенетического и симптоматического принципов лечения. **Этиотропная терапия**заключается в воздействии на возбудителя. Для этого применяют различные группы препаратов:

•  Антибактериальные средства (например, антибиотики, сульфаниламиды, хинолоны, производные нитрофурана, бактериофаги).

•  Противовирусные препараты (например, Ig, производные адамантана, ИФН).

•  Противогрибковые средства (например, азолы, гризеофульвин).

•  Антипротозойные препараты (например, сульфаниламиды, метронидазол).

**Патогенетическое лечение**имеет целью блокаду механизма развития инфекционного процесса.

•  Дезинтоксикационная терапия (например, применение гемодилюции, гемодиализа, плазмафереза).

•  Противовоспалительное лечение (см. главу 5 «Воспаление»).

|  |
| --- |
|  |

•  Иммунотерапия и иммунокоррекция (например, с помощью специфических сывороток, вакцин, иммуномодуляторов, десенсибилизирующих воздействий).

•  Нормализация нарушенных функций тканей, органов и их систем (например, ССС, дыхательной, пищеварительной, нервной).

•  Коррекция нарушений гомеостаза (КЩР, содержания ионов, объё- ма и реологических свойств циркулирующей крови, pO2).

**Симптоматическое лечение**направлено на облегчение состояния пациента и устранение у него тягостных, болезненных ощущений, усугубляющих течение заболевания. С этой целью используют, например, препараты, устраняющие головную боль, чувства эмоционального напряжения или страха, снотворные и противоболевые препараты.