

УДК 616.9-08-071(076.5)

ИММУНОЛОГИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ И ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

© 2020 г. В. М. Земсков¹, *, А. М. Земсков², В. А. Земскова²

²Медицинский национальный исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского, Москва, Россия

¹Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

*e-mail: arturrego@yandex.ru

Поступила в редакцию 14.06.2020 г.

После доработки 14.06.2020 г.

Принята к публикации 14.06.2020 г.

Подробно рассмотрены экологические факторы инфекций и их иммунотропность, в том числе иммунотропность медицинских факторов, особенности внебольничных и внутрибольничных инфекционных заболеваний с обсуждением общих закономерностей и механизмов развития этих категорий.

Ключевые слова: инфекция, факторы внешней среды, иммунология инфекций

DOI: 10.31857/S0042132420050099

ВВЕДЕНИЕ

Проблемным вектором современной медицины является накопление в популяции иммунокомпрометированных лиц. В основе этого феномена лежит целый ряд различных факторов: 1) прогрессирующая агрессивность внешней среды, 2) снижение детской смертности за счет высокого уровня реанимационно-акушерско-гинекологической помощи, приводящее к выживанию, накоплению и воспроизводству контингентов с системной патологией, 3) постарение населения, 4) продление жизни больным с тяжелыми хроническими патологическими процессами, 5) медикаментозная полипрагмазия, включая широкое использование иммунотропных, вакцинных, сывороточных, стимулирующих, супрессорных, кортикостероидных, обезболивающих, наркотических, иных лекарственных препаратов, 6) применение более 2000 видов агрессивно-травмирующих методов обследования и лечения больных, 7) негативное действие на человека микрофлоры лекарственных и других растений, почвы, воды, воздуха, сельскохозяйственных и домашних животных, птиц, насекомых, пищевых генно-инженерных продуктов (Калинина и др., 2008; Иммунотерапия ..., 2012; Земсков и др., 2016).

Недостаточное учитывание влияния вышеуказанных факторов на иммунные и инфекционные процессы привело к формированию трудно управляемых тенденций. К ним относятся: 1) индукция резистентности патогномичной микрофлоры к антибактериальным препаратам;

2) ослабленная и извращенная тренировка иммунной системы подрастающего поколения на фоне увеличения количества лиц с дефицитными, аллергическими, аутоиммунными, лимфо-пролиферативными и прочими расстройствами; 3) модификация соматических, инфекционных и других заболеваний; 4) формирование вирусосоительства при тяжелой сердечно-сосудистой и других патологиях.

Определяющую роль в индукции, развитии, исходе инфекционных заболеваний играют наличие этиологического инфекционного агента, определенное состояние иммунитета макроорганизма и экологической окружающей среды.

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКТОР ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В природе существуют около 100 000 видов бактерий, несколько сотен тысяч вирусов. Из них 1000–1500 возбудителей способны вызывать заболевания человека (Медицинская микробиология ..., 2004).

Источниками болезнетворных бактерий, вирусов, прионов, простейших, гельминтов, грибов могут быть люди (антропонозные инфекции), люди и животные (антропозоонозные), внешняя среда (сапронозная болезнь легионеров), микрофлора почвы, воздуха, воды, пищевых продуктов, растений, в том числе лекарственных, и др.

Микрофлора почвы. Прямыми санитарно-бактериологическими показателями биологической

нагрузки на почву являются возбудители кишечных инфекций (патогенные энтеробактерии и энтеровирусы). Разделяют 4 степени загрязнения почвы: чистую (1–10), умеренно загрязненную (10–100), опасную (100–1000) и чрезвычайно опасную – более 1000 микробных тел в единице объема.

Микрофлора воздуха определяется тремя группами микроорганизмов, включающими пиогенные формы, почвенные спороносные аммонифицирующие и гнилостные микробы и плесневые грибки и дрожжи.

Микрофлора воды является главным источником заражения холерой, дизентерией, брюшным тифом и другими кишечными инфекциями, а также лептоспирозом и нередко туляремией.

Пищевые отравления микробной этиологии. Выделяют следующие виды пищевых отравлений: а) микробные, которые подразделяются на токсикоинфекции и интоксикации, или токсикозы (бактериальные и микотоксикозы смешанной этиологии); б) немикробные, которые включают отравления ядовитыми растениями и тканями животных (ядовитыми по своей природе), отравление продуктами растительного или животного происхождения (ядовитыми при определенных условиях), отравление химическими веществами; в) отравления неустановленной этиологии. Существуют токсикоинфекции, представляющие острые заболевания, возникающие при употреблении в пищу продуктов, содержащих большое количество живых клеток и их токсинов, выделенных при размножении и гибели микроорганизмов, токсикозы (интоксикации), являющиеся острыми или хроническими микотоксикозами, то есть заболеваниями, вызванными употреблением пищи, содержащей токсины, накопившиеся в ней в результате развития специфического возбудителя, при этом жизнеспособные микроорганизмы могут отсутствовать или обнаруживаться в небольшом количестве (Микробиология для ..., 2020).

ИММУНОТРОПНОСТЬ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Причины модификации иммунитета

Комплексные экологические, медицинские и другие факторы являются причинами модификации иммунитета. В то же время при внебольничных инфекциях ведущую роль играют экологические, а при внутрибольничных – их сочетание с диагностико-лечебными воздействиями (Хаитов и др., 2010; Аллергология, 2014; Земсков и др., 2017).

К экологическим факторам относят абиотические (температура, радиация, влажность, продолжительность светового дня, химический состав воздуха, почвы, воды и т.д.), биотические (микро-

флора, растительный и животный мир), антропогенные (физические, химические, медицинские и др. воздействия). Результатом действия указанных факторов является модификация иммунной реактивности – ее повышение (аллергия, аутоиммунные заболевания), подавление (иммунодефициты, рак), а также индукция лимфопролиферативных процессов и др. (Экологическая ..., 1995; Федеральные рекомендации, 2014б).

Интегральная оценка экологических факторов среды обитания

Оценка складывается из таких основных критериев, как: конкретно состояние атмосферы, питьевой воды, почвы населенных мест и продуктов питания.

Загрязняющие атмосферу вещества. К таким приоритетным веществам относят: пыль, диоксид серы, диоксид азота, оксид углерода, свинец, фенол, формальдегид. Удельный вклад загрязняющих выбросов от автотранспорта составляет 80% от общей суммы. Причем при комплексном медико-экологическом обследовании выявляют четыре зоны риска формирования иммунных расстройств и повышенной инфекционной заболеваемости, особенно у детей. К ним относятся: зона опасного риска (крупные автомагистрали, санитарно-защитные зоны промышленных предприятий и прилегающие к ним участки жилой застройки), зона повышенного риска (локальные общественно-деловые центры и промышленно-транспортные структуры), зона удовлетворительного риска (окраинные территории, внепромышленные зоны) и, наконец, зона низкого допустимого риска (отсутствие предприятий, автомагистралей).

Качество питьевой воды зависит от содержания в ней железа, марганца, нитратов, нитритов, сульфатов, хлоридов, от общей жесткости и др.

Загрязнение почвенного покрова. Факторами риска являются тяжелые металлы (медь, цинк, свинец), источниками которых являются промышленность, транспорт и т.д.

Недостаточность питания. Умеренные проявления этого состояния не вызывают глубоких повреждений иммунной реактивности. Однако, при хронической белково-калорийной недостаточности отмечается снижение активности фагоцитоза, пропердино-комплементарной системы, образования интерферона, лизоцима, Ig-глобулинов различных классов, падение содержания основных популяций и субпопуляций лимфоцитов. Развивается дефицит витаминов – ретинола, рибофлавина, фолиевой кислоты, пиридоксина, аскорбиновой кислоты, железа, снижается сопротивляемость тканевых барьеров, а в сочетании с недостатком белка ингибируется активность им-

мунитета. У лиц с гиповитаминозами инфекционные заболевания возникают чаще, текут тяжелее, склонны к хронизации и осложнениям. Выключение из диеты животных белков вызывает торможение гуморальных механизмов защиты. Существенно, что недостаток нуклеиновых кислот в пище даже при достаточной калорийности питания обуславливает угнетение клеточного иммунитета. Следует подчеркнуть, что голодание, в том числе и лечебное в определенной степени воспроизводит указанные выше эффекты (Земсков и др., 2017; Основы микробиологии ..., 2019).

Новым направлением мониторинга качества и безопасности продуктов питания является контроль биологически активных добавок (БАД), полученных из генетически модифицированных организмов (ГМО). Особенно значительное количество ГМО обнаруживается в птице и птицеводческих продуктах. Следует признать, что действие ГМО на иммунитет и инфекционную патологию практически не изучено.

Влияние химических факторов внешней среды на иммунную реактивность. По данным ВОЗ химические вещества, входящие в состав окружающей среды и производства, в 2004 году вызвали 4.9 млн смертей, сократили продолжительность жизни населения суммарно на 86 млн лет. В целом химические вещества, количество которых достигает 4 млрд (63 тысячи используются в повседневной жизни), могут попадать в организм и вызывать различные нарушения, такие как: общетоксическое и местное раздражающее действие, десквамация эпителия, бронхоспазмы, повышение проницаемости через механические барьеры микроорганизмов. При хроническом воздействии наблюдается активация CD8-лимфоцитов, что сопровождается развитием иммунной толерантности, подавлением антителообразования, угнетением факторов неспецифической антиинфекционной резистентности. Возможно образование конъюгированных антигенов (АГ) и индукция реакций, истощающих иммунную систему. Все эти действия кроме формирования иммунной недостаточности опасны еще и мутагенным эффектом (Земсков и др., 2016).

Различные химические вещества запускают разнообразные механизмы поражения иммунной системы. Например, хлорированные циклические дилексины, бромированные бифенилы, метилртуть являются причиной нарушения созревания CD3-клеток, атрофии тимуса, гипоплазии лимфоузлов. Алкилирующие соединения, бензол, озон, тяжелые металлы провоцируют иммуносупрессию из-за повреждения ДНК, а ароматические амины, гидразин — соответственно образование цитотоксических антител (АТ) и клонов клеток против аутолимфоцитов. Применение галогеновых ароматических соединений, озона

сопровождается снижением продукции интерлейкинов и интерферонов, а хлорированных циклических дилексинов — нарушением функции В-клеток и образования АТ. Тяжелые металлы, акридиновые красители, гексахлорбензол, ароматические амины провоцируют дефекты комплекта с риском развития системной красной волчанки. Токсические радикалы азота, окиси серы, сернистый газ, кварц, уголь, асбест вызывают недостаточность местного иммунитета, фагоцитоза, желудочно-кишечного тракта, легких, глаз, а метилртуть — подавление супрессорной функции Т-клеток с гиперреактивностью Т- и В-лимфоцитов. Ароматические амины, тиоловые яды, ртуть, метан изменяют генотип лимфоцитов, солибилизируют мембранные HLA-антигены (HLA, human leukocyte antigens), эпитопы, молекулы CD и др. рецепторы.

В подавляющем большинстве случаев химические вещества воздействуют на организм человека в помещениях, загрязнение которых диоксидом азота составляет 17%, формальдегидом — 14%, диоксидом азота + формальдегид — 16%, фенолом — 6%, а в сумме — 53%.

Влияние физических факторов внешней среды на иммунную реактивность. Электромагнитные волны и поля СВЧ при хроническом воздействии вызывают фазные колебания фагоцитарной активности нейтрофилов, нарушение синтеза АТ, что способствует развитию иммунопатологических и иммунодепрессивных состояний. Шум с интенсивностью 60–90 дБ в течение 2 мес. и более способствует угнетению бактерицидной и комплементарной активности сыворотки крови, снижению титров нормальных и специфических антител (Земсков и др., 2008).

Радиоактивное облучение организма вызывает увеличение проницаемости кожи, подкожно-жировой клетчатки, легочного, гематоэнцефалического и гематоофтальмического барьеров различными микроорганизмами, токсинами, что способствует развитию бактериальных осложнений. При этом регистрируется частичная супрессия образования АТ до 7–11–18 суток. В итоге максимальная продукция АТ регистрируется через 40–50 дней после облучения. Пассивный иммунитет более устойчив к действию облучения, сопровождается снижением терапевтической активности иммунных глобулинов. Большая часть лимфоцитов высокочувствительна к радиации, особенно кортикальные тимоциты, селезеночные Т-клетки и В-лимфоциты. Более устойчивыми являются Т-хелперы и Т-киллеры. Малые дозы радиации, как правило, не обуславливают грубых морфологических изменений в иммунной системе. Их эффект реализуется в основном на уровне функциональных нарушений, восстановление которых проис-

ходит очень медленно и носит циклический характер.

Влияние региональных факторов внешней среды на иммунную реактивность. При оценке иммунного статуса населения (коллективного иммунитета) на региональном уровне необходимо учитывать, что вариациям иммунологической реактивности подвержены не только больные, но и здоровые люди в зависимости от климатогеографических условий, национального и этнического состава, уровня промышленного, антропогенного загрязнения, экологической ситуации, экстремальных условий жизнедеятельности и других характеристик. Наибольшая степень супрессии иммунного статуса от нормированных значений была зарегистрирована у жителей Северо-Кавказского, Восточно-Казахстанского и Закавказского регионов. Наивысшая активация иммунного статуса по всем изученным параметрам наблюдалась в Восточно-Казахстанском, Среднеазиатском регионах и Казахстане. При анализе иммунного статуса отдельных городов страны установлено, что значительное подавление иммунной реактивности зарегистрировано в Сержале, Москве и Санкт-Петербурге. Наиболее благополучными в этом плане оказались Кириши, Одесса, Ростов-на-Дону. Активирование иммунной реактивности отмечено в Каракалпакии, Нижнем Новгороде, Ростове-на-Дону. Существенная суммарная динамика величин иммунных показателей наблюдалась в Каракалпакии, Армавире, Семипалатинске (Экологическая ..., 1995).

ОСОБЕННОСТИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ИНФЕКЦИОННОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ

Внутриклеточные паразиты

В настоящее время на первое место выдвигаются вирусы, хламидии, другие возбудители, обуславливающие, в том числе, и медленные инфекции (СПИД, СПИД-ассоциированные заболевания), особенно опасные для групп риска — детей, стариков, беременных женщин, родильниц, хронических больных. Получили эпидемическое распространение парентеральные гепатиты, урогенитальный хламидиоз. Увеличилась частота инфекционного поражения женских половых органов микоплазмами, гарднереллами, хламидиями и другими внутриклеточными паразитами (Медицинская микробиология, 2007).

Вирус гриппа. Доказательством вариативности инфекций в настоящее время является изменчивость возбудителей гриппа и коронавирусов, которая привела к 3 пандемиям и 5 эпидемиям за последние 100 лет. В отношении вируса гриппа: 1918–1919 гг. — испанский грипп, 1 пандемия, погибло 50–100 млн человек; 1950-е гг. XX в. — азиатский грипп, 2 пандемия, прекратилась в 1958

году; 1968–1969 гг. — гонконгский грипп, погиб 1 млн человек; 1997, 2003, 2013 гг. — птичий грипп (А/Н5N1); 1976, 1988, 2007 гг. — свиной грипп (А/Н1N1).

Коронавирус. В 2002 г. произошла эпидемия атипичной пневмонии (тяжелый острый респираторный синдром — ТОРС), вызванная коронавирусом SARS-CoV, погибло 774 человека; в 2012 г. — ближневосточный респираторный синдром, вызванный коронавирусом MERS-CoV, погибло 856 человек; в 2019 г. — COVID-19 — болезнь, вызванная вирусом SARS-CoV-2, приобретающая характеристики пандемии с заболеваемостью более 4 млн человек и продолжающаяся в настоящее время.

Вирусный синдром. Клиническими признаками вирусного синдрома являются: 1) упорная повторяемость или частые рецидивы любых вирусных инфекций; 2) в том числе и эпизодов ОРВИ различной этиологии у часто и длительно болеющих лиц; 3) рефрактерность — устойчивость вирусных заболеваний к методам традиционной терапии; 4) инфицирование герпесвирусными инфекциями с частыми рецидивами (ВПГ-1, ВПГ-2, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус и др.); 5) хронические вирусные гепатиты (ВГ В и С); 6) персистенция вирусной инфекции (ВГ С); 7) немотивированный тяжелый астенический синдром по типу синдрома хронической усталости или непосредственно синдрома хронической усталости; 8) упорно рецидивирующие клинические проявления папилломатоза и кондиломатоза на фоне проводимой стандартной терапии. Существенно, что вирусный синдром способствует: а) вторичному развитию бактериальных инфекций; б) снижению у больных функции Т-звена иммунитета; в) формированию нарушений интерферонного звена иммунитета по образованию α -, β - и γ -интерферонов; г) индукции дефектов функции гранулоцитов, моноцитов/макрофагов. А это в конечном итоге вызывает развитие нозокомиальных и убикуитарных инфекций с высоким риском летальных исходов или инвалидности (Покровский и др., 2013).

К указанному следует добавить провоцирование вирусным синдромом неинфекционных и других инфекционных заболеваний. Так, перенесение ОРВИ у относительно молодых контингентов через 6–9 мес. сопровождается развитием: obstructивных болезней легких — 57.9%, болезней почек — 42.7%, ревматоидных поражений — 38.2%, бронхиальной астмы — 30.5%, болезней печени и желчевыводящих путей — 28.0%.

Синдром хронической усталости. Наиболее часто встречается у женщин в возрасте 20–50 лет. Клиническая картина характеризуется легко возникающей усталостью, которая не проходит после отдыха. Дневная активность снижается на 50% с длительностью до 6 мес. и более. Синдром

сопровождается субфебрильной температурой тела, болями в горле, болезненностью шейных и подмышечных лимфатических узлов (не менее 2 см в диаметре), головными болями. Отмечаются также мигрирующие боли в суставах без местных проявлений, нейропсихические расстройства (депрессия, дезориентация, потеря памяти и др.), нарушения сна. Развитие полной клинической картины происходит в течение 6 месяцев, что сочетается с нарушениями соотношения регуляторных субпопуляций лимфоцитов за счет снижения Т-цитотоксических/супрессорных CD8-лимфоцитов; накоплением цитотоксических и эффекторных клеток, снижением функции Т-лимфоцитов и количества естественных киллеров, уменьшением уровня в сыворотке крови интерлейкина 2, α -интерферона и увеличением титров антител к вирусу Эпштейна–Барр, цитомегаловирусу, вирусу простого герпеса, Коксаки, кори и др. на фоне общего дефицита IgG (IgG1 и IgG2). Кроме этого, выявляются аутоантитела к гладким мышцам и тканям желудка, циркулирующие иммунные комплексы.

Модификация бактериальных инфекций

В настоящее время наблюдаются: а) повышенная индукция адаптационной (экологической) изменчивости микроорганизмов, превращение зооантропонозов (чума, желтая лихорадка, сальмонеллезы) в антропонозные болезни человека; б) изменение типового места пребывания возбудителей, например, синегнойной бактерии из кишечника в другие органы с развитием эмпием плевры, артритов, энтероколитов, сепсисов; в) формирование положительного клинического патоморфоза, то есть смягчения характера течения заболеваний в виде инаппарантных клинических форм в сочетании с частым ранним или поздним рецидивированием патологических процессов (тифы, сальмонеллезы, бруцеллез, туляремия, туберкулез, малярия, герпес, Ку-лихорадка и др.); г) изменчивость причинных микроорганизмов с модификацией ферментного спектра, появлением новых факторов инвазивности, изменением сахаролитических и других свойств, что затрудняет диагностику инфекций; д) образование шигоподобных экзотоксинов (индуцируют диарею), наличие L-форм бактерий и преобладание условно- и низкопатогенной микрофлоры, микст инфицирования, что в конечном итоге модифицирует клинику заболеваний, усложняет лечение и профилактику. Также происходит смена этиологических факторов, когда острозаразные в прошлом заболевания (натуральная оспа, чума, классическая холера) уступают место менее агрессивным патологическим процессам, например, холере Элтор, и отмечается преобладание

орнитогенного пути циркуляции возбудителей (Земсков и др., 2017).

ИММУНОТРОПНОСТЬ МЕДИЦИНСКИХ ФАКТОРОВ

Травмирующие диагностические и лечебные процедуры

Имеется более 2000 видов агрессивных диагностических и лечебных вмешательств (катетеризация, бронхо-, гастроскопия, аппарат искусственного кровообращения (АИК), наркотические аппараты и пр.), которые вызывают нарушение механических барьеров, изменяют биоценоз кожи и слизистых, способствуют контаминации антибиотикорезистентными штаммами. Например, известно, что внутренний контур наркотических аппаратов практически не дезинфицируется (Белозеров и др., 2011).

Фармакологические лечебные препараты

Все фармакологические препараты являются иммунотропными. Антибиотики широкого спектра, кортикостероиды, цитостатики, антигистамины, обезболивающие, наркотические и др. средства реализуют иммуносупрессорный эффект. Метаболиты, антиоксиданты, витамины, медицинские ферменты, плазмозамещающие растворы, гепатопротекторы активируют иммунную реактивность. При этом опасна полипрагмазия, представляющая лечебное или бесконтрольное потребление лекарственных препаратов без объективных причин, нарушение регламента введения, дозировок, курсов лечения, использование несовместимых сочетаний медикаментов (Хайтов и др., 2009; Новиков Д.К., Новиков П.Д., 2009).

Вакцинации

Значительный вклад в модификацию инфекций вносит протезирование иммунной системы населения вакцинами, поскольку в РФ ежегодно около 150–200 млн чел. подвергаются активной и пассивной иммунопрофилактике и терапии (Вакцины и вакцинация, 2014). Подобное воздействие может сопровождаться рядом существенных эффектов: 1) вакцинация может обусловить у некоторых лиц негативную вакцинную фазу (в течение 10–14 дней подавление антиинфекционной защиты) и нежелательные прививочные реакции и осложнения; 2) неполноценным вакцинальным иммунитетом (у алкоголиков, иммунологически компрометированных, алергизированных пациентов, на фоне избытка антител, приема антигистаминных и антибактериальных препаратов); 3) возможным изменением действия лекарственных препаратов на фоне вакцин, сывороток, иммуномодуляторов и др.; 4) неоправданно высокой ча-

стотой противопоказаний и медицинских отводов от прививок с использованием профилактических препаратов с уменьшенным количеством антигенов (АКДС-М, ДСМ), что снижает общую эффективность вакцинаций; 5) нарушением регламента хранения, введения профилактических и лечебных вакцин; 6) резким снижением в силу известных причин, например, вакцинаций против оспы, что ослабляет реализацию неспецифического эффекта прививок, что обуславливает нарушение баланса стимуляции естественной антиинфекционной резистентности; 5) антигенной перегрузкой и неоправданным введением иммунных препаратов детям с незрелой иммунной системой, реализующими не только реактогенные, но и прививочные реакции, осложнения, заболевания, иммунный паралич, энцефалиты, диабет 2-го типа, сердечно-сосудистую и аутоиммунную патологии и пр. Важно отметить, что благодаря глобальной вакцинации полностью исчезла натуральная оспа, потница, некоторые другие инфекции, что нарушает сложившийся в течение сотен миллионов лет баланс микроорганизмов и может иметь непредсказуемые последствия для человечества, животных и растений. Примером может служить все возрастающая роль в патологии человека вирусов Т-клеточного лейкоза, гепатитов, онковирусов, прионов, вызывающих коровье бешенство, модифицированных возбудителей гриппа и др. (Черешнев, Шмагель, 2014).

Операционная травма

Операционная травма является мощным фактором супрессорного влияния на иммунную реактивность пациентов, реализуемого в два этапа. Первый этап развивается в течение нескольких дней после операции и в ряде случаев корригируется без лечения. Второй этап возникает через 2–3 нед. после операционного вмешательства, и, как правило, не устраняется, а в перспективе обуславливает различные осложнения, нередко в виде гнойных процессов. При операционных вмешательствах отмечается снижение содержания в периферической крови нейтрофилов, моноцитов, Т- и В-лимфоцитов, активированных Т-клеток, реакция бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) с использованием митогена — фитогемагглютинина (ФГА), натуральных киллеров, гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), интерлейкина-2, накопление Т-хелперов 2 (гуморальный иммунитет) на фоне снижения Т-хелперов 1 (клеточный иммунитет), что провоцирует формирование инфекционных осложнений. К этому следует присокупить извращение образования цитокинов — интерлейкинов -2 и -4, прогестерона и др. При этом нарушаются поглотительная и метаболическая способности фагоцитов. Формирование иммунных расстройств у прооперированных боль-

ных сопровождается индукцией ГЗТ на антигены возбудителей дифтерии, столбняка, туберкулеза, вульгарного протей, стрептококка, стафилококка, кишечной палочки, кандид. Кровопотери способствуют снижению образования провоспалительных интерлейкинов -2, -3, -6, γ -интерферона, реакции бластной трансформации лимфоцитов на Т- и В-митогены (Основы микробиологии ..., 2019).

Операционный стресс

Операционный стресс оказывает воздействие на иммунную реактивность пациента через модификацию образования гормонов.

АКТГ (адренокортикотропный гормон) тормозит миграцию периферических лимфоцитов, Т- и В-клеток, костно-мозговых стволовых элементов. Это сочетается с супрессией антителообразования, пролиферативного ответа лимфоцитов, образования иммунных глобулинов основных трех классов.

Кортизол уменьшает образование про- и противовоспалительных цитокинов, интерферонов, простагландинов, гистаминов и других биогенных аминов. Кроме указанного, у пациентов угнетается фагоцитоз, адгезия моноцитов и макрофагов в очаге воспаления, факторы гуморального иммунитета.

Соматотропный гормон и инсулин. Эти и некоторые другие гормоны у прооперированных больных способствуют активации клеточного, гуморального иммунитета, киллерных клеток, цитокинов, соотношения свободнорадикального окисления липидов, белков, факторов антиоксидантной системы.

Беременность и роды

Послеродовые инфекционно-воспалительные заболевания у родильниц встречаются в 13.3–54.3% случаев, занимают 2–4-е место среди причин материнской смертности. Операция кесарева сечения увеличивает риск развития осложнений в 5–10 раз. Перитонит и сепсис развиваются у 0.47–2% родильниц с летальностью в 32.9%. У рожениц и родильниц формируется транзиторный частичный иммунодефицит (уменьшение абсолютного числа В-лимфоцитов и “нулевых” клеток (больших гранулярных лимфоцитов), пролиферативной активности лимфоцитов, концентрации IgG в сыворотке крови). При развитии воспалительных осложнений после родов отмечаются лимфопения и достоверное снижение абсолютного числа Т- и В-лимфоцитов, дисбаланс регуляторных субпопуляций лимфоцитов, дефицит концентрации IgG, IgM и IgA, комплекта, избыток циркулирующих иммунных комплексов, угнетение поглотительной способности фагоцитов. Это сочетается с отхождением слизистой пробки, являющейся важным элементом противо-

бактериального барьера, отмыванием плодными водами слизистых поверхностей половых путей от местных факторов антиинфекционной резистентности (секреторного IgA), нормальной микрофлоры (палочки Додерляйна), со снижением общей бактерицидной кислотности влагалищного содержимого. В результате уже через 6 ч после излития околоплодных вод практически не остается ни одного противомикробного барьера женского полового тракта, а степень обсемененности и характер микрофлоры зависят от длительности безводного промежутка (Земсков и др., 2008).

Лечебные медицинские технологии

По типу этих технологий внутрибольничные инфекции разделяются на: 1) инфекции, связанные с устройствами (с искусственной вентиляцией легких, катетеризацией мочевого пузыря, катетеризацией сосудов и др.); 2) инфекции, связанные с медицинскими процедурами (гемотрансфузии, инъекции и др.); 3) хирургические вмешательства, разделенные на поверхностные, глубокие, органов или полостей; 4) экзогенные и эндогенные. Безусловное преимущество имеет экзогенное инфицирование пациентов, что исключает эндогенный механизм, связанный с активизацией условно-патогенной флоры у ожоговых больных, при оперативных вмешательствах на кишечнике, ЛОР-органах и в других случаях.

ОСОБЕННОСТИ ВНУТРИБОЛЬНИЧНОЙ ИНФЕКЦИОННОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ

Внутрибольничные инфекции (ВБИ) развиваются в госпитальных, амбулаторно-поликлинических и других организациях, осуществляющих медицинскую деятельность, в том числе на дому. Формированию ВБИ способствуют особенности организации медицинской помощи. В РФ на суммарной площади (15–16 км²) всех ЛПУ (лечебно-профилактическое учреждение) размещено более 3 млн коек, где в течение 1.2 млрд дней/год находится 70 млн больных и медицинских работников. При этом единая система кондиционирования, канализации, общие пищеблоки, клиренсная служба и др. в больших больницах способствуют перекрестному инфицированию пациентов/врачей.

В целом ВБИ составляют 2–30% от общего числа инфекционной заболеваемости в больницах с летальностью от 3.5 до 60%, при генерализованных формах — до 100%, при вскрытии — выявление до 50%. Инфекции наблюдаются в любых ЛПУ: в хирургических клиниках — с частотой 46.7 случаев на 1000, в терапевтических — 36.6/1000, гинекологических — 28.1/1000, в родильных отде-

лениях — 15.3/1000, в педиатрических — 13.9/1000. Через каждую неделю госпитализации количество инфицированных лиц возрастает на 10%. По совокупности ВБИ разделяются на гнойно-септические, воздушно-капельные, острые кишечные инфекции, вирусные гепатиты (Земсков и др., 2016).

Восприимчивость и контингенты повышенного риска заболевания внутрибольничными инфекциями

Особенностью ВБИ является то, что они поражают лишь определенные контингенты больных. Вероятность развития инфекционного заболевания у пациентов в условиях ЛПУ зависит от многих факторов, в том числе от свойств возбудителя (госпитальный штамм), величины заражающей дозы, а также состояния общего и местного иммунитета, то есть восприимчивости.

Факторы, влияющие на восприимчивость организма к инфекциям

К факторам, влияющим на организм, относятся: 1) возраст (новорожденные, дети, роженицы, родильницы, пожилые люди); 2) недостаточность питания, алиментарная дистрофия; 3) сопутствующие хронические соматические заболевания; 4) изменения нормальной микрофлоры; 5) нарушенный иммунный статус (Федеральные рекомендации, 2014а); 6) нарушение целостности кожных покровов (обширные ожоги, раны); 7) инвазивные лечебно-диагностические процедуры; 8) неблагоприятная окружающая среда (ионизирующее и неионизирующее излучение и другие абиотические факторы) (Земсков и др., 2016).

Особенности внутрибольничных инфекций

Особенности ВБИ состоят в том, что: 1) возбудители не имеют выраженного органного тропизма, поскольку один и тот же вид может быть причиной различных заболеваний, поражений органов; 2) существует полиэтиологичность, когда одна и та же нозологическая форма болезни может быть обусловлена разными условно-патогенными микроорганизмами; 3) клиническая картина инфекций зависит в большей степени от пораженного органа, чем от вида возбудителя; 4) инфекции нередко протекают как смешанные микстинфекции при открытых, реже при закрытых процессах, чаще при хроническом, чем при остром течении; 5) инфекции свойственно хроническое течение, которое может иметь сразу медленно прогрессирующий вариант или исходный патологический острый процесс переходит в затяжной хронический; 6) инфекции имеют выраженную склонность к генерализации и осложнениям, в основе чего лежит снижение локализу-

ющих возможностей организма (неполноценное воспаление); 7) инфекции характеризуются медленным развитием, малой напряженностью приобретенного иммунитета, что обуславливает рефрактерность к проводимой терапии; 8) возбудители инфекции обладают широкой полирезистентностью к антибактериальным препаратам, высокой гетерогенностью и изменчивостью, наличием связи с аутоинфекционными агентами, с множественностью источников инфицирования (Микробиология для ..., 2020).

Спектр поражений при внутрибольничных инфекциях чрезвычайно широк, охватывая менингиты, энцефалиты, маститы, пневмонии, септические эндокардиты, поражения мочеполовых органов, гнойные инфекции мягких тканей, инфицирование перианальной зоны, ран, в том числе и постоперационных, ожоги, глубокие пиодермии, диареи, сепсисы, септикопиемии и др.

Состояние иммунной системы. Одной из причин формирования госпитальных инфекций является повреждение кожных покровов, слизистых оболочек и формирование иммунодефицитных состояний. У таких больных регистрируется дисбаланс показателей Т-звена иммунитета, избыточная активация гуморальных защитных реакций, особенно образования “тяжелых” иммунных глобулинов класса М, несостоятельность фагоцитоза, выражающаяся в диспропорции между поглотительной и кислородпродуцирующей способностями соответствующих клеток, типовые изменения в цитокиновом статусе (Хайтов, 2011).

В специальных исследованиях установлено, что при поступлении в клинику больных с неспецифическими воспалительными заболеваниями легких в течение 5–7 дней госпитализации происходит замена патогномичного штамма на госпитальный, замена вариации типовой картины иммунных расстройств на формирование дисбаланса клеточных и гуморальных механизмов, регуляторных субпопуляций лимфоцитов, иммунных глобулинов разных классов, поглотительной и метаболической способностей фагоцитов, про- и противовоспалительных цитокинов.

Этиология возбудителей внутрибольничных инфекций. В ЛПУ установлена циркуляция нескольких сотен видов патогенных и условно-патогенных возбудителей антропонозов, зоонозов, сапронозов. По характеру инфекции в основном смешанные (сочетание бактерий с вирусами, простейшими, грибами). В принципе госпитальные инфекции могут обусловить облигатные, факультативные и сапрофитные микроорганизмы в паразитической фазе существования. При этом патологические процессы обычно протекают одновременно или последовательно, наслаиваясь друг на друга. В числе причинных штаммов отмечаются стафило- и стрептококки, синегнойная

палочка, серрации, листерии, микобактерии, грибы рода аспергиллюз, криптококки, кандиды, токсоплазмы, пневмоцисты, вирусы герпеса человека I, II и IV типов. В принципе возможно развитие бактериальных, грибковых, вирусных суперинфекций. Нередки эзофагиты, кератиты, энтериты, энцефалопатии и энцефалиты.

Грамотрицательные бактерии представлены неферментирующими палочками (кишечная, синегнойная, ацинетобактер), клебсиеллами, протейями, энтеробактером, серрациями и составляют 49% госпитальных инфекций с поражением в основном мочеполовых путей. Грамположительные возбудители представлены стафилококками, стрептококками, энтерококками и обуславливают 45% инфекций, особенно в хирургических, родовспомогающих, педиатрических, онкологических стационарах. В 15–72% случаев инфекции выделяются от медицинского персонала. Легионеллы размножаются в воде кондиционеров, вызывают вспышки пневмоний в закрытых учреждениях, а споровые анаэробы являются причиной колитов у детей, особенно при назначении больших доз антибиотиков. В последние годы роль микозов в госпитальных инфекциях возросла. Причем, то же следует сказать и о ротавирусных инфекциях, обуславливающих тяжелые диареи у детей.

По мнению ряда авторов, одной из закономерностей этиологии госпитальных инфекций являются высокие темпы эволюции возбудителей, проявляющиеся следующими процессами: 1) расширение видового состава возбудителей ВБИ, прежде всего из числа условно-патогенных и сапрофитных бактерий и грибов; 2) возрастание численности в этиологии ВБИ энтеробактерий, неферментирующих грамотрицательных бактерий (*Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Alcaligenes* и др.), коагулазоотрицательных стафилококков, неклостридиальных анаэробов; 3) увеличение устойчивости возбудителей ВБИ к антибиотикам, антисептикам и дезинфектантам и вследствие этого изменение этиологической роли различных групп бактерий в развитии ВБИ; 4) освоение возбудителями ВБИ новых биотопов в организме человека, нарастающая адаптация бактерий к условиям существования в них, ведущая к увеличению рецидивирующих и хронических форм болезни, формирование в различных стационарах стабильных бактериальных и бактериально-грибковых ассоциаций. Это также зависимость эволюции возбудителей ВБИ от типов стационаров, нозологических форм заболеваний, характера оперативных вмешательств, методов диагностики и лечения, характера противомикробных мероприятий, масштабов и типов использования противомикробных средств – антибиотиков, антисептиков, дезинфектантов (Руководство ..., 2005; Микробиология для ..., 2020).

ОБЩИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫМИ И ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ

Общие особенности заболеваемости выражаются:

1) в высокой частоте формирования развития вторичных осложнений, бессимптомного носительства, персистенции, системных и локальных дисбактериозов, иммунных расстройств (дефицитов, аллергизации, аутоиммунных поражений), формирования резистентности микрофлоры к антибактериальным препаратам. Сформировалась группа микробов ESKAPE (“беги и не оглядывайся”), к которой относятся *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*, — виды, не чувствительные к большинству антибиотиков (Микробиология для ..., 2020);

2) в наличии групп риска формирования инфекционных заболеваний, к которым относится возраст (детство, пубертатный период, климакс, старость);

3) в снижении качества жизни населения (низкая рождаемость, неполноценное потомство, хронические заболевания, наркомания, токсикомания, алкоголизм и пр.). Неполноценное питание (генно-инженерные продукты, снижение санитарно-гигиенических норм, голодающие, авитаминозы) и адинамия, хронический стресс, двукратное постарение населения с необходимостью частого лечения и диагностики развития злокачественных новообразований, возрастное увядание иммунной системы;

4) в разрушении озонового слоя и др. структур с результирующей ускоренной эволюцией микроорганизмов, растений, животных, человека, возникновением новых эпидемических клонов, индукцией адаптационной изменчивости микроорганизмов, формированием иммунопатологических расстройств;

5) в миграции (беженцы), скученности, урбанизации населения, агрессивности экологических факторов, климата, туризм, секстуризм, в снижении санитарно-гигиенических условий, генетической изменчивости микроорганизмов, в быстром распространении возбудителей из эндемических очагов, географический стресс, негативные тенденции изменения популяционного иммунитета.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В новых эпидемиологических условиях необходимо: 1) модифицировать стратегию вакцинации, обращая внимание на предупреждение возврата “старых” инфекций за счет отказа от массо-

вых вакцинаций детей даже при отсутствии заболеваемости; 2) создание вакцин против “новых” патогенов на основе глобальной системы раннего выявления неизвестных инфекционных возбудителей с использованием генно-инженерных технологий; 3) создание и внедрение адекватной идеологии применения иммуномодуляторов, иммуносупрессоров, иммуностимуляторов, моноклональных антител, полимеразной цепной реакции, нанотехнологий для ранней профилактики и лечения “новых” инфекций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Аллергология. Федеральные клинические рекомендации / Ред. Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина. М.: Фарма-рус Принт Медиа, 2014. 124 с.
- Белозеров Е.С., Митковская О.А., Жданов К.В., Буланьков Ю.И. Клиническая иммунология и аллергология. Руководство. Элиста: Джангар, 2011. 160 с.
- Вакцины и вакцинация. Национальное руководство. Краткое издание / Ред. В.В. Зверев, Р.М. Хаитов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 640 с.
- Земсков А.М., Есауленко И.Э., Черешнев В.А. и др. Иммунология: электронный учебник. Утвержден ФЕРО. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 265 с. (ЭБС “Консультант студента”. Код доступа: X09D-KY33P9EQ. <http://www.studentlibrary.ru/ru/book/01-GEO-201601.html>).
- Земсков А.М., Есауленко И.Э., Черешнев В.А. и др. Курс лекций по клинической иммунофизиологии. Учебник для студентов медицинских вузов, с электронными приложениями. Воронеж: Ритм, 2017. 1048 с.
- Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. Клиническая иммунология. Учебник. М.: Изд. ГЭОТАР-Медиа, 2008. 426 с.
- Иммунотерапия. Руководство для врачей / Ред. Р.М. Хаитов, Р.И. Атауллаханов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 669 с.
- Калинина Н.М., Кетлинский С.А., Оковитый С.В. Заболевания иммунной системы. Диагностика и фармакотерапия. М.: Эксмо, 2008. 494 с.
- Медицинская микробиология: учебное пособие для вузов / Ред. В.И. Покровский. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 765 с.
- Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. Учебник для студентов мед. вузов / Ред. А.А. Воробьев М.: МИА, 2004. 690 с.

- Микробиология для медицинских специальностей. Учебник / Ред. А.М. Земсков. М.: КНОРУС, 2020. 314 с.
- Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология. М.: Медицинская литература, 2009. 464 с.
- Основы микробиологии и иммунологии. Учебник для среднего профессионального образования / Ред. А.М. Земсков. М.: КНОРУС, 2019. 240 с.
- Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. Инфекционные болезни и эпидемиология. Учебник. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 1008 с. <http://old.studmedlib.ru/book/ISBN9785970425787.html>.
- Руководство по клинической иммунологии, аллергологии, иммуногенетике и иммунофармакологии в 2 томах / Ред. В.И. Покровский. Тверь: Триада, 2005. 1070 с.
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных первичными иммунодефицитами с нарушениями гуморального звена. Москва: РААКИ, 2014а. 35 с.
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению лекарственной аллергии. Москва: РААКИ, 2014б. 20 с.
- Хаитов Р.М. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 570 с.
- Хаитов Р.М., Г.А. Игнатьева И.Г. Сидорович. Иммунология. Норма и патология. М.: Медицина, 2010. 762 с.
- Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 345 с.
- Черешнев В.А., Шмагель К.В. Иммунология. Учебник для студентов образовательных учреждений высшего профессионального образования. М.: Центр стратегического партнерства, 2014. 519 с.
- Экологическая иммунология / Ред. Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, Х.И. Истамов. М.: ВНИРО, 1995. 218 с.

Immunology of Non-Hospital and Intra-Hospital Infections

V. M. Zemskov^{a,*}, A. M. Zemskov^b, and V. A. Zemskova^b

^a*Vishnevsky Medical National Research Center for Surgery, Moscow, Russia*

^b*Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia*

**e-mail: arturrego@yandex.ru*

Ecological factors of infections and their immunotropy are considered in detail, including the immunotropy of medical factors, the features of community-acquired and nosocomial infectious diseases, with a discussion of the general patterns and mechanisms of these categories.

Keywords: infection, environmental factors, immunology of infection