

Новое в патогенезе инфекционной болезни

В.Ф.Учайкин, О.В.Шамшева

*Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Москва
(ректор — проф. А.Г.Камкин)*

Клиническая картина инфекционного заболевания, характер течения, исходы определяются воротами инфекции. При заражении естественным путем возникает адекватный иммунный ответ, заболевание манифестирует типичными симптомами, протекает циклично и заканчивается выздоровлением с формированием полноценного стерильного иммунитета. В случае гематогенного пути инфицирования полноценные ворота инфекции отсутствуют, становится возможным развитие фульминантных форм заболевания или хронического течения с вовлечением в процесс висцеральных органов. Стерильный иммунитет при этом не формируется. Для полного саногенеза необходимо присутствие возбудителя или его медиаторов в первичном очаге инфекции. ВИЧ-инфекцию, вирусные гепатиты С и В, столбняк, бешенство следует трактовать как инфекционные заболевания, протекающие за счет механизма изменения тропности. Этот механизм обеспечивает возникновение новых субстратов тропности с последующим вовлечением в процесс висцеральных органов. Задача на будущее — поиск конкретных медиаторов иммунного реагирования, запускающих и контролируемых все этапы взаимодействия возбудителя и макроорганизма.

Ключевые слова: ворота инфекции, тропный орган, патогенез хронической инфекции, вирусная инфекция, изменение тропности

The New in Infectious Diseases Pathogenesis

V.F.Uchaykin, O.V.Shamsheva

*Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow
(Rector — Prof. A.G.Kamkin)*

The clinical picture of an infectious disease, the character of its course, the outcomes depend on the mode of entry. When infection occurs naturally there happens an adequate immune response, the disease manifests typical symptoms, proceeds cyclically and ends with the recovery with formation of a full-fledged sterile immunity. In the case of hematogenous infection these is no full mode of entry and there may develop fulminant forms of the disease or a chronic course with the involvement of visceral organs in the process. Sterilizing immunity is not formed in this case. Complete sanogenesis requires the presence of the pathogen or its mediators in the primary site of infection. HIV, hepatitis C and B, tetanus, rabies should be treated as infectious diseases occurring due to the mechanisms of tropism's change. It provides the emergence of new tropism substrates with subsequent involvement in the process of visceral organs. The challenge for the future is to search for specific mediators of the immune response, triggering and controlling all stages of a germ and macroorganism interaction.

Key words: mode of entry, tropic organ, pathogenesis of chronic infection, viral infection, tropism's change

В ходе филогенеза инфекционной болезни перед каждым возбудителем изначально вставала задача проникновения, а затем и продвижения к тропному органу, с тем чтобы реализовать свой потенциал размножения. Очевидно, что все эти действия не возникли спонтанно. С большой долей вероятности можно предположить, что они генетически детерминированы, происходят с затратой энергии, катализируются многими медиаторами. Не

вызывает сомнения и то, что первое проникновение все возбудители предпринимали через естественные пути заражения, т.е. через дыхательный тракт с током вдыхаемого воздуха, через желудочно-кишечный тракт с пищей и жидкостями, а также контактным путем или через кожный покров с помощью переносчиков.

Ворота инфекции формировались в ходе длительной эволюции и являются следствием активного внедрения возбудителя с не менее активным противодействием со стороны макроорганизма. Итогом этого взаимодействия стало появление новых признаков, строго закрепленных как за возбудителем, так и за макроорганизмом. Можно предположить, что эти изменения или даже свойства закрепились на генетическом уровне и в этом смысле стали неотъемлемой частью возбудителя.

Таким образом, мы допускаем, что способность возбудителя инфекционной болезни проникать в макроорганизм тем или иным путем имеет врожденный характер,

Для корреспонденции:

Учайкин Василий Федорович, академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней у детей № 1 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Телефон: (499) 236-2551

E-mail: uchaikin@list.ru

Статья поступила 04.09.2013, принята к печати 29.10.2013

и, следовательно, ворота инфекции — это генетически закрепленный признак у всех патогенов, и они не могут меняться в зависимости от случайностей или недетерминированных обстоятельств. В обобщенном виде эти особенности входят в понятие «тропного органа». В конечном итоге тропным органом можно назвать биологический субстрат, в котором возбудитель находит оптимальные условия для размножения. Для достижения этой главной цели, патоген-возбудитель должен иметь возможность прикрепления к субстрату через родственный клеточный рецептор, иметь возможность или энергию преодолеть клеточную мембрану (для патогенов-вирусов), запустить процесс сборки возбудителя на основе использования клеточного материала хозяина-макроорганизма.

Учитывая эти обстоятельства, понятны причины невозможности заразиться инфекционным заболеванием путем простого введения патогена в обход тропного органа и ворот инфекции. Только в тропном органе возбудитель может передать свой генетический материал и генетический код с программой действия при осуществлении агрессии. Патоген в этом случае функционирует как самостоятельный, хорошо «вооруженный» и укомплектованный участник взаимодействия.

На практике для нас принципиально важно понимать, что в зоне внедрения возникает, как правило, очаг воспаления. Так, например, при гриппе, воспалительный процесс возникает преимущественно в эпителии трахеи и крупных бронхов, при респираторно-синцитиальной инфекции — в эпителии бронхиол, при риновирусной инфекции — в эпителии полости носа и придаточных пазух носа и т.д.

Таким образом, можно и нужно с практической точки зрения для каждого возбудителя определить его тропный орган. Это позволит осуществлять диагностику инфекционной болезни по этиологическому признаку на основании характеристики возникающего морфологического субстрата в тропном органе.

Изменить тропность искусственным путем, как правило, невозможно, но все же в редких случаях можно вызвать, например, корь, краснуху, паротит и другие заболевания гематогенным введением возбудителя. Это осуществимо, если обстоятельства способствуют попаданию патогена и в тропный орган, как, например, при массивном заражении, где может появиться возможность «зацепиться» за родственный рецептор, пенетрировать и запустить свой процесс воспроизводства. Примеры такого заражения — случаи вакцинассоциированной кори, краснухи, эпидемического паротита. Одновременно с этим важно напомнить, что нельзя заразиться, например, холерой или дизентерией путем введения возбудителя *per rectum*, даже если доза патогена будет в миллионы раз выше, чем при естественном заражении через рот.

Таким образом, ворота инфекции в совокупности с тропностью играют решающую роль в патогенезе любого инфекционного заболевания. Процесс всегда происходит в рамках лиганд-рецепторного взаимодействия. С одной стороны есть возбудитель, представший перед макроорганизмом в блеске своих природных возможностей. Он активен, вооружен всеми факторами, обеспечивающими ему нахождение родственного рецептора в субстрате,

проникновение в его внутреннюю среду, размножение и взаимодействие с субстратами хозяина. С другой — макроорганизм, обеспеченный системой защиты от проникновения, без всякого «желания» пустить и позволить размножение.

Очевидно также, что система защиты бывает многоуровневой. Первая встреча происходит в тропном органе, где возбудитель в момент контакта запускает все механизмы агрессии. Если все составляющие совпадают, возникают патогенетическое взаимодействие и характерная клиническая картина инфекционного заболевания. Присутствие возбудителя в воротах инфекции и вызываемые им реакции воспаления приводят к некробиозу и деструкции, привлекают в очаг воспаления клетки иммунного реагирования, в первую очередь макрофагов. В результате запускается общепринятая схема детерминированных реакций, когда полная информация о возбудителе посредством медиаторов иммунного реагирования передается Т-системе иммунитета и начинают циркулировать Т-лимфоциты-хелперы, -супрессоры, -киллеры и др.

Аналогично информация о возбудителе передается В-системе иммунитета с формированием глобулин-продуцирующих плазматических клеток, и, таким образом, запускается механизм продукции специфических антител. С этого момента весь процесс стремится к завершению и в большинстве случаев заканчивается саногенезом.

Следовательно, для полноценного иммунного ответа обязательно присутствие возбудителя в тропном органе, где он наиболее полно реализует свои возможности как фактор агрессии и где происходит первая встреча агрессора со всеми факторами иммунного реагирования, включая секреторные иммуноглобулины, интерфероны, неспецифические факторы защиты и т.д. На этом начальном этапе происходит своеобразная «разведка боем». Особенно важно, что в воротах инфекции возбудитель приобретает новые качества, необходимые для достижения всех целей агрессии и в первую очередь — цели воспроизводства. С другой стороны, система иммунитета организма получает полную информацию о возбудителе, перестраивается и готова реализовать все свои возможности по элиминации возбудителя до полного саногенеза. Это имеет место в случае, если заражение происходит естественным путем — через ЖКТ, дыхательные пути или кожный покров.

Если возбудитель попадает непосредственно в кровь, первичный очаг инфекции не формируется. Такой патоген не может быть полноценным с точки зрения реагирования с иммунной системой макроорганизма, поскольку в его создании не принимали участие, например, секреторные иммуноглобулины и другие факторы местного иммунитета. В этом случае возникают условия для длительной персистенции возбудителя, т.е. формирования хронической инфекции или даже медленной инфекции с прогрессивным течением.

Присутствие патогена в крови и его неполноценное взаимодействие с факторами иммунитета не может закончиться полным саногенезом и служит основанием для изменения тропности у возбудителя. Этот процесс возникает на молекулярном уровне и пролонгирован во вре-

мени. Происходит постепенное накопление частичных признаков в структуре возбудителя. Они постепенно приближают патоген к новым вариантам агрессии.

Примерно такие же изменения можно видеть на примере последней пандемии гриппа А с антигенной формулой H1N1 (Swine). Как известно, до июня 2009 г. заболеваемость этим гриппом была обусловлена вариантами вируса гриппа А, для которых тропным субстратом был эпителий верхних дыхательных путей, преимущественно трахеи и крупных бронхов.

Незадолго до последней гриппозной пандемии у вируса гриппа А произошли небольшие изменения в структуре за счет присоединения сиаловых кислот, благодаря чему появилась тропность к нижним дыхательным путям [1]. Возникли массовые заболевания людей, в процесс были вовлечены и те, кто уже переболел гриппом А H1N1. Результатом стала пандемия с поражением в основном нижних дыхательных путей, а не привычных трахеи и крупных бронхов. В клинической картине нового гриппа имел место тяжелый острый респираторный дистресс-синдром с отеком легкого, быстро прогрессирующим кислородным голоданием и нередко летальным исходом.

Таким образом, в условиях длительной циркуляции вируса гриппа А H1N1 на фоне тотального противогриппозного иммунитета возник новый вариант возбудителя за счет ничтожно малой его изменчивости. Вследствие этого произошло изменение тропности, уход возбудителя от иммунологического прессинга и появление способности вызывать поражение нижних дыхательных путей.

Еще более показательным примером служит изменение тропности у герпетических инфекций.

Известно, что многие вирусы семейства герпеса, и в первую очередь вирусы цитомегалии (ЦМВ), Эпштейна–Барр (ЭБВ), а также вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6), обладают тропностью к лимфоретикулярной ткани. Это означает, что заражение данными вирусами происходит воздушно-капельным или контактным путем, т.е. через носоглотку. При этом возникает картина инфекционного мононуклеоза, которую, как известно, сопровождают поражение глоточного кольца с гиперплазией лимфоидных образований ротоглотки, с увеличением лимфатических узлов, а также печени и селезенки, рост числа клеток лимфоцитарного ряда в крови, появление атипичных мононуклеаров. Течение болезни в таких случаях всегда острое с последующим выздоровлением.

Принципиально иная картина возникает при заражении вирусами герпеса не через глоточное кольцо, а парентерально, через кровь. В этом случае поражения ротоглотки не возникает, а заболевание манифестирует клиникой вирусного гепатита с начальным кратковременным подъемом температуры, болями в животе, желтухой. В сыворотке крови резко возрастают активность печеночно-клеточных ферментов АЛТ и АСТ, содержание конъюгированного билирубина, т.е. клинические проявления полностью тождественны вирусным гепатитам А или В. Примечательно, что заболевание в дальнейшем принимает, как правило, хроническое течение и нередко приводит к формированию цирроза печени. В крови у всех этих больных выявляют маркеры либо цитомегалии, либо Эпштейна–Барр вирус-

ной или герпеса 6 типа инфекции. Более того, в пунктатах печени иммуногистохимическим методом обнаруживают антигены герпетических вирусов, а также ДНК ЦМВ или ЭБВ, или ВГЧ-6, тогда как обследование на маркеры вирусов А, В, С и других гепатотропных вирусов всегда отрицательно [2, 3].

Эти данные позволяют нам говорить о смене тропности у вирусов семейства герпеса. В ходе персистенции вирусы семейства герпес (цитомегаловирус, Эпштейна–Барр вирус и вирус герпеса 6 типа) приобрели тропность к клеткам печени и одновременно потеряли тропность к лимфоидным образованиям ротоглотки, лимфатическим узлам, скоплениям лимфоретикулярной ткани. Можно допустить, что за счет изменения тропности вирусы семейства герпес способны (и, видимо, часто) поражать другие органы и системы, в том числе сердце, легкие, почки, желудочно-кишечный тракт и др.

Мы также считаем, что изменение тропности — широко распространенное явление, лежащее в основе формирования многих хронических и, возможно, медленных инфекций; это генетически детерминированная способность возбудителя уйти от иммунологического надзора. Есть все основания полагать, что изменение тропности имеет место при подостром склерозирующем панэнцефалите в исходе коревой инфекции, при опоясывающем герпесе в исходе ветряной оспы, при многих хронических заболеваниях ЦНС с прогрессирующим течением, а также при всех других инфекциях, когда развитие патологического процесса идет не по законам естественного течения, а стартует с попадания патогена в кровь.

Такие условия возникают при парентеральном инфицировании, в том числе, возможно, и при перинатальном или даже трансплацентарном инфицировании. В этих случаях ворота инфекции не формируются, и в результате не происходит первичной полноценной презентации возбудителя всем компонентам иммунной системы и его элиминации. Возбудитель получает возможность полностью реализовать свой генетический код жизни, конечно, в новых условиях и под постоянным надзором иммунной системы макроорганизма. Одновременно патоген ведет активный поиск возможности поражения новых субстратов и в конечном итоге новых органов. И поскольку поражение любого органа зависит от присутствия рецепторов прикрепления, проникновения и размножения, происходит постоянная селекция и отбор тех клонов возбудителя, которым удалось достичь больших успехов на пути к конечной цели — размножению.

Высказанные нами положения позволяют полнее понять группу инфекционных заболеваний, объединенных термином «медленные инфекции». По сегодняшним представлениям медленная инфекция — это особая форма инфекционного заболевания, возбудитель которого способен к пожизненной персистенции.

Термин «медленная инфекция» пришел к нам из ветеринарии, где его используют для обозначения смертельных заболеваний овец, таких как скрепи, висна, меди. Сегодня показана роль медленных инфекций и в патологии человека. Для них характерна пожизненная персистенция возбудителя, итогом которой являются хронические виды

патологии от атеросклероза до частых онкологических, эндокринологических и неврологических заболеваний. Более того, есть все основания считать, что даже такие заболевания как неспецифический язвенный колит, болезнь Крона и другие аутоиммунные болезни перейдут в разряд инфекционных, с той лишь поправкой, что заражение и распространение патогена происходит через кровь. В результате чего отсутствует полный саногенез, но в органах-мишенях формируется аутокомплекс, состоящий из трансформированного органа-мишени и инфекционного патогена, запускающего реакции аутоиммунной агрессии.

По сути, то же самое мы видим и при ВИЧ-инфекции или гепатитах С или В [4, 5]. Как известно, при этих инфекциях заражение всегда происходит через кровь и при этом не возникает полноценного иммунного ответа, но зато прогрессируют реакции аутоиммунной агрессии и в динамике заболевания постепенно вовлекаются в процесс все новые органы, что демонстрирует постепенное изменение тропности.

В обобщенном виде патогенез инфекционного заболевания можно представить следующим образом.

Прежде всего, принципиально важно различать ворота инфекции. Под этим термином мы понимаем не только место проникновения патологического агента, но прежде всего ряд последовательных событий на молекулярном, клеточном, иммунологическом уровне, направленных на формирование принципиально нового участника процесса, а именно его величества возбудителя. Он тесно взаимодействует с компонентами местного и общего иммунитета, медиаторами и многими другими факторами, дающими воротам инфекции право самостоятельно действовать, в том числе запускать генетический код с программой агрессии. В дальнейшем процесс протекает в полном соответствии с генетическим кодом агрессии.

При естественном пути заражения возбудитель проникает через слизистые оболочки верхних дыхательных путей или через слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, или через кожный покров и, как правило, сразу оказывается в тропном органе, что предопределяет формирование полноценных ворот инфекции. Заболевание принимает острое циклическое течение, и с морфологической точки зрения процесс заканчивается на уровне тропного органа. Клинически заболевание манифестирует легкими, среднетяжелыми или даже тяжелыми формами вплоть до фульминантных форм с летальным исходом. Хронические формы в этих случаях не формируются, поскольку длительность заболевания регламентируется наличием тропного субстрата, имеющего анатомические ограничения.

Хронические формы инфекции возникают только в том случае, когда заражение происходит искусственным путем, т.е. непосредственно через кровь. В этом случае не формируются полноценные ворота инфекции и не возникают условия для элиминации возбудителя, заболевание хронифицируется. Возбудитель попадает в условия биологического тупика, когда доступ к тропному субстрату невозможен из-за отсутствия полноценных ворот инфекции. Это инициирует поиск нового субстрата тропности, когда

возбудитель, циркулируя в крови и оказывая постоянный прессинг на иммунную систему, в том числе и на уровне отдельных внутренних органов, создает (под себя) новый тропный субстрат в висцеральном органе или органах. Примером этому может служить появление тропности у вируса гриппа А H1N1 (Swine) к эпителию нижних дыхательных путей, у герпетических вирусов — к гепатоцитам, в результате чего возникли острые и хронические герпетические гепатиты, не отличимые по клиническим проявлениям от острых и хронических гепатитов В и С.

По нашему мнению, механизм смены тропности — широко распространенный универсальный процесс. Особенно демонстративно он проявляет себя при ВИЧ-инфекции, когда на протяжении всего заболевания последовательно вслед за Т-лимфоцитами в процесс вовлекаются ЦНС, сердечно-сосудистая система и др. Аналогично протекают хронические инфекции, в том числе и аутоиммунные заболевания, а возможно, и все медленные инфекции. При всех этих заболеваниях первична персистирующая инфекция, активность которой подкрепляют появляющиеся все новые и новые субстраты тропности, что, собственно, и поддерживает весь процесс. Его можно считать основным патогенетическим звеном любой хронической инфекции. В дальнейшем после разрушения тропного субстрата активность процесса должна снижаться или даже прекращаться. Но так бывает далеко не всегда, поскольку существует большая вероятность появления тропного субстрата в других органах. Теоретически, конечно, завершением процесса может стать фиброзирование многих органов и систем.

Заключение

Клиническую картину инфекционного заболевания, характер течения, ближайшие и отдаленные исходы определяет путь заражения (ворота инфекции). Если заражение происходит естественным путем (ротоглотка, дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт), возникает адекватный иммунный ответ, заболевание манифестирует типичными клиническими симптомами, протекает циклично и заканчивается выздоровлением с формированием полноценного стерильного иммунитета. В случае если возбудитель стартует гематогенным (парентеральным) путем, в том числе и перинатально, полноценного иммунного ответа долго не возникает, заболевание может принимать фульминантное или хроническое течение с вовлечением в процесс висцеральных органов. При гематогенном (парентеральном) пути инфицирования невозможен адекватный иммунный ответ.

Для полного саногенеза необходимо присутствие возбудителя или медиаторов из тропного органа. На роль медиаторов тропности могут претендовать секреторные иммуноглобулины. ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты С, В, столбняк, бешенство и другие инфекции, протекающие с поражением висцеральных органов, а также все медленные инфекции можно трактовать как инфекционные заболевания, протекающие за счет механизма изменения тропности, обеспечивающего последовательное вовлечение в процесс висцеральных органов.

Задача на будущее — проведение научных исследований на предмет поиска конкретных медиаторов иммунного реагирования, запускающих и контролирующих все этапы взаимодействия возбудителя и макроорганизма, как, например, обнаружение в составе секреторных иммуноглобулинов медиаторов, маркирующих активацию этого звена при циклически протекающих инфекциях. Использование таких медиаторов в качестве лекарственного средства позволит вмешиваться в процесс формирования полноценных ворот инфекции или подавлять у возбудителя потенциал смены тропности.

Наши представления о воротах инфекции, об изменениях тропности могут быть весьма полезны и при конструировании мукозальных вакцин для профилактирования дефектов в системе местного иммунитета. Учение о воротах инфекции, тропности, возникновении тропного субстрата в висцеральных органах могут составить основу современной инфектологии.

Литература

1. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Прилипов А.Г. и др. Возможная связь летальной пневмонии с мутациями пандемического гриппа А/Н1N1 sw1 в рецепторсвязывающем сайте субъединицы НА гемагглютинаина // *Вопр. вирусол.* 2010. №4. С.4–9.
2. Учайкин В.Ф., Чередниченко Т.В., Смирнов А.В. *Инфекционная гепатология.* М., 2012. 640 с.
3. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Чередниченко Т.В. *Вирусные гепатиты от А до ТTV у детей.* М.: Новая волна, 2003. 432 с.
4. Шерлок Ш., Дули Дж. *Заболевания печени и желчных путей / Пер. с англ. Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина.* М.: ГЭОТАР-Медиа, 1999. 864 с.
5. Майер К.-П. *Гепатит и последствия гепатита / Пер. с нем. Под ред. А.А. Шептулина.* М.: ГЭОТАР-Медиа, 1999. 432 с.

Информация об авторе:

Шамшева Ольга Васильевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней у детей № 2 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (499) 236-2551
E-mail: ch-infection@mail.ru

СТРАНИЧКА УЧЕНОГО СОВЕТА РНИМУ им. Н.И.ПИРОГОВА

Информация о защитах диссертаций на соискание ученой степени доктора наук в ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России

Автор	Тема	Специальность
Ларичев Сергей Евгеньевич	Пути улучшения результатов лечения острой спаячной тонкокишечной непроходимости	14.01.17 – хирургия
<i>Работа выполнена в ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Научный консультант – д.м.н., проф. С.Г.Шаповальянц. Защита состоится 09.12.2013 на заседании диссертационного совета Д 208.072.03 (117997, Москва, ул. Островитянова, 1; тел. для справок: (495) 434-8464).</i>		
Моисеев Анатолий Борисович	Клинико-экономические и организационные основы оказания помощи детям с нарушениями мочеиспускания неорганической природы	14.01.08 – педиатрия; 14.02.03 – общественное здоровье и здравоохранение
<i>Работа выполнена в ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Научные консультанты – чл.-кор. РАМН, проф. Н.В.Полунина; д.м.н., проф. Л.Н.Цветкова. Защита состоится 09.12.2013 на заседании диссертационного совета Д 208.072.02 (117997, Москва, ул. Островитянова, 1; тел. для справок: (495) 434-8464).</i>		
Киспаева Токжан Тохтаровна	Когнитивные нарушения в остром периоде церебрального инсульта	14.01.11 – нервные болезни
<i>Работа выполнена в ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Научный консультант – чл.-кор. РАМН, проф. В.И.Скворцова. Защита состоится 16.12.2013 на заседании диссертационного совета Д 208.072.09 (117997, Москва, ул. Островитянова, 1; тел. для справок: (495) 434-8464).</i>		