

Современная концепция патогенеза инфекционного заболевания

В. Ф. Учайкин

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

В основе концепции патогенеза инфекционной болезни лежит учение о воротах инфекции, тропном органе и изменчивости. Характер течения, ближайшие и отдаленные исходы определяются воротами инфекции (путем заражения). Если заражение происходит естественным путем через ротоглотку, дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт или кожный покров, возникает адекватный иммунный ответ, заболевание манифестирует типичными клиническими симптомами, протекает циклично и, как правило, заканчивается выздоровлением с формированием полноценного стерильного иммунитета. В случае если возбудитель стартует гематогенным (парентеральным) путём, в том числе и перинатально, адекватного иммунного ответа не формируется, заболевание принимает хроническое течение с вовлечением в процесс висцеральных органов за счёт включения механизма смены тропности и появления новых субстратов тропности в других органах. При гематогенном (парентеральном) пути инфицирования в связи с отсутствием ворот инфекции невозможен адекватный иммунный ответ. Для полного саногенеза необходимо присутствие возбудителя или его медиаторов из первичного очага инфекции. Высказывается предположение, что ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты С, В, столбняк, бешенство и другие инфекции, протекающие с поражением висцеральных органов, а также все медленные инфекции, следует трактовать как инфекционные заболевания с гематогенным путем заражения, протекающих за счёт механизма изменения тропности, обеспечивающего возникновение новых субстратов тропности в висцеральных органах. Учение о воротах инфекции, о тропности, о возникновении тропного субстрата в висцеральных органах должно составить основу современной инфектологии.

Ключевые слова: ворота инфекции, тропный орган, эволюция изменения тропности как ведущее звено в патогенезе хронической инфекции

The Modern Concept of the Pathogenesis of Infectious Disease

V. F. Uchaykin

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

The concept of the pathogenesis of infectious disease is based on the teaching about the mode of entry of infection, the tropic organ and variability. The course of disease, immediate and long term consequences depend on the mode of entry. An infection that comes via oropharynx, airway, gastrointestinal tract or via skin leads to development of a proper portal of entry and the immune system provides adequate immune response. That results in typical symptoms, cyclical clinic progression and usually leads to the recovery with the formation of full sterile immunity. In case of parenteral route of infection, which includes perinatal way, there is no proper portal of entry and the disease can eventually become fulminant or take chronic course involving visceral organs. It can happen because of changes in the mechanism of tropism and emergence of new target visceral organs. For the complete recovery the pathogen or its mediators should be present in the primary focus of infection. It is suggested, that HIV, HCV, hepatitis B virus, tetanus, rabies and other infectious diseases with involvement of visceral organs, as well as all slow infections, should be treated as infectious diseases with the parental way of infection, progressing with changes in tropism. This leads to the emergence of new tropic substrates in visceral organs. The teaching about the portal of entry of infection, tropism, emergence of new target visceral organs must form the basis of contemporary infectology.

Key words: portal of entry, target organ, evolution of tropism changes as key factor in chronic infection pathogenesis

Контактная информация: Учайкин Василий Федорович — академик РАМН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней у детей №1 педиатрического факультета РНИМУ; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1; (499) 236-25-51; uchaykin@list.ru

УДК 616.9-092

Учение о воротах инфекции

При всех инфекционных заболеваниях путь заражения генетически детерминирован. Например, холера, дизентерия, сальмонеллез и многие другие возникают только при попадании возбудителя через желудочно-кишечный тракт с пищей, водой или контактно-бытовым путем. Также как и заражение респираторными вирусами чрезвычайно легко возникает при их попадании на эпителий респираторного тракта и, как правило, оно невозможно при любом другом пути проникновения.

В современной литературе учение о воротах инфекции остается недостаточно освещенным. Периодически делаются попытки внедрить в инфектологию классификацию всех инфекционных заболеваний по месту внедрения возбудителя, при этом предлагают различать инфекции, передающиеся через дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, кожные покровы, а также инфекции, передающиеся

парентеральным и трансплацентарным путем. В месте проникновения возбудителя формируется первичный очаг инфекции, где он тесно взаимодействует с многочисленными факторами местного и общего иммунитета, факторами неспецифического иммунитета, интерферонами, трансдукторами и многими другими, и приобретает все права на роль самостоятельного фактора агрессии. Невероятно просто и быстро инфекция передается через генетически детерминированные ворота инфекции, как, например, грипп и острые респираторные инфекции через респираторный тракт или холера, шигеллез и все другие инфекции, ассоциированные с многочисленным семейством энтеробактерий, через желудочно-кишечный тракт. Попытки заразить этими патогенами в обход генетически детерминированных «ворот инфекции» не увенчались успехом. Начиная с «ворот инфекции» возбудитель в строгой последовательности «раскручивает» свой генетический код и на всех последую-

щих этапах все предопределено, какой будет клиническая картина, вариант течения, исходы и последствия.

Учение о тропном органе

Цель всего живого от высших приматов до самых простых вирусных частиц — воспроизводство себе подобных. Реализовать эту цель в условиях микробного мира возбудитель может только в тропном органе, т.е. лишь в том случае, если он найдет все условия для размножения (родственный рецептор, материал для сборки себе подобных частиц и др.), а также при условии «лавинообразного» размножения, когда его количество возрастает в многие миллионы крат по сравнению с исходной величиной. При иных обстоятельствах возбудитель попадает в условия биологического тупика, результатом которого становится его гибель. Учение о тропном органе можно считать важнейшим звеном в патогенезе инфекционной болезни. В зависимости от тропности возбудителя все инфекционные заболевания можно классифицировать как инфекции, передающиеся через эпителий дыхательных путей, через энтероциты желудочно-кишечного тракта, клеточные субстраты центральной нервной системы, печени и желчевыводящих путей и т.д., т.е. через все органы и системы, к которым может быть тропен возбудитель инфекционной болезни. В свою очередь необходимо различать тропность в пределах одного органа или системы в зависимости от наличия того или иного клеточного субстрата. Так, например, вирусы гриппа с антигенной формулой A1, A2, A3, H1, H2, H3 имеют высокую тропность к эпителию, выстилающему трахею и крупные бронхи, а вирусы парагриппа — к эпителию гортани, RS-вирусы — к эпителию мелких бронхов и бронхиол, риновирусы — к эпителию полости носа и придаточных пазух. Особенно демонстративно тропность прослеживается в инфекционной патологии желудочно-кишечного тракта. Так, шигеллы обладают тропностью к энтероцитам толстой кишки, сальмонеллы одинаково тропны к толстой и тонкой кишке, энтеропатогенные *E. coli* — к эпителию тонкой кишки. Ротавирусы и другие кишечные вирусы тропны к энтероцитам 12-перстной кишки и верхним отделам тонкой кишки. Практически все патогены имеют «излюбленный» клеточный субстрат в тех или иных органах человека и животных. Учение о тропности имеет важное значение для диагностики и широко используется на практике. Обнаружение у больного симптомов колита позволяет заподозрить шигеллез, сальмонеллез или кампилобактериоз, тогда как клиника гастрита и гастроэнтерита — ротавирусную инфекцию или другие вирусные диареи и т.д. Топический диагноз — это первый шаг на пути к установлению этиологии инфекционной болезни. Тропный субстрат можно рассматривать как «родильный дом» для инфекционного патогена, где он имеет все условия для размножения, без чего не возможно возникновение инфекционной болезни.

Изменчивость возбудителя

Третьим звеном в концепции патогенеза является изменчивость возбудителя, направленная на появление тропности в других органах, что необходимо для поддержания процесса размножения, формирования хронической и медленной инфекции. Движение есть способ существования материи. Эта формула жизни присуща всем элементам живой природы, в том числе и микроорганизмам.

Вполне очевидно, что этот процесс возникает на молекулярном уровне и пролонгирован во времени. Происходит постепенное накопление частичных признаков в структуре возбудителя. Они постепенно приближают патоген к новым вариантам агрессии. Примерно такие же подвижки можно видеть на примере последней пандемии гриппа А с антигенной формулой H1N1(swin). Как известно, до июня 2009 года заболеваемость гриппом А была обусловлена вариантами вируса, для которых тропным органом был эпителий верхних дыхательных путей, преимущественно трахеи и крупные бронхи. 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. Возникли массовые заболевания людей, в процесс были вовлечены и те, кто уже раньше переболел гриппом А H1N1. Результатом стала пандемия, при которой поражаются в основном нижние дыхательные пути, тогда как привычного поражения трахеи и крупных бронхов не наблюдалось. В клинической картине нового гриппа имел место тяжелый острый респираторный дистресс-синдром с отёком легкого, быстро прогрессирующим кислородным голоданием и нередко летальным исходом. Здесь мы видим, как в условиях длительной циркуляции вируса гриппа А H1N1 на фоне тотального противогриппозного иммунитета возник новый вариант возбудителя за счет ничтожно малой его изменчивости, следствием чего явилось изменение тропности, уход возбудителя от иммунологического прессинга и появление способности вызывать поражение нижних дыхательных путей. Еще более показательным примером в этом смысле является изменение тропности у герпесвирусных 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 лимфотетивной ткани. Это означает, что заражение этими вирусами происходит воздушно-пылевым или контактным путем, т.е. через носоглотку. При этом, как правило, запускается лимфопролиферативный процесс и возникает картина инфекционного мононуклеоза, которая, как известно, сопровождается повышением температуры и поражением глоточного кольца с гиперплазией лимфоидных образований ротоглотки, с увеличением лимфатических узлов, а также печени и селезенки, в крови растет число клеток лимфоцитарного ряда, появляются атипичные мононуклеары. Течение болезни в этих случаях острое и заканчивается выздоровлением. Принципиально иная картина возникает при заражении этими вирусами герпеса не через глоточное кольцо, а парентерально, через кровь или перинатально. В этом случае поражения ротоглотки не возникает, а заболевание манифестирует клиникой вирусного гепатита с начальным кратковременным подъёмом температуры, болями в животе, желтухой, в крови резко увеличивается активность ферментов АлАт и АсАт, повышается 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 выявляются маркеры либо цитомегалии, либо Эпштей-

на-Барр вирусной или герпес 6 типа инфекции. Более того, в пунктатах печени иммуногистохимическим методом обнаруживаются антигены герпетических вирусов, а также ДНК ЦМВ или ЭВВ или ВГЧ-6, тогда как обследование на маркеры вирусов А, В, С и других гепатотропных вирусов всегда бывает отрицательным. Эти данные позволяют нам говорить о смене тропности у вирусов семейства герпеса.

В ходе персистенции вирусы семейства герпес (цитомегаловирусы, Эпштейна-Барр и вирусы герпеса человека 6 типа) у наших больных 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 т.ч. сердце, лёгкие, почки, желудочно-кишечный тракт и др. Мы также допускаем, что изменение тропности является широко распространенным явлением, лежащем 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, при которых патологический процесс развивается не по законам естественного течения, а стартует с попадания патогена в кровь. Такие условия формируются 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 в новых условиях и под постоянным надзором иммунной системы макроорганизма. Одновременно патоген ведет активный поиск в направлении изыскания 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 больше других достичь успехов на пути к конечной цели — размножения. Известно, например, что вирус кори, персистирующий в организме в течение многих лет (в среднем 6 лет) после перенесенного острого заболевания способен инфицировать головной мозг путем интеграции вирусного генома в нервную клетку, с дальнейшей его внутриклеточной репликацией и продуцированием вирусных частиц (Akiko Hirano, 1992). Неспособность вируса завершить свой репликативный цикл развития объясняется различными отклонениями в продуктивной функции вирусного генома, а именно экспрессии, устойчивости, функции матричного белка или гемагглютинина. Данные отклонения объясняются мутацией вируса кори, а мутировавший вирус называют вирусом ПСПЭ (вирус подострого склерозирующего панэнцефалита). Макроорганизм играет важную роль в эволюции этого возбудителя, при этом формирова-

ние иммунного ответа может происходить избирательно на вирусные мутанты, реплицирующиеся внутриклеточно.

Высказанные нами положения позволяют лучше и полнее осмыслить патогенез группы инфекционных заболеваний, объединенных термином «медленные инфекции». По современным представлениям, «медленная инфекция» — это особая форма инфекционного заболевания, возбудитель которого способен к пожизненной персистенции. Термин «медленная инфекция» пришёл к нам из ветеринарии, где он используется для обозначения смертельных заболеваний овец, таких как скрепи, висна, меди. Сегодня доказана роль медленных инфекций и в патологии человека, они характеризуются пожизненной персистенцией 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. 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 обобщённом 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, который находится в тесном взаимодействии 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 слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта или 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 fulminantных форм с летальным исходом. Хронические формы в этих случаях не формируются, поскольку длительность заболевания регламентируется наличием тропного субстрата, имеющего ана-

томические ограничения. Хронические формы инфекции возникают лишь в том случае, если 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 принимает хроническое течение. Возбудитель попадает в условия биологического тупика, когда доступ к тропному субстрату невозможен из-за отсутствия полноценных ворот инфекции. В отсутствие доступа к естественным путям заражения иницируется 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, находит новый тропный субстрат в висцеральном органе или органах. Примером этому могут служить появление тропности у вируса гриппа А H1N1 (swine) к эпителию нижних дыхательных путей, у герпетических вирусов — к гепатоцитам, в результате чего появились острые и хронические герпесвирусные 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 проявляется при ВИЧ инфекции, когда на протяжении всего заболевания последовательно вовлекаются в процесс вслед за Т-лимфоцитами, ЦНС, сердечно-сосудистая система и др. Аналогичным образом протекают хронические инфекции, в том числе и аутоиммунные заболевания, а, возможно, и все медленные инфекции. При всех этих заболеваниях первичным является персистирующая инфекция, активность которой поддерживается появлением все новых и новых субстратов тропности, что собственно и поддерживает весь процесс. Его можно считать основным патогенетическим звеном любой хронической инфекции. Теоретически 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 процесс может закончиться фиброзированием многих органов и систем.

Заключение

В заключение следует сказать, что неотъемлемыми составными частями и ведущими звеньями патогенеза инфекционного заболевания являются учение о воротах инфекции, учение о тропности возбудителя и его изменчивости. Возбудитель начинает свой путь от ворот инфекции, генетически детерминированных, и на этом этапе уже предопределено, какой будет клиника заболевания, течение, исходы и последствия. Тропность возбудителя к определенным органам и тканям, обусловленная наличием родственных рецепторов с обеих сторон, позволяет ему воспроизвести себе подобных миллионами копий и вызвать клинику заболевания. В определенных условиях, в т.ч. при медикаментозной агрессии, возбудитель вынужден видоизменяться за счет накопления частичных признаков. Результатом данного процесса может стать переход в хроническую форму или формирование медленной инфекции за счет нахождения новых тропных органов. Учение о воротах инфекции, тропности, возникновении тропного субстрата в

висцеральных органах может составить основу современной инфектологии.

Основные положения

■ Клиническая картина инфекционного заболевания, характер течения, ближайшие и отдаленные исходы определяются генетически детерминированными воротами инфекции (путем заражения). 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 не возникает, заболевание принимает хроническое течение с вовлечением в процесс висцеральных органов. При этом стерильный иммунитет не формируется.

■ При гематогенном (парентеральном) пути инфицирования невозможен адекватный иммунный ответ. Для полного саногенеза необходимо присутствие возбудителя или его 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 с гематогенным путем заражения, протекающие за счет механизма изменения тропности, обеспечивающего последовательное вовлечение в процесс висцеральных органов.

■ Задачей на будущее является проведение научных исследований на предмет поиска конкретных медиаторов иммунного реагирования, запускающих и контролируемых 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 изменении тропности могут быть весьма полезны и при конструировании мукозальных вакцин. С их помощью можно будет профилактировать дефекты в системе местного иммунитета.

■ Учение о воротах инфекции, тропности, возникновении тропного субстрата в висцеральных органах может составить основу современной инфектологии.

Литература:

1. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. — Москва: ГЭОТАР-Медицина, 1999. — 864 с.
2. Учайкин В.Ф., Чердынченко Т.В., Смирнов А.В. Инфекционная гепатология. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 640 с.
3. К.-П. Майер. Гепатит и последствия гепатита. — М., 1999. — 432 с.
4. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Чердынченко Т.В. Вирусные гепатиты от А до ТTV у детей. — Москва: Новая волна, 2003. — 432 с.