

## ЗНАЧЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ДИАГНОСТИКЕ И ИЗУЧЕНИИ ПАТОГЕНЕЗА ИНФЕКЦИЙ. ТКАНЕВАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ

В.А. Цинзерлинг

*Городской центр инфекционной патологии на базе Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия*

*Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия*

*Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия*

**The importance of morphological investigations in diagnostics and study of infections. Tissue microbiology**

V.A. Zinserling

*Cities' Center of Infectious Pathology at Clinical Infectious Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia*

*Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia*

*National Medical Research Center named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia*

### Резюме

В работе на основании многолетнего личного опыта автора в сопоставлении с литературными сведениями приводятся данные о значении прижизненных и посмертных морфологических исследований в диагностике и изучении патогенеза вирусных, бактериальных, микотических, микоплазменных инфекций, в том числе гриппа, ВИЧ, туберкулёза. Обсуждаются клинико-морфологические формы инфекционных заболеваний и вопросы терминологии. Перечисляются наиболее трудные и неясные вопросы, требующие дальнейшего комплексного изучения, обязательно включающего морфологические исследования. Обосновывается целесообразность использования нового термина «тканевая микробиология».

**Ключевые слова:** вирусные, бактериальные, микотические инфекции, патологическая анатомия, диагностика, патогенез, терминология

### Abstract

The paper is based upon personal experience of the author compared with literary data includes information related to significance of life-time and postmortem morphological investigations in diagnostics and study of pathogenesis of viral, bacterial, fungal and mycoplasma infections including influenza, HIV, tuberculosis. Different clinical and pathological forms and some questions of terminology are discussed. Most difficult and unclear questions requiring further complex investigation including morphology are listed. Age given the bases to introduce new term "tissue microbiology".

**Key words:** viral, bacterial, fungal infections, pathology, diagnostics, pathogenesis, terminology.

Инфекционную патологию в настоящее время признают одной из важнейших проблем здравоохранения во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2016 г. в качестве 10 самых частых причин смерти рассматривают ишемическую болезнь сердца (ИБС), инсульт, хронические обструктивные болезни легких, пневмонии, болезнь Альцгеймера и другие деменции, раки органов дыхания, сахарный диабет, аварии на дорогах, кишечные инфекции и туберкулёз. В числе важнейших причин смерти, претендующих на лидерство в мировом масштабе, кроме того, входят ВИЧ-инфекция и малярия [1]. С учетом широко обсуждаемой связи с биологическими возбудителями многих неконтагиозных заболеваний, в том числе наиболее распространенных, инфекции продолжают играть важнейшую роль в патологии человека.

В настоящее время одной из самых перспективных проблем в физиологии и патологии человека признается состояние его микробиома [2].

Несмотря на большое внимание, которое ВОЗ, национальные органы управления здравоохранением и средства массовой информации уделяют заболеваемости и смертности от инфекций, нельзя не отметить, что приводимые даже в официальных источниках статистические данные имеют лишь относительную достоверность. По экспертным оценкам, в России происходит от 30 до 50 млн случаев инфекционных заболеваний, экономический ущерб от которых в настоящее время не подсчитан [3]. С учетом уже приведенных данных, мы уверены, что истинное значение инфекций в России значительно больше. Это, безусловно, связано с целым комплексом факторов, среди которых

важное значение имеет непроведение во многих случаях полноценных патолого-анатомических вскрытий или недоучёт их данных.

Необходимо отметить, что, несмотря на значительное число современных исследований, посвященных отдельным аспектам, прежде всего молекулярной биологии ряда патогенов, эпидемиологии, диагностике и лечению наиболее актуальных инфекционных болезней, отдельные стороны остаются в тени. Это в первую очередь относится к вопросам патоморфологии [4]. В литературе не приводится полной морфологической характеристики ни одной из вновь открытых инфекций. Отдавая должное существующим подходам к диагностике, нельзя не обратить внимание на два обстоятельства: 1) в части наблюдений при многих заболеваниях, безусловно, инфекционной природы, все использованные тесты оказываются отрицательными; 2) при одновременном использовании многих методов диагностики их результаты практически никогда полностью не совпадают. Можно предполагать, что в ряде случаев мы имеем дело с ещё не известными патогенами, в других — с малоизученными формами возбудителей и их тканевыми ингибиторами. Во многих случаях имеет значение несовершенство использованных методов, неоптимальные сроки и объекты исследования. Представляется, что всё это свидетельствует о сохранении целого ряда неразрешенных вопросов патогенеза и диагностики инфекционных заболеваний.

Начиная с глубокой древности, медики различных цивилизаций описывали макроскопические изменения при заболеваниях, инфекционная природа которых была установлена в дальнейшем — туберкулёза, хронических вирусных гепатитов в цирротической стадии, пневмоний. В период великих микробиологических открытий конца XIX в., совпавший с широким внедрением в практику микроскопических исследований, инфекционная тематика стала основной для большинства патологов мира. В дальнейшем в силу многочисленных объективных и субъективных причин интерес к патоморфологии инфекционных процессов к середине XX в. снизился, и ею продолжали заниматься лишь немногие исследователи, прежде всего представители ленинградской/петербургской школы (В.Д. и А.В. Цинзерлинги) [4].

Очевидно, что плодотворное изучение с диагностикой инфекционной патологии должно быть комплексным и обязательно включать анализ происходящих структурных изменений. Обобщая многолетний опыт изучения патоморфологии инфекций в нашей научной школе патологоанатомов, представляется целесообразным сформулировать следующие требования к морфологическому изучению инфекционного процесса на аутопсийном

и биопсийном материалах: 1) выявление возбудителей и их компонентов в тканях; 2) широкое сопоставление морфологических данных с клиническими и лабораторными; 3) дифференцированная оценка изменений, вызванных отдельными возбудителями; 4) оценка особенностей тканевых реакций при различной этиологии и форме инфекционного процесса; 5) максимально широкое использование нозологических экспериментальных моделей инфекций с целью уточнения пато- и морфогенеза и оценки эффективности терапии; 6) изучение ассоциативных взаимодействий различных возбудителей между собой и с макроорганизмом в ходе инфекционного процесса; 7) изучение особенностей проявления инфекционных процессов в разных органах и тканях макроорганизма; 8) Определение непосредственных причин смерти при инфекциях. Перечисленные принципы хорошо известны многим специалистам, но их редко обобщали [5].

Любой инфекционный процесс можно трактовать как взаимодействие между макро- и микроорганизмами. Общее количество микроорганизмов, одновременно находящихся в разных взаимоотношениях с организмом хозяина, может быть весьма значительным. Важно отметить, что все они должны закономерно взаимодействовать между собой. Кроме того, следует отметить, что и макро-, и микроорганизмы находятся под влиянием факторов внешней среды.

В настоящее время принято различать несколько форм инфекционного процесса: острую инфекцию, хроническую инфекцию, латентную инфекцию, носительство, медленную нейроинфекцию. В настоящее время нами предложен еще один вариант инфекционного процесса — «завуалированная инфекция» [6]. Краткая их клинико-морфологическая характеристика представлена в таблице.

Комментируя эту общепринятую классификацию, уместно остановиться на нескольких положениях. Разграничение острой и хронической инфекций не всегда базируется на известной из анамнеза длительности заболевания. Степень выраженности клинических проявлений обычно коррелирует с активностью воспалительного процесса, но нередко встречаются и исключения. При ряде заболеваний с характерной хронизацией (вирусные гепатиты В и С и др.) целесообразно выделение и подострых форм. Клиническое разделение хронической и латентной инфекций иногда в определенной степени условно, поскольку оно во многом базируется на таком субъективном критерии, как жалобы пациента. В случаях проведения прижизненных морфологических исследований, очень часто «носительство» того или иного возбудителя (или его антигена) приходится относить к «латентной инфекции». Наши представления об

Таблица

**Клинико-морфологическая характеристика основных форм инфекционного процесса**

Форма инфекции	Клинические проявления	Характер структурных изменений	Исходы	Примечание
Острая	Выражены	Острое воспаление	Смерть, выздоровление, хронизация	
Хроническая	Выражены	Хроническое воспаление	Смерть, выздоровление, стабилизация	Выздоровление при многих заболеваниях невозможно или сомнительно
Латентная	Отсутствуют	Хроническое воспаление	Переход в хроническую или выздоровление	Проявления хронического воспаления обычно умеренные
Носительство	Отсутствуют	Отсутствуют	Переход в манифестное заболевание или санация	
Медленная (нейроинфекция)	Выражены	Только альтеративные изменения	Смерть	

исходах латентных инфекций и носительства во многом умозрительны из-за недостатка фактических материалов.

При определении понятия «инфекционная болезнь» следует помнить о возможности её протекания в субклинической форме.

Диагностика различных форм инфекционных болезней базируется прежде всего на результатах разнообразных микробиологических и молекулярно-биологических методов, а также клинко-лабораторных и эпидемиологических данных. Во многих типичных («студенческих») случаях они совпадают, но в клинической практике нередки и исключения. Причины нетипичных проявлений инфекций нуждаются в специальном комплексном изучении. Ярким и исключительно важным примером такого рода является оккультный вирусный гепатит В, протекающий без появления в крови HBsAg. Наши клинко-морфологические сопоставления показали частоту и исключительную важность этого феномена при достаточно характерной морфологической картине [7].

К настоящему времени достаточно успешно изучены закономерности инфекционного процесса, особенно его начальных этапов при многих заболеваниях, что позволяет сформулировать представления о его основных звеньях при остром течении: 1) занесение патогена через «входные ворота» в область возможного начала инфекционного процесса — в подавляющем большинстве случаев слизистые оболочки органов дыхательной системы, кишечника, половых и мочевыделительных путей; 2) адгезия возбудителя на поверхности чувствительных клеток; 3) размножение патогена (внутри- или внеклеточно); 4) местные повреждения и воспалительная реакция; 5) распростра-

нение (диссеминация) возбудителя (в некоторых редких случаях может отсутствовать) [8]

Необходимо специально отметить, что перечисленные общие закономерности могут довольно значительно варьировать в зависимости от возбудителя и клинической ситуации. Наши сведения о последовательности событий при хронических, латентных, медленных инфекциях и носительстве фрагментарны и не подлежат обобщению. Следует только отметить, что условием развития хронической инфекции является персистенция возбудителя, которая может быть связана как с особенностями биологического агента, так и с дефектами общей и/или местной резистентности макроорганизма [4].

В настоящее время изучение патогенеза инфекционных процессов чаще всего проводится *in vitro* на культурах клеток. Использование самых современных технологий позволяет получить ценнейшую информацию о взаимодействии микроорганизмов с различными клеточными популяциями. Вместе с тем, не все исследователи отдают отчет, что даже первичное взаимодействие патогена с клетками хозяина *in vivo* может быть иным, а предвосхитить развитие патологического процесса в условиях целостного организма при цитологических исследованиях невозможно. Весьма ценными являются и относительно редкие сейчас экспериментальные работы с моделированием инфекций у лабораторных животных, которые в настоящее время чаще используются для оценки эффективности новых противомикробных препаратов. Анализируя результаты экспериментальных исследований в области инфектологии, всегда следует оценивать сходство и различия между патологическим процессом у животного и у челове-

ка. К сожалению, многие заболевания у животных вообще не удается воспроизвести, а клинико-морфологические особенности ряда экспериментальных инфекций могут быть очень значимыми.

Не всегда просто решается вопрос о входных воротах для возбудителя. Так, недостаточно изучена безусловно существующая возможность попадания возбудителя непосредственно из слизистой оболочки носа в ЦНС, мало сведений о лимфолигворных коммуникациях в области шейного отдела позвоночника [6], неясны механизмы внутриутробного инфицирования плода на ранних сроках беременности. Приходится констатировать, что во многих наблюдениях входные ворота и пути инфицирования остаются нерасшифрованными.

Важнейшую проблему инфекционной патологии составляет аутоинфекция, которой были посвящены многочисленные исследования. Факт закономерного развития зачастую тяжелого и жизнеугрожающего воспалительного процесса, связанного с собственной микробиотой организма, бесспорен. Самым ярким примером является развитие разлитого перитонита при перфорации кишечника, например при брюшном тифе или деструктивном аппендиците. Очевидно, что даже не обладающая какими-либо особыми свойствами микробиота толстого кишечника, попадая в другие органы и пространства, особенно в больших количествах, способна вызвать гнойное воспаление. Вместе с тем, в других ситуациях широко бытующие представления об отсутствии значения, какой именно представитель «банальной» микрофлоры занял несвойственную ему нишу, не являются бесспорными. Ярким примером такого рода является восходящий пиелонефрит. Основываясь на полиморфизме бактерий, высеваемых при этом заболевании из мочи, при преобладании нетипируемой (при рутинных исследованиях) кишечной палочки, её и принято рассматривать как ведущего возбудителя этой аутоинфекции. Серьезные уточнения в сложившиеся представления вносят данные, что при пиелонефрите ведущую роль играют штаммы *E. coli* с тропностью к уротелию, а частое сочетание бактериальной микробиоты с хламидиями, микоплазмами, вирусами имеет важнейшее патогенетическое значение.

Многие люди являются носителями дрожжеподобных грибов рода *Candida* (прежде всего *C. albicans*) на слизистых оболочках верхних отделов дыхательных путей. При иммунодефицитах может возникать кандидоз пищевода и других отделов ЖКТ, а также (в настоящее время редко) кандидоз легких.

Широко и обоснованно говорится и о том, что и любые представители микробиоты верхних дыхательных путей при попадании в респираторные отделы легких способны вызвать пневмонию.

Вместе с тем, по крайней мере, в отношении пневмококка, известно, что развитию одной из наиболее тяжелых форм заболевания (крупозной пневмонии) предшествует колонизация (носительство) слизистой оболочки глотки высоковирулентными штаммами *Streptococcus pneumoniae* [9].

Очевидно также, что во многих случаях за аутоинфекцию принимается активация латентной инфекции и инициация воспалительного процесса при носительстве, как, например, имеет место при актиномикозе. Все сказанное свидетельствует о том, что проблема аутоинфекции далека от разрешения.

С эпидемиологической точки зрения, источником инфекции может быть человек (больной или носитель), животное, предметы окружающей среды. Важнейшее значение при этом имеет устойчивость возбудителя во внешней среде и его способность к распространению. Ряд инфекций (трансмиссивные) требуют переносчика. Отметим, что в некоторых случаях, даже при эпидемическом подъеме заболеваемости, как это было в начале 1990-х гг. с дизентерией, установить точно пути циркуляции микроорганизмов оказывается невозможным. Заражающая доза для разных возбудителей может колебаться весьма существенно. Следует также помнить, что, кроме вида микроорганизма, исключительно важное значение имеет также и его потенция к экспрессии факторов патогенности. Кроме термина «патогенность» (болезнетворность), в настоящее время принято использовать термины «вирулентность» (как мера патогенности), «токсигенность» и «инвазивность». Патогенность в первую очередь определяется генами, входящими в состав мобильных клеточных элементов (плазмиды, транспозоны) и может существенно колебаться в пределах вида. Разные свойства штаммов одного и того же возбудителя приводят к существенным вариантам поражений, что особенно отчетливо может проявиться при экспериментальных исследованиях. Наиболее показателен в этом отношении пример синегнойной палочки [9].

Важнейшим условием начала инфекционного процесса является непосредственный контакт возбудителя с чувствительными клетками. В организме имеется много различных механизмов предотвращения такого контакта: гликановая или протеогликановая слизь, мерцательные движения ресничек, кислая среда желудка и др. Адгезию возбудителей в настоящее время связывают исключительно с лиганд-рецепторными взаимодействиями, что позволяет говорить о врожденных чувствительности или резистентности (конституциональном иммунитете) к определенным возбудителям. В настоящее время в этой связи проводятся интересные работы, связанные с изучением разных типов toll-like рецепторов. С этими обсто-



ятельствами можно связать отрадный факт, что в качестве возбудителей (даже потенциальных) заболеваний человека может выступать сравнительно небольшая часть известных микроорганизмов. Хотя используемый возбудителями рецепторный аппарат клетки хозяина и связан с консервативным видовым генотипом, известны не до конца понятые вариации восприимчивости пациентов в различном возрасте, в условиях смешанной инфекции и т.п.

Следующим обязательным этапом острого инфекционного процесса (в отличие от других форм) является размножение возбудителя. Оно может происходить внеклеточно (на поверхности клеток) или внутриклеточно. В последнем случае ему предшествует попадание микроорганизма внутрь клетки или в субэпителиальное пространство. Следует также отметить, что некоторые микроорганизмы, в частности микоплазмы и некоторые другие, способны как к вне-, так и к внутриклеточному размножению. Некоторые микроорганизмы со сложными циклами развития (некоторые простейшие, грибы, хламидии) имеют как вне-, так и внутриклеточные формы.

Важнейшей задачей патоморфологического исследования является выявление возбудителей непосредственно в тканях и сравнение полученных данных с результатами разнообразных микробиологических и молекулярно-биологических исследований. Наибольший опыт в этом отношении имеется в диагностике бактериальных процессов при сравнении результатов гистобактериоскопического исследования (при окраске парафиновых срезов, окрашенных азуром или по Граму в различных модификациях) с посевами при бактериологическом исследовании [9]. Следует, однако, отметить, что и при таких сопоставлениях не всегда просто учесть изменения формы и размеров возбудителей по сравнению с их «эталонным» видом, демонстрируемым на искусственных питательных средах, что связано как с особенностями микроокружения, так и с воздействием антибиотиков и других лекарственных препаратов. Большое разочарование испытывают патоморфологи, когда они не могут при бесспорном туберкулезе вообще обнаружить кислотоустойчивые палочки при окраске по Цилю — Нильсену или их число оказывается очень небольшим. Нашими исследованиями самого последнего времени было показано, что, по крайней мере, при длительно леченном фиброзно-кавернозном туберкулезе микобактерии, по данным окраски по Цилю — Нильсену, люминесцентной микроскопии при окраске аурамино-родамином и ИГХ-исследования, располагаются исключительно внеклеточно и зачастую имеют кокковидную или иную неправильную форму [10]. Очевидно, что данные факты не только име-

ют прикладное значение для морфологической дифференциальной диагностики туберкулеза, но и обосновывают необходимость пересмотра некоторых фундаментальных положений патогенеза туберкулеза, базирующихся на постулате, что основной локализацией микобактерий является внутриклеточная. Не всегда возможно объяснить и тот факт, что микроорганизм (бактерия или грибок) лабораторными методами определяется, а обнаружить его при микроскопическом исследовании оказывается невозможным. Можно только предполагать, что это может быть связано с небольшим их количеством. Во всяком случае в большинстве случаев можно говорить, что этиологическую роль в развитии патологических процессов играют только микроорганизмы, определяемые и при микроскопическом исследовании.

Размножающийся возбудитель приводит чаще всего к местному повреждению отдельных клеток или ткани в целом, вначале обратимых (адаптивных), а затем и необратимых (некротических), граница между которыми может быть определена только условно. В качестве повреждающих факторов могут выступать различные токсины, факторы агрессии и/или патогенности. В настоящее время показано, что гибель многих клеток в зоне становления инфекционного процесса связана с апоптозом. Существенное значение для повреждения даже при острых инфекционных процессах могут иметь различные аутоиммунные факторы (цитотоксические лимфоциты, аутоантитела, иммунные комплексы). Роль этих факторов возрастает при хронических инфекциях. Эффект некоторых внутриклеточных возбудителей может заключаться и в изменении пролиферативной активности жизнеспособной клетки, что проявляется либо в их разрастаниях, либо в появлении гигантских многоядерных клеток, например при парамиксовирусных инфекциях, с инкорпорацией в геном клетки хозяина фрагментов вирусных нуклеиновых кислот связывают онкогенез при многих опухолях. Появление гигантских многоядерных клеток было впервые установлено нами при гриппе А H1N1 у умерших в 2016 г. [11]. Нет сомнений, что это связано с пока не идентифицированными мутациями вируса.

С размножением возбудителя связана местная воспалительная реакция. Механизмы ее индукции изучают уже на протяжении длительного времени. В отечественной литературе до сих пор сохраняется представление о подразделении воспаления на специфическое и неспецифическое (банальное) [12]. Термин «специфическое воспаление» впервые был введен О. Lubarsch в учебнике под редакцией Л. Aschoff (1909), при этом там не постулировалась исключительная диагностическая значимость гранулематозов, с которыми он был

соотнесен, и ничего не говорилось о банальном воспалении [13]. Следует отметить, что ни в одном современном зарубежном руководстве по патологии термин «специфическое воспаление» более не фигурирует. В настоящее время в отечественной морфологической литературе и практике под ним понимают право патологоанатома на возможность самостоятельной постановки диагноза «туберкулёз». Вместе с тем, эта ошибочная точка зрения противоречит всем современным мировым и отечественным подходам к диагностике этого заболевания (требующим обязательного обнаружения возбудителя), хотя, безусловно, во многих случаях структурные изменения при туберкулёзе являются весьма характерными (но не специфичными). В настоящее время очевидно, что на различные возбудители макроорганизм отвечает неравнозначно, и варианты местных воспалительных реакций во многом отражают клинические и морфологические особенности различных инфекционных процессов. Среди патогенетических вариантов воспаления при инфекциях иногда выделяют так называемое воспаление на иммунной основе [12]. Этот тезис А.И. Струкова в настоящее время также нуждается в ревизии, так как при формировании самого обычного гнойного воспаления участвуют Th17-лимфоциты, и речь, следовательно, идёт об иммунноопосредованном ответе. Следует отметить, что в воспалительной реакции можно проследить как защитный, так и патологический компоненты одновременно, границу между ними провести можно только условно. С воспалительным процессом тесным образом связан и иммунный ответ. Поскольку важнейший участник воспаления — макрофаг, презентующий антиген на начальных этапах иммунного ответа, то резкое противопоставление воспаления и иммунной реакции при инфекционных процессах невозможно. Многие бактерии и грибы обладают способностью к хемотаксису и индуцируют развитие гнойного воспаления. В большинстве органов и тканей массивные скопления нейтрофильных лейкоцитов имеют как защитную, так и повреждающую роль. Значительная часть некротических изменений при гнойном воспалении обусловлена высвобождением протеолитических ферментов из лизосом гибнущих полиморфноядерных гранулоцитов. За гематоэнцефалическим барьером в силу ещё не до конца понятых причин бактерицидные свойства нейтрофильных лейкоцитов, начиная с конца первых суток, перестают проявляться, что приводит к сохранению большого числа жизнеспособных микроорганизмов при гнойном менингите с высоким нейтрофильным плеоцитозом [6]. Существенные особенности защитных реакций и воспаления имеют место также в плаценте [14] и, вероятно, в других органах и тканях.

Для подавляющего большинства острых инфекционных процессов вслед за размножением возбудителя следует его диссеминация. Принципиально можно выделить три основных пути — по протяжению, гематогенный, лимфогенный. Кроме того, при нейроинфекциях возможно распространение возбудителей по периферическим нервам и ликворным путям. Следует отметить, что ряд возбудителей распространяется по организму человека не в свободной форме, а использует в качестве «тройного коня» либо собственные клетки хозяина — чаще макрофаги (например, ВИЧ), либо другие более крупные эукариотные микроорганизмы (например, лямблии). Весьма важным является и установление механизма прохождения микроорганизма через стенку сосуда. Принципиально можно представить себе три варианта: транзит, прохождение через межклеточные пространства, разрушение эндотелиальной выстилки [15]. Несмотря на интенсивные исследования, которые в настоящее время проводятся в отношении многих инфекций, остается ещё очень значительное количество как общих, так и частных вопросов.

В период активного размножения и распространения возбудителей максимально выражены реакции со стороны макроорганизма, а также клинические проявления заболевания, основное значение для реализации которых имеют многочисленные цитокины, прежде всего фактор некроза опухоли, интерлейкин 1 и белки острой фазы. Значительную роль, кроме того, принято отводить общим нейрогуморальным реакциям (стрессу). Эти реакции во многом неспецифичны, что определяет сходство начальных клинических проявлений многих острых инфекций. В настоящее время резко выраженные проявления системной воспалительной реакции принято ассоциировать с сепсисом или септическим шоком. Выделение этих состояний исключительно важно в практике реаниматологов, но нуждается в более тщательном изучении этиологии, патогенеза и структурных особенностей.

В дальнейшем, в случае эффективности общих и местных защитных реакций, количество жизнеспособных возбудителей уменьшается, степень выраженности воспалительной реакции снижается, исчезают клинические признаки заболевания и после, как правило, неуточненной по продолжительности постклинической стадии болезни наступает несколько абстрактное полное выздоровление. При неблагоприятном течении болезни возможно наступление «прогнозируемого» или скоропостижного летального исхода. Нередким исходом острого инфекционного процесса является формирование хронической инфекции, которая может иметь как сравнительно благоприятное малосимптомное, так и прогрессирующее, приводящее

к смерти течение. Очевидно, что исходы инфекционного заболевания зависят от очень многих факторов: видовых и штаммовых свойств возбудителя, его количества, общей и местной резистентности макроорганизма, его наследственной предрасположенности. Во многих случаях достоверно определить причины того или иного исхода оказывается невозможным.

Длительное инфицирование организма хозяина микроорганизмом может приводить к изменению их свойств. Со стороны макроорганизма описываются как различные варианты приобретенного иммунодефицита, так и стимуляция иммунных реакций, в том числе при сенсibilизации — иммунопатологических (аллергических). Микроорганизмы могут как усиливать, так и ослаблять свою вирулентность, нередко изменяя и своё строение, в том числе определяемое при гистобактериоскопических исследованиях. Следует отметить, что этот вопрос остаётся малоизученным.

Как уже указывалось выше, тщательный анализ этиологии инфекционных процессов позволяет нередко выявить в организме больного человека одновременно нескольких биологических возбудителей, что во многих случаях позволяет говорить о смешанной инфекции. Этот факт был впервые серьёзно изучен в работах А.В. Цинзерлинга [4] и сохраняет свою актуальность и на сегодняшний день, особенно при терминальной стадии ВИЧ-инфекции, при которой число идентифицированных инфекционных процессов может достигать 10. Варианты взаимодействия различных возбудителей в составе смешанной инфекции: 1) активация инфекционных процессов, вызванных обоими (всеми) возбудителями; 2) преимущественная активация одного из инфекционных процессов; 3) проявление антагонизма между возбудителями — активация инфекционного процесса не происходит. Различными могут быть и пространственные взаимоотношения между микроорганизмами: 1) возбудители могут локализоваться в разных органах; 2) микробы могут находиться в одном органе, но иметь разные мишени; 3) патогены могут одновременно поражать одну и ту же клетку, непосредственно не вступая в контакт друг с другом; 4) возбудители могут соприкасаться своими внешними поверхностями: например, вирусы адгезировать на поверхности бактерий и микоплазм; 5) один микроорганизм находится в другом: например, вирусы в клетках грибов; 6) возбудители могут формировать общую биоплёнку. Необходимо отметить, что многие аспекты смешанных инфекций нуждаются в специальном изучении [15].

Важным вопросом инфекционной патологии является патоморфоз, под которым мы понимаем изменения в течении как отдельных заболеваний, так и их панорамы в целом. Если очевидное

резкое снижение заболеваемости и смертности от «управляемых инфекций» — таких как натуральная оспа, корь, полиомиелит не нуждается в специальных комментариях, то существенные колебания частоты других инфекций, как, например, дизентерия, менингококковая инфекция, эшерихиозы, остаются не вполне понятными. Мы можем также констатировать и безусловные изменения в клинко-морфологических проявлениях отдельных инфекционных болезней. Наиболее ярким примером является менингококковая инфекция, которая первоначально (XIX в. и первая половина XX в.) вызывала преимущественно цереброспинальный менингит, в то время как в последующем значительно возросла роль менингококцемии, которая в предшествующий период описывалась в качестве казуистических наблюдений [6]. С другой стороны, анализ большого числа аутопсийных наблюдений дифтерии у взрослых в первой половине 1990-х гг., показал, что принципиально новых клинко-морфологических вариантов течения заболевания по сравнению с классическими описаниями первой половины века не появилось [16]. Нельзя не отметить, что во многих случаях мы достоверно причин и механизмов патоморфоза не знаем.

В современной литературе широко обсуждаются и некоторые новые перспективные направления в изучении инфекционных процессов, прежде всего: анализ биопленок из различных бактериальных, микоплазменных, грибковых, протозойных микроорганизмов на поверхности слизистых оболочек в физиологических и патологических условиях; изучение особенностей морфологии и молекулярно-биологических характеристик тканевых форм микроорганизмов с учетом возраста пациента, его иммунного статуса, проводимого лечения, органной локализации поражения; уточнение возможной этиологической и/или патогенетической роли биологических возбудителей в возникновении и течении ряда распространенных неинфекционных заболеваний [15].

Дальнейшие исследования связаны с решением ряда вопросов. Во-первых, это самые очевидные проблемы, связанные с необходимостью уточнения многих аспектов патогенеза и диагностики отдельных заболеваний. У нас нет оснований считать полностью установленным патогенез какого-либо заболевания инфекционной природы. Во-вторых, это упорядочение терминологии. Очевидно, что многие исторически сложившиеся термины требуют более точных дефиниций. Наиболее очевидный пример связан с поражениями биологическими возбудителями головного мозга. Широко используемые термины: нейротоксикоз, энцефалическая реакция, энцефалит, церебрит и т.п. требуют упорядочения, особенно если иметь

в виду постулируемую в настоящее время роль микроорганизмов в развитии ряда нейродегенеративных заболеваний. Определенная путаница отмечается и при использовании терминов «пневмония», «альвеолит», «пневмонит», «генерализованная инфекция с поражением легких» [15].

Таким образом, приведенные факты, безусловно, свидетельствуют о необходимости развития нового направления в медицине, которое может быть условно обозначено как «тканевая микробиология», находящегося на стыке между микробиологией, молекулярной биологией и патоморфологией. Очевидно, что, несмотря на безусловные достижения современных исследований, выполняемых на клеточном уровне, они не в состоянии ответить на все актуальные вопросы, которые ставит медицинская практика. Среди подходов, перспективных для разрешения обсуждаемых проблем, важнейшее значение имеют и морфологические. Необходимо гармоничное сочетание традиционных, хорошо зарекомендовавших себя методов и новейших технологий, таких как иммуногистохимия, гибридизация *in situ*, ПЦР *in situ*, молекулярно-генетический анализ после лазерной микродиссекции, использование конфокальной микроскопии. Отрадно, что методические возможности тканевых исследований быстро совершенствуются. При этом, кроме соответствующего материального обеспечения, очень важен корректный выбор объектов исследования с постановкой адекватных задач. В условиях нашей страны важнейшее значение приобретает корректность использования современных методов. К сожалению, пока даже не ставится вопрос о необходимости сертификации лабораторий на проведение иммуногистохимических исследований инфекционного профиля. Очевидно, что «тканевая микробиология» может существенно содействовать прогрессу в самых различных областях медицины при решении как теоретических, так и сугубо практических задач. Решение как теоретических проблем, так и практических диагностических задач должно строиться на комплексном подходе.

#### Литература

1. <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. VCHarris The intestinal Microbiome in Infectious Diseases: The Clinical Relevance of a Rapidly Emerging Field/ VCHarris, BW Haak, M. Boele van Hensbroek, W.J.Wiersinga, BW Haak, M. Boele van Hensbroek, W.J.Wiersinga Open Forum Infect Dis 2017. Jul 8; 4(3): ofx144.doi:10.1093/ofid/ofx144.eCollection 2017 Summer
3. Брико, Н.И. Глобализация и распространение инфекционных заболеваний / Н.И. Брико, В.И. Покровский, Н.А. Малышев // Прикладная микробиология. — 2015. — Т. 2, № 1(4). — С. 20 — 28.
4. Цинзерлинг, В.А. Школа инфекционной патологии А.В. Цинзерлинга: достижения и перспективы / В.А. Цинзерлинг // «Архив патологии». — 2014. — Т. 76, № 1. — С. 3 — 9.
5. Цинзерлинг, В.А. Роль прижизненных и посмертных морфологических исследований в практике врача-инфекциониста / В.А. Цинзерлинг, Ю.В. Лобзин, В.Е. Карев // Журнал инфектологии. — 2012. — Т. 4, № 1. — С. 23 — 28.
6. Цинзерлинг, В.А. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики : руководство для врачей / В.А. Цинзерлинг, М.Л. Чухловина. — 2-е изд., испр. доп. — СПб: ЭЛБИ-СПб, 2011. — 583 с.
7. Цинзерлинг, В.А. Клинико-морфологические сопоставления при остром гепатите В / В.А. Цинзерлинг [и др.] // Архив патологии. — 2017. — Т. 79, № 6. — С. 8 — 13.
8. N.C. Engleberg Mechanisms of Microbial Disease./ N.C. Engleberg, V. Rita, T.S. Dermody Schaechter Fourth Edition Lippincott Williams&Wilkins, 2009, 762 p.
9. Цинзерлинг, А.В. Современные инфекции: патологическая анатомия и вопросы патогенеза : руководство / А.В. Цинзерлинг, В.А. Цинзерлинг. — 2-е изд., доп. и испр. — СПб: Сотис, 2002. — 346 с.
10. Цинзерлинг, В.А. Информативность различных методов идентификации кислотоустойчивых микобактерий в зависимости от степени активности туберкулезного процесса / В.А. Цинзерлинг, М.М. Агапов, А.Н. Орлов // Архив патологии. — 2018. — Т. 80, № 3. — С. 40 — 45.
11. Цинзерлинг, В.А. Морфологические изменения клеток, обусловленные разными штаммами вирусов гриппа А / В.А. Цинзерлинг [и др.] // Клиническая и экспериментальная морфология. — 2018. — № 1 (25). — С. 4 — 11.
12. Патологическая анатомия : учебник в 2 т. / под. ред. ред. В.С. Паукова. - 2-е изд., доп. — М.: Геотар-Медиа, 2016.
13. O. Lubarsch Entzündung // Pathologische Anatomie/ Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte/ herausgegeben von L. Aschoff 2 Auflage Erster Band, Jena, Verlag von Gustav Fischer, 1911, S490-554
14. Цинзерлинг, В.А. Перинатальные инфекции: вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений : руководство для врачей / В.А. Цинзерлинг, В.Ф. Мельникова. — СПб: Элби СПб, 2002. — 351 с.
15. Лобзин, Ю.В. Инфекционные заболевания человека: некоторые нерешенные вопросы терминологии, диагностики и патоморфологии / Ю.В. Лобзин, В.А. Цинзерлинг // Вестник СПбМАПО. — 2009. — Т. 1, № 2. — С. 3 — 9.
16. Цинзерлинг, А.В. Поражения органов дыхания при дифтерии у взрослых / А.В. Цинзерлинг, С.Н. Кадырова, В.А. Цинзерлинг // Пульмонология. — 1996. — Т. 6, № 1. — С. 71 — 75.

#### References

1. <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. VCHarris, BW Haak, M. Boele van Hensbroek, W.J.Wiersinga The intestinal Microbiome in Infectious Diseases: The Clinical Relevance of a Rapidly Emerging Field Open Forum Infect Dis 2017. Jul 8; 4(3): ofx144.doi:10.1093/ofid/ofx144.eCollection 2017 Summer
3. NI Briko, V.I. Pokrovski, N.A. Malyshev Globalisation and spreading of infectious diseases Prikladnaya mikrobiologiya, 2015,2, 1(4):20-28 [Rus]
4. VA Zinserling School of infectious pathology of A.V. Zinserling: achievements and perspectives Arkhiv patologii», 2014, 76, (1): 3-9 [Rus]
5. V.A. Zinserling, Yu.V. Lobzin, V.E. Karev Role of life-time and postmortem morphological studies in practice of infectionist's . Jurnal infektologii, 2012; 4 (1) :23-28 [Rus]



6. V.A. Zinserling, M.L. Chukhlovina Infectious lesions of nervous system: questions of etiology, pathogenesis and diagnostics Manual for doctors; 2011; 2 ed; Elbi-SPb, 583 p. [Rus]
7. V.A. Zinserling, E.V. Esaulenko, V.E. Karev et al. Clinico-morphological correlations in occult hepatitis B. *Arkhiv patologii*, 2017; 79, (6): 8-13 [Rus]
8. N.C. Engleberg, V. Rita, T.S. Dermody Schaechter "Mechanisms of Microbial Disease. 2009; Fourth Edition. Lippincott Williams&Wilkins, 762 p.
9. A.V. Zinserling, V.A. Zinserling Modern Infections : pathology and questions of pathogenesis. 2002. Manual. 2 ed., Sotis, 346 p. [Rus]
10. V.A. Zinserling, M.M. Agapov, A.N. Orlov The informative value of various methods for identifying acid-fast bacilli in relation to the degree of tuberculosis process activity, *Arkhiv patologii*, 2018; 80, (3): 40-45 [Rus]
11. V.A. Zinserling, A.A. Yakovlev, M.V. Vasil'eva et al. Morphological changes of cell's due to different strains of influenza A virus Clinical and experimental morphology 2018; №1 (25):4-11 [Rus]
12. *Patologicheskaya anatomiya: textbook in 2 vol/* Ed. V.S. Paukov- 2ed 2016, M.: Geotar-Media [Rus]
13. Lubarsch (1911) *Entzündung // Pathologische Anatomie/ Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte/* herausgegeben von L. Aschoff 2 Auflage Erster Band, Jena, Verlag von Gustav Fischer, 1911, S490-554
14. V.A. Zinserling, V.F. Melnikova Perinatal Infections: questions of pathogenesis, morphological diagnostics and clinico-morphological correlations. Manual for doctors. 2002; "ElbiSPb", 351 p.[Rus]
15. Yu.V. Lobzin, V.A. Zinserling Infectious diseases in human; several unsolved questions of terminology, diagnostics and pathomorphology *Vestnik SPbMAPO*, 2009;1, (2):3-9 [Rus]
16. A.V. Zinserling, S.N. Kadyrova, V.A. Zinserling Lesions of respiratory organs in diphtheria in adult *Pul'monologia*, 1996; 6 (1): 71-75 [Rus]

---

*Автор:*

*Цинзерлинг Всеволод Александрович* — заведующий научно-исследовательским отделом Городского центра инфекционной патологии на базе Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, профессор медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, руководитель центра инфекционной патологии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, e-mail: zinserling@yandex.ru