

# Patogeneza infektivnih bolesti

---

Lepur, Dragan

## Educational content / Obrazovni sadržaj

Publication status / Verzija rada: **Accepted version / Završna verzija rukopisa prihvaćena za objavljivanje (postprint)**

Publication year / Godina izdavanja: **2021**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:388166>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-09**



Repository / Repozitorij:

[University of Zagreb School of Dental Medicine  
Repository](#)



Dragan Lepur

# Patogeneza infektivnih bolesti

Nastavni tekst za studente Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Zagreb, 2020.

**Autor**

doc. dr. sc. Dragan Lepur, dr. med., Katedra za infektologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Kao autor ovog nastavnog teksta jamčim da se radi o originalnom i vlastitom autorskom djelu, koje je u potpunosti samostalno napisano, te da su dijelovi preuzeti iz drugih izvora jasno i nedvojbeno citiranjem naznačeni kao tuđa autorska djela. Isto tako jamčim da su navedene ilustracije originalne i predstavljaju moje vlastito autorsko djelo, te da nema trećih osoba koje bi na njih polagale autorska prava.

**Lektor**

Žarko Taraš, prof.

Nastavni tekst pod naslovom “Patogeneza infektivnih bolesti”, autora Dragana Lepura pozitivno je ocijenjen 5. lipnja 2020. godine od strane Povjerenstva za vrednovanje nastavnog teksta u sastavu:

1. doc.dr.sc. Arjana Tambić Andrašević, Katedra za mikrobiologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
2. doc.dr.sc. Oktavija Đaković Rode, Katedra za mikrobiologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
3. izv.prof.dr.sc. Dalibor Vukelić, Katedra za infektologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu,

i kao takav ispunjava uvjete da postane nastavni materijal te se objavljuje na mrežnim stranicama Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu za potrebe nastave iz predmeta Infektologija.

## Sadržaj

	stranica
Patogeneza infektivnih bolesti	5
1. Ulazak i umnažanje mikroorganizama u domaćinu	6
2. Adherencija i razvoj infekcije	7
3. Invazija	9
4. Oštećenje stanica i tkiva	11
5. Izbjegavanje obrambenih mehanizama domaćina	15

## PATOGENEZA INFEKTIVNIH BOLESTI

Infektivna bolest posljedica je složenih patofizioloških zbivanja potaknutih infekcijom. Kliničke manifestacije su uvijek rezultat kombinacije patoloških promjena uzrokovanih mikroorganizmima i reakcije imunskog sustava domaćina. Bolest je tako određena virulencijom uzročnika i intenzitetom imunskog odgovora koji nastoji ukloniti mikroorganizam odnosno njegove antigene. Zbog toga postoji široki spektar kliničke prezentacije i laboratorijskih nalaza kod istovrsne etiologije. To je posebno izraženo kod imunokompromitiranih bolesnika zbog oslabljenog upalnog odgovora te je posljedično i klinička slika često atipična.

Poznavanje patogeneze infektivnih bolesti važno je zbog razumijevanja nastanka i simptomatologije bolesti, njezinih komplikacija, ali i dijagnostičkih te terapijskih mogućnosti. Pored toga, na njoj se temelje i mjere prevencije širenja zaraznih bolesti. Skupine infektivnih uzročnika prikazane su u tablici 1.

**Tablica 1. Uzročnici infektivnih bolesti**

<ol style="list-style-type: none"><li>1. Bakterije</li><li>2. Virusi</li><li>3. Gljive, protozoe i višestanični paraziti</li><li>4. Patološki prioni (PrP<sup>TSE</sup>)</li></ol>
--

Bez obzira na različitost uzročnika i patoloških mehanizama kojima uzrokuju bolest, preduvjeti za nastanak infektivnih bolesti (ekspozicija, osjetljivost) te stadiji u razvoju bolesti najčešće su isti (tablica 2). Međutim, valja istaknuti kako ipak svaki patogen posjeduje vlastitu infektivnu strategiju.

**Tablica 2. Glavni stadiji u patogenezi infektivnih bolesti**

1. Ulazak i umnažanje uzročnika u domaćinu
2. Adherencija na stanice i razvoj infekcije
3. Lokalno ili generalizirano širenje (invazija)
4. Oštećenje stanica i tkiva
5. Izbjegavanje obrambenih mehanizama domaćina
6. Izlučivanje iz tijela

## **1. ULAZAK I UMNAŽANJE MIKROORGANIZAMA U DOMAĆINU**

S obzirom na ishodište patogena sve infekcije se mogu podijeliti na endogene i egzogene. Endogene infekcije su uzrokovane patogenima koji pripadaju mikrobioti domaćina i najčešće su u razvijenim zemljama. U nerazvijenim zemljama su znatno češće infekcije uzrokovane egzogenim mikroorganizmima (egzogene).

### **Endogene infekcije**

Poznato je kako se fiziološka (normalna) mikrobiota sastoji od brojnih vrsta bakterija i jedne gljive (*Candida albicans*). Normalna mikrobiota se nalazi u dijelovima tijela koji su izloženi okolišu (gastrointestinalni sustav – od usta do anusa; nos i ždrijelo, prednji dio uretre i vagina; koža). Procjenjuje se da je odrasla osoba kolonizirana s više od  $10^{14}$  bakterija, a povremeno ili trajno može biti domaćin za 150 vrsta virusa, nekoliko gljiva, protozoa te povremeno i oblića.

Sve dok je funkcija imunskog sustava uredna endogena mikrobiota ne uzrokuje štetu domaćinu. Međutim, u slučaju novonastalog imunskog deficita (npr. HIV infekcija, maligna bolest, imunosupresivno liječenje), pripadnici endogene mikrobiote mogu uzrokovati ozbiljne bolesti. Znatno češći razlog poremećaja uravnoteženog odnosa između domaćina i endogene mikrobiote jest primjena antibiotika. Antibiotici uklanjaju osjetljive bakterije, koje potom bivaju zamijenjene rezistentnim mikroorganizmima, a što može rezultirati infektivnom bolešću [kandidijaza, *Clostridioides (Clostridium) difficile* kolitis]. Važno je istaknuti kako već i

kratkotrajna (nekoliko dana) primjena antibiotika može uzrokovati velike promjene u sastavu endogene mikrobiote.

### **Egzogene infekcije**

Ljudi su stalno izloženi mikroorganizmima, koji se mogu naći u vodi, hrani, tlu i zraku (tetanus, antraks, botulizam, salmoneloza). Pored toga, egzogena infekcija može nastati i u kontaktu sa zaraženim životinjama i njihovim izlučevinama (bruceloza, bolest mačjeg ogreba, tularemija, toksoplazmoza, bjesnoća, hemoragijske vrućice) ili pak prijenosom putem insekata (vektora). Najpoznatija bolest koja se prenosi insektima jest malarija, ali ne treba zaboraviti i druge zarazne bolesti poput žute groznice, zikavirusne infekcije, groznice Zapadnog Nila, denge (komarci) te borelioze, rikecioza (krpelji) i kuge (buhe).

Međutim, najvažniji egzogeni izvor infekcije ipak su ljudi. Interhumani prijenos je najvažniji za HIV-bolest, spolno prenosive bolesti te bolesti koje se prenose respiratornim (varicela, ospice, gripa, tuberkuloza) ili fekalno-oralnim putem (trbušni tifus, šigeloza, hepatitis A i E). Pored toga, infekcije se mogu prenijeti s majke na plod (vertikalni put prijenosa – hepatitis B, HIV, CMV, rubeola, sifilis, toksoplazmoza). U razvijenim zemljama poseban problem su hospitalne infekcije zbog prijenosa infekcije među bolesnicima, a posebno su ozbiljne u jedinicama intenzivne medicine. Premda su egzogene infekcije u razvijenim zemljama dramatično smanjene zahvaljujući cijepljenju i boljim higijenskim uvjetima, one su stalno prisutne u nerazvijenim zemljama. Ponovna pojava preventabilnih zaraznih bolesti uvijek je znak kolapsa javnog zdravstva (npr. epidemija difterije u Rusiji 1990-1998).

## **2. ADHERENCIJA I RAZVOJ INFEKCIJE**

Vrlo su rijetki egzogeni uzročnici koji mogu direktno ući kroz kožu (leptospire, shistosome). Većina ih ulazi tijekom uboda insekta ili jatrogeno (intramuskularne ili intravenske injekcije, kontaminirani lijekovi ili transfuzijski pripravci). Za endogene uzročnike je nužno prihvaćanje (adherencija) za stanične površine kako bi izbjegli odstranjivanje biološkim mehanizmima kao što je gutanje sline ili pasažom kroz crijeva (uzročnici u slini ili lumenu crijeva). Adherencija za epitelne stanice respiratorne, crijevne ili reproduktivne sluznice ključni je korak u razvoju bolesti za mnoge bakterije i viruse.



Adherencija mikroorganizama je određena njihovim adhezinama, s jedne, te staničnim receptorima, s druge strane. Njihova interakcija može, ali i ne mora biti strogo specifična, tako da neki uzročnici pokazuju tropizam za određene organske sustave i stanice (npr. *Neisseria gonorrhoeae*, rinovirusi, HIV), a drugi pak ne.

Izvanstanični matriks (ISM) koji oblaže sluzničku površinu epitelnih stanica sastoji se od fibrinogena, fibronektina, kolagena i s heparinom povezanih polisaharida. S obzirom na njihovu rasprostranjenost i strukturnu postojanost, oni su optimalan cilj za bakterijske adhezine i virusne receptorske proteine. Osim što omogućuju uzročniku adherenciju i ulazak u stanicu, njihovi adhezini posjeduju i brojne druge funkcije (1). Bakterije adheriraju na stanice koristeći dvije strategije, fimbrijsku ili nefimbrijsku adheziju. Nefimbrijska adhezija se ostvaruje posredstvom lektina, koji se, osim kod bakterija, nalaze i kod virusa, gljiva te protozoa.

### **Ulazak virusa u stanicu**

Adhezija je prvi u nizu koraka koji, u konačnici, vode ugradnji virusnog genoma na mjesto njegove replikacije. Obično je potrebno više različitih virusnih proteina koji sudjeluju u procesu adherencije, fuzije i, naposljetku, ulaska u ciljnu stanicu (npr. HIV, rotavirus). Virusi s ovojnicom (npr. virus ospica i mumpsa) imaju sposobnost direktne fuzije s membranom ciljne stanice zahvaljujući transmembranskom fuzijskom proteinu. Kod druge skupine virusa (virusi bez ovojnice) priljublivanje pokreće proces endocitoze, nakon čega se virus oslobađa u citoplazmi stanice (adenovirusi, rinovirusi i pojedini enterovirusi). Prisutnost receptora i/ili koreceptora na površini stanice određuju hoće li se virusi moći vezati. Tako će stanice biti podložnije infekciji virusima koji ne zahtijevaju dva ili više stanična receptora. Za infekciju HIV-om potrebni su CD4 receptor i nekoliko kemokinskih receptora, što rezultira infekcijom samo CD4+ T limfocita i monocita odnosno makrofaga (2).

Virusna adherencija i invazija mogu biti blokirane neutralizirajućim protutijelima koja se specifično vežu na aktivna mjesta virusnih adhezina. Međutim, mnogi virusi takva mjesta imaju sakrivena u takozvanom proteinskom džepu ili "kanjonu", tako da fizički nisu dostupna protutijelima.

### 3. INVAZIJA

#### **Invazivni i neinvazivni mikroorganizmi**

Mnogi mikroorganizmi, uključujući pripadnike normalne mikrobiote, ostaju na površini epitela, ne prodiru u dublja tkiva, a štetan učinak ostvaruju stvaranjem toksina, poticanjem upalnog ili alergijskog odgovora (tablica 3). Iznimno uzročnici iz ove skupine mogu postati invazivni ako se radi o teško imunokompromitiranom domaćinu. Drugu skupinu čine uzročnici koji invadiraju dublja tkiva jedino u slučaju fizičkog ili kemijskog oštećenja epitelne barijere (*Staphylococcus aureus*). Pravi invazivni mikroorganizmi imaju sposobnost prodora i strukturnog oštećenja tkiva, a što ostvaruju različitim mehanizmima. Zajedničko im je da u svakom slučaju prilagođavaju fiziologiju inficirane stanice svom preživljavanju i razmnožavanju. Primjeri invazivnih uzročnika su prikazani u tablici 3.

**Tablica 3. Invazivni i neinvazivni mikroorganizmi**

		<b>Uzročnik</b>	<b>Bolest</b>
<b>Neinvazivni (ograničeni na epitelnu površinu)</b>	Bakterije	<i>Bordetella pertussis</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Vibrio cholerae</i> <i>E. coli</i> (enteropatogena)	Hripavac Trahom, uretritis Difterija Kolera Proljev
	Virusi	Rinovirusi Koronavirusi Rotavirus	Prehlada Akutna respiratorna bolest Proljev
	Gljive	<i>Candida albicans</i>	Soor
	Protozoe	<i>Giardia lamblia</i> <i>Trichomonas vaginalis</i>	Proljev Vaginitis
<b>Invazivni mikroorganizmi</b>	Bakterije	<i>Shigella</i> spp. <i>Brucella melitensis</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Salmonella typhi</i> <i>Treponema pallidum</i> <i>Yersinia pestis</i>	Bacilarna dizenterija Bruceloza Meningitis Trbušni tifus Sifilis Kuga
	Virusi	Virus ospice Virus rubeole <i>Varicella-zoster virus</i> Poliovirus	Ospice Rubeola Varicela Poliomijelitis
	Gljive	<i>Candida albicans</i>	Diseminirana kandidijaza
	Protozoe	<i>Toxoplasma gondii</i> <i>Entamoeba histolytica</i>	Toksoplazmoza Apsces jetre

### **Subepitelna invazija i diseminacija po tijelu**

Invazivno svojstvo imaju samo mikroorganizmi koji su u stanju izbjeći obrambene mehanizme u subepitelnom prostoru, poglavito fagocitozu. Pojedini uzročnici koriste uobičajeni transport antigena te dendritičkim stanicama bivaju transportirani do regionalnih limfnih čvorova, gdje nastaje upala zbog aktivacije makrofaga i polimorfonukleara. Ako je invazivni uzročnik dovoljno virulentan ili se nalazi u dovoljno velikom broju, može proći kroz limfne čvorove do eferentnih limfnih vodova i dospjeti u krvotok te nastaje primarna bakterijemija odnosno viremija. Mikroorganizmi mogu i direktno dospjeti u krvotok nakon traume (npr. vađenje zuba - *S. viridans* bakterijemija) ili nakon uboda insekta (malarija, arbovirusne infekcije).

Mikroorganizmi se u cirkulaciji mogu nalaziti intracelularno ili ekstracelularno. Tako se intracelularni uzročnici mogu naći u polimorfonuklearima (*Anaplasma*), limfocitima (HIV), makrofagima (*M. tuberculosis*, CMV) ili eritrocitima (*Plasmodium* spp., *Bartonella bacilliformis*), a što im pruža zaštitu od humoralnog imunskog odgovora. Kad se jednom nađu u cirkulaciji, uzročnici mogu dospjeti do bilo kojeg organa i uzrokovati infektivne metastaze. Međutim, najčešće su ipak zahvaćeni organi bogati kapilarama (pluća, jetra, slezena, bubrezi, koštana srž, oči) zbog sporog protoka krvi, što omogućuje lakšu adherenciju i stvaranje infektivnog žarišta. Tako su epifize dugih kostiju u djece tipična lokalizacija za nastanak osteomijelitisa tijekom stafilokokne bakterijemije. Nadalje, iz sekundarnih infektivnih žarišta gdje se uzročnici ubrzano umnažaju moguća je nova, sekundarna bakterijemija odnosno viremija, koja je uvijek jačeg intenziteta od primarne.

Za ilustraciju je najbolje upotrijebiti primjer patogeneze ospica, klasične osipne zarazne bolesti. Nakon inhalacije virusa morbila u osjetljive osobe slijedi adherencija virusa na epitelne stanice respiratornog sustava te replikacija tijekom dva do četiri dana. Plućni makrofazi potom nose virus do regionalnih limfnih čvorova, a zbog ekspanencijalne virusne replikacije dolazi do primarne viremije. Virus se širi i za 4-5 dana zahvaća slezenu, druga limfatička tkiva, pluća, sluznicu nazofarinksa, usne šupljine, jetru, kožu, srce, bubrege i živčani sustav. U tim tkivima se virus umnaža te slijedi sekundarna, intenzivnija viremija. Izlučivanje i širenje virusa u okolinu počinje otprilike 12 dana od početka infekcije, dakle *prije* prvih simptoma i pojave osipa, što je razlog epidemijskom potencijalu ove bolesti (obolijeva 80% neimunih kontakata). Prema tome, 10-dnevni inkubacijski period, infekcija i primarna viremija prolaze bez ikakvih simptoma. Prvi, respiratorni simptomi bolesti pojavljuju se tijekom sekundarne viremije, a karakteristični osip se pojavljuje 2-3 dana kasnije i posljedica je perivaskularnih mononuklearnih infiltrata. Ospice su zanimljive i zbog posljedične imunosupresije koja traje od prvih simptoma, pa sve do tri tjedna nakon ozdravljenja. Time se objašnjava i visoki postotak komplikacija (do 30%) u odnosu na druge virusne respiratorne infekcije.

#### **4. OŠTEĆENJE STANICA I TKIVA**

Oštećenje stanica i tkiva s pripadajućom kliničkom prezentacijom rezultat je direktnog ili indirektnog učinka mikroorganizama tijekom infektivne bolesti. Mehanizmi kojima uzročnici uzrokuju oštećenja prikazani su u tablici 4.

**Tablica 4. Mehanizmi oštećenja stanica i tkiva u infektivnim bolestima**

	<b>Mehanizam</b>	<b>Primjer</b>
<b>Direktno djelovanje mikroorganizma</b>	Stvaranje toksina <i>Endotoksin (LPS, lipid A)</i> <i>Toksini koji oštećuju membranu</i> <i>A-B tip toksina</i> <i>Superantigeni</i>	Gram-negativne bakterije <i>S. aureus, L. monocytogenes</i> <i>C. tetani, C. diphtheriae, V. cholerae</i> <i>S. pyogenes (BHS-A), S. aureus</i>
	Stvaranje enzima	Proteaze, koagulaze, stafilokokne DNK-aze
	Apoptoza	CD4+ T limfociti (HIV), makrofagi ( <i>Shigella</i> spp.)
	Virusom potaknuti citopatski učinak <i>Povećanje i raspad stanice</i> <i>Stvaranje sincicija</i>	CMV Respiratorni sincicijski virus (RSV)
	Inkluzijska tjelešca <i>Citoplazmatska</i> <i>Nuklearna</i>	Bjesnoća Herpesvirusi
<b>Oštećenja koja nastaju zbog imunosne reakcije na infekciju</b>	Citotoksični T-limfociti i NK-stanice	Osip kod ospica, hepatitis A
	Autoimunost	Reumatska vrućica, glomerulonefritis, Guillian-Barreov sindrom
	Anafilaksija	Osip kod parazitarne bolesti
	Citotoksična preosjetljivost	Nekroza hepatocita u hepatitisu B
	Imunosni kompleksi	Glomerulonefritis u subakutnom endokarditisu
	Odgođeni tip preosjetljivosti	Tuberkulomi, kazeozna nekroza

### **Direktno djelovanje mikroorganizma**

Svojedobna stroga podjela između bakterijskih egzotoksina i enzima s vremenom je nestala jer su danas dobro poznati njihovi mehanizmi djelovanja. Tako su klostridijski egzotoksini zapravo primjer proteaza sa specifičnim ciljnim mjestima na neuronima. Ovi egzotoksini, koji uzrokuju tetanus i botulizam, ustvari su o cinku ovisne metaloproteinaze koje zahvaljujući različitim ciljnim mjestima izazivaju drugačiju (suprotnu) kliničku prezentaciju (3).

Primjer stvaranja proteaza sa specifičnim ciljem jest stafilokokni sindrom ljuštenja kože (eng. *Staphylococcal scalded skin syndrome*; SSSS) u kojem cijepanje dezmogleina-1 za posljedicu ima akantolizu i pojavu generaliziranih flakcidnih buloznih kožnih promjena (4).

*Vibrio cholerae*, ekstracelularni uzročnik, stvara takozvani *kolera toksin*, koji stimulira adenilat-ciklazu s posljedično visokim koncentracijama cAMP u crijevnim epitelnim stanicama, što rezultira karakterističnim sekretornim proljevom, bez pojave vrućice jer nema upalne reakcije (5).

Također se i tradicionalna podjela na egzotoksine i endotoksine postupno gubi jer je ustanovljeno da su neki egzotoksini ustvari intracelularni i da se otpuštaju u okolinu tek nakon bakterijskog raspada (pneumolizin *S. pneumoniae*, adenilat-ciklaza *B. pertussis* i termolabilni HLT-1 toksin *E. coli*).

Pojedine bakterije svoje štetno djelovanje ostvaruju posredstvom takozvanih *bifunkcionalnih A-B toksina* (npr. kod difterije). U tim slučajevima je jedan dio toksina zadužen za vezanje na stanične receptore i omogućuje ulazak drugog dijela u stanicu, gdje enzimskom aktivnošću ostvaruje svoju toksičnost.

Mikroorganizmi često stvaraju enzime poput *proteaza*, *hijaluronidaza*, *koagulaza* i *nukleaza*, koji sami po sebi ne uzrokuju direktno oštećenje stanica domaćina, ali u znatnoj mjeri pridonose širenju infekcije i zaštiti mikroorganizama od imunskog odgovora.

*Apoptoza* je proces kojim stanica aktivira unutarnji suicidalni program. Ona ima ključnu ulogu u procesima poput razvoja organa, cijeljenja tkiva i očuvanja imunskog sustava jer se stare stanice zamjenjuju novim. Međutim, neki mikroorganizmi imaju mogućnost inducirati apoptozu ciljnih stanica uzrokujući teške posljedice. Tako HIV infekcija uzrokuje depleciju CD4+ T limfocita, *B. pertussis* i *Shigella flexneri* uzrokuju apoptozu makrofaga, a *Salmonella* spp. apoptozu dendritičkih stanica (6). Apoptoza je također nađena i tijekom EBV mononukleoze te adenoviroze.

Mnogi virusi uzrokuju vidljive i karakteristične citopatske učinke te nekrozu inficiranih stanica. Citopatski učinci mogu biti posljedica direktnog djelovanja virusa (poliovirus, Cocksackie B virus) ili imunodne reakcije na infekciju (citotoksični limfocitni odgovor u hepatitisu A i C).

Virusna infekcija također može imati za posljedicu intracelularno nakupljanje radikala kisika ili dušikova oksidula, što rezultira staničnom destrukcijom. Rotavirus, CMV i HIV mogu uzrokovati i znatan porast koncentracije intracelularnog kalcija, što uzrokuje ireverzibilno oštećenje stanice domaćina (7).

## Oštećenja koja nastaju zbog imunosne reakcije na infekciju

Imunosna reakcija na infekciju može biti štetna, pa i pogibeljna za domaćina. Destruktivni potencijal imunosne reakcije može se očitovati na više načina.

Najučinkovitiji obrambeni mehanizam protiv većine virusnih infekcija je posredovan CD8+ citotoksičnim T-limfocitima (CTLs). Oni prepoznaju, napadaju i uništavaju inficirane stanice zahvaljujući virusnim antigenima koji se nalaze na površini stanice. Osim CTLs, virusom inficirane stanice ubijaju i NK-stanice (prirodne ubojice). Ova citotoksična imunosna reakcija doprinosi u znatnoj mjeri patološkoj i kliničkoj prezentaciji mnogih virusnih bolesti. Tako je osip kod ospica posljedica imunosne reakcije i zato se ne viđa kod imunokompromitiranih osoba (mitigirane ospice). Razumljivo je stoga kako je pojava osipa dobra, primjerena obrambena reakcija domaćina, dok njegova odsutnost upućuje na nekontroliranu virusnu bolest. Takve osobe, najčešće djeca, umiru od takozvane gigantocelularne virusne upale pluća. Kako je već spomenuto, u slučaju virusnog hepatitisa A i C, bolest je u najvećoj mjeri posljedica imunosne reakcije, a ne virusnog citopatskog učinka.

Tijekom infektivnih bolesti moguće su i autoimune reakcije zbog antigene sličnosti domaćinovih stanica s antigenima uzročnika (molekularna mimikrija). Ta sličnost može biti prirodna, ali može nastati i kao posljedica trenutačne infekcije. U tom slučaju imunosni sustav u najboljoj namjeri uzrokuje i destrukciju vlastitih tkiva jer ih nije u mogućnosti razlučiti od stranog antigena. Primjeri ovakvih reakcija su reumatska groznica i glomerulonefritis povezani sa streptokoknim infekcijama. Najčešće se radi o streptokoknom faringitisu, ali se mogu pojaviti i nakon BHS-A infekcije drugih lokalizacija (celulitis, erizipel). Drugi primjeri molekularne mimikrije i autoimunih bolesti je Guillian-Barreov sindrom i njegove varijante, a koje se nerijetko pojavljuju nakon prethodne *Campylobacter* spp. ili CMV infekcije. U ovim se slučajevima autoimuna komplikacija uvijek pojavljuje nakon lucidnog intervala od više tjedana (1-6 tjedana). Autoimune reakcije mogu se manifestirati i na brojne druge načine te mogu biti povezane s cijelim nizom uzročnika (8).

Posebna i klinički najteža skupina neželjenih komplikacija tijekom različitih virusnih i bakterijskih bolesti su stanja izrazito teške, neprimjerene upalne reakcije, takozvane „citokinske oluje“. Posrijedi je potpuno nekontrolirana upalna reakcija s izrazito visokim koncentracijama proupalnih citokina (posebno interleukina-1 i čimbenika tumorske nekroze), koja se klinički prezentira teškim općim stanjem, hipotenzijom, šokom, diseminiranom intravaskularnom koagulacijom i zatajenjem više organskih sustava. Najčešće se ovakva komplikacija viđa i

povezuje s bakterijskim infekcijama (stafilokokne i streptokokne) u kojima bakterije stvaraju *toksine toksičnog šoka* (TST), a koji se ponašaju kao takozvani *superantigeni* jer su u stanju potaknuti reakciju ovakvog tipa. Međutim, ovakva stanja se mogu vidjeti i kod virusnih infekcija, kao na primjer kod gripe i to posebno u određenim dijelovima svijeta, vjerojatno zbog genetske predispozicije (npr. Japan) (9).

## 5. IZBJEGAVANJE OBRAMBENIH MEHANIZAMA DOMAĆINA

Mikroorganizmi su u stanju uzrokovati bolest zbog svojih brojnih čimbenika virulencije, ali ponajprije zbog strategija izbjegavanja obrambenih mehanizama domaćina. Upravo te dvije ključne mogućnosti čine neke mikroorganizme patogenima.

Invazivni patogeni se odmah nakon prodora kroz epitel suočavaju s najvećim izazovom – fagocitima (makrofagi i polimorfonukleari). Međutim, mikroorganizmi imaju različite mogućnosti zahvaljujući kojima ne samo da izbjegavaju fagocitozu već su u stanju onemogućiti fagocitnu funkciju pa čak i izvući korist. Polisaharidna kapsula nekih bakterija (pneumokok, meningokok, *H. influenzae* tip b) izvrsna je zaštita od fagocitoze podjednako kao i M-proteini na površini piogenog streptokoka (10,11).

Pojedini fagocitirani uzročnici imaju sposobnost preživljavanja unutar makrofaga (*Legionella*, *Salmonella*, *M. tuberculosis*, *Ehrlichia* spp., HIV, virus ospica, denga virus) te ih mogu koristiti poput trojanskog konja i nesmetano se diseminirati po cijelom domaćinu i dospjeti u teško dostupne organe poput mozga ili oka (HIV). Dok su neki izvanstanični uzročnici (hripavac, kuga, *S. pyogenes*) u stanju svojim toksinima inhibirati kemotaksiju fagocita i aktivaciju komplementa, pojedine bakterije su čak u stanju i uništiti fagocite svojim toksinima (*S. pyogenes*, *S. aureus*, *E. coli*, *Clostridium perfringens*).

Izvrсна strategija za preživljavanje mikroorganizama je zavaravanje imunskog sustava mijenjanjem prezentacije, odnosno promjenama antigena. Bakterije, virusi, ali i neke protozoe u stanju su različitim molekularnim mehanizmima promijeniti površinske antigene, što ih čini nedostupnim specifičnom imunskom odgovoru, ali i problematičnim za izradu učinkovitog cjepiva (npr. gripe). Najpoznatije antigene promjene regularno se pojavljuju kod virusa gripe, a kada se dogode velike antigene promjene (*engl. antigen shift*) na površinskom hemaglutininu ili neuraminidazi, onda nastaju velike epidemije ili pandemije.



## Literatura

1. Fierer J, Looney D, Kok M, Pechère JC. Nature and pathogenicity of micro-organisms. U: Cohen J, Opal SM, Powderly WG i sur. *Infectious diseases* 3rd ed. Mosby Elsevier 2010. , str. 3-29.
2. Gartner MJ, Roche M, Churchill MJ, Gorry PR, Flynn JK. Understanding the mechanisms driving the spread of subtype C HIV-1. *EBioMedicine*.2020;53:102682. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102682.
3. Hassel B. Tetanus: pathophysiology, treatment, and the possibility of using botulinum toxin against tetanus-induced rigidity and spasms. *Toxins* (Basel). 2013;5(1):73-83. doi: 10.3390/toxins5010073.
4. Handler MZ, Schwartz RA. Staphylococcal scalded skin syndrome: diagnosis and management in children and adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(11):1418-23. doi: 10.1111/jdv.12541.
5. Guttman JA, Finlay BB. Subcellular alterations that lead to diarrhea during bacterial pathogenesis. *Trends Microbiol*. 2008; 16:535-42.
6. DuPont HL. Bacillary dysentery: Shigella and enteroinvasive Escherichia coli. U: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (ur.): *Principles and practice of infectious diseases*, 8th ed., Philadelphia, Elsevier Saunders; 2015:2569-74.
7. Ramig RF. Pathogenesis of intestinal and systemic rotavirus infection. *J Virol* 2004;78:10213-20.
8. Delogu LG, Deidda S, Delitala G, Manetti R. Infectious diseases and autoimmunity. *J Infect Dev Ctries*. 2011;5(10):679-87.

9. Seo HE, Hwang SK, Choe BH, Cho MH, Park SP, Kwon S.  
Clinical spectrum and prognostic factors of acute necrotizing encephalopathy in children. *J Korean Med Sci.* 2010;25(3):449-53. doi: 10.3346/jkms.2010.25.3.449.
10. Barichello T, Generoso JS, Collodel A, Moreira AP, Almeida SM.  
Pathophysiology of acute meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* and adjunctive therapy approaches. *Arq Neuropsiquiatr.* 2012;70(5):366-72.
11. Mateus T, Silva J, Maia RL, Teixeira P. Listeriosis during Pregnancy: A Public Health Concern. *ISRN Obstet Gynecol.* 2013;2013:851712. doi: 10.1155/2013/851712.