

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ: ВЗГЛЯД ЧЕРЕЗ ПРИЗМУ ВРЕМЕНИ

(Окончание. Начало на 6–7-й стр.)

Исследование метаболической активности ПМЯЛ у больных острыми вирусными гепатитами показало несколько отличную динамику процесса. В частности, на всем протяжении заболевания выявлялось угнетение как спонтанной, так и стимулированной хемилюминесценции (за исключением больных с легким течением острого вирусного гепатита А) (Умбетова К.Т., 1995; Волчкова Е.В., 1999).

Еще одной важной общепатологической теорией, способствующей современному пониманию инфекционного процесса, явилась теория «острофазной реакции». Хотя сам термин «острая фаза» впервые был использован О.Т. Авергу в 1941 г. для обозначения сыворотки крови больных с инфекционными заболеваниями, в последующем он приобрел более универсальное значение для обозначения протеинового спектра крови (белков острой фазы, БОФ) после воздействия на макроорганизм различных стресс-факторов, включая возбудителей инфекционных болезней. Важность этой теории для клинической инфекционной болезни состояла в том, что она изучала не только сами белки острой фазы, но регуляторные механизмы, определяющие эти изменения. Многочисленные клинико-экспериментальные исследования показали важную роль белков острой фазы в адаптации организма. Обладая широким спектром биологической активности, белки острой фазы участвуют в адаптационных реакциях макроорганизма, обеспечивая многие его гомеостатические функции.

Проведенные на нашей кафедре исследования белков острой фазы (Нехаев С.Г., 1996) показали, что при циклических формах инфекционных заболеваний уже с первых дней развития интоксикации происходит усиление синтеза и функционального потенциала белков острой фазы, что свидетельствует о возрастании адаптационных возможностей организма. Сходные изменения в уровнях БОФ нами были выявлены у больных с острыми формами вирусных гепатитов (Волчкова Е.В., 1999).

Весьма интересные данные нами были получены при изучении функционального состояния естественных природных антиэндоксинных систем (Карлыев Ч., 1992; Малов В.А., 1992) организма, значение которых, по нашему мнению, до сих пор остается недооцененным. Вероятно, бактериальные эндотоксины кишечного происхождения играют универсальное значение в развитии инфекционных заболеваний как бактериальной, так и вирусной этиологии, поскольку существующие сдвиги в функциональном состоянии природных антиэндоксинных систем нами были выявлены и у больных острыми вирусными гепатитами (Волчкова Е.В., 1999).

Таким образом, на основании указанных общепатологических теорий и результатов собственных наблюдений нами (Пак С.Г., Малов В.А., 1988–1996) была разработана концепция медико-биологического значения синдрома интоксикации в развитии инфекционных заболеваний. Синдром интоксикации имеет уникальное значение для клиники инфекционных болезней, поскольку, с одной стороны, представляет универсальный клинический синдромокомплекс, развитие которого типично для большинства инфекционных заболеваний, независимо от этиологического фактора, а с другой, степень его выраженности определяет тяжесть и исход заболевания.

В общепатологическом же плане синдром интоксикации является клиническим эквивалентом срочной адаптации организма в условиях микробной инвазии. Исключительно важное значение для клиники инфекционных болезней имеет установление характера «сбоя» в регуляции адаптационного потенциала организма, что клинически проявляется более тяжелыми формами заболевания, развитием осложнений, и в крайнем случае, летальным исходом.

Изменения, возникающие на локальном, системном и органном уровнях в результате воздействия на организм хозяина бактериальными возбудителями и/или фрагментами их клеток свидетельствуют об их адаптационно-приспособительном характере, направленном в начальный период болезни

стейшие и др.). Соответственно и эффективность функционирования этих систем в значительной степени будет зависеть от стратегии возбудителя в организме хозяина (внутри-, внеклеточный паразитизм).

Ключевым стартовым механизмом, посредством которого реализуется развертывание адаптационно-приспособительных реакций макроорганизма, является возможность распознавания поступающего в макроорганизм микроба. Данный механизм обеспечивает возможность самокупирующего течения инфекционного заболевания. В противном случае, большинство инфекционных заболеваний стали бы фатальными для человека. Такая система детекции микроорганизма является жизненно необходимой для организма хозяина, поскольку обеспечивает инициацию «реакции тревоги» в случае поступления микробов во внутреннюю среду организма.

Поскольку на ранних этапах развития инфекционного процесса защита организма хозяина преимущественно обеспечивается неспецифическими механизмами, их действие должно быть направлено на широкий круг возбудителей с инициацией «реакции тревоги» по универсальному механизму. Одним из первых структурных компонентов микроорганизмов, способных «запустить» комплексный механизм защитно-приспособительных реакций макроорганизма, был описан у грамотрицательных бактерий, им оказался ЛПС. Кстати, именно на этом механизме был основан терапевтический эффект пирогенала и продигозана, длительное время используемых в клинической практике для лечения больных с затяжным и хроническим течением инфекционных заболеваний.

Дальнейшие исследования позволили установить, что ЛПС является не единственным бактериальным молекулярным комплексом, способным активизировать врожденные и приобретенные системы защиты организма. В современной литературе они получили название «патоген-ассоциированные молекулярные структуры» (PAMP – pathogen-associated molecular patterns). Основными требованиями к ним являются: а) уникальность строения, исключающая обнаружение сходных структур в организме хозяина; б) минимальная вариабельность среди микроорганизмов; в) существенное значение для выживания микробной клетки при обеспечении ей жизненно важных функций, поскольку, в противном случае, в процессе селекции они могут быть утрачены; г) доступность для взаимодействия с рецепторными комплексами макроорганизма.

Кроме того, есть весьма веские основания предполагать, что патоген-ассоциированные молекулярные структуры (PAMP) представляют собой своеобразный «молекулярный идентификационный образец» для определенного класса микроорганизмов. Благодаря этим критериям распознавание патоген-ассоциированных молекулярных структур может сигнализировать не только о самом факте инвазии и присутствии микроорганизма во внутренней среде организма хозяина, но и также обеспечить ценную информацию относительно вида самого патогенного микроба.

Всем требованиям к патоген-ассоциированным молекулярным структурам максимально отвечают поверхностные структуры микроорганизмов, каким, например, является ЛПС. Именно бактериальные ЛПС (эндотоксины) являются наиболее изученными бактериальными структурными компонентами, ответственными за развитие общих проявлений инфекционного заболевания. С одной стороны, ЛПС присущ всем без исключения грамотрицательным бактериям и имеет исключительное жизнеобеспечивающее значение для микробной клетки, с другой стороны, его локализация идеальна для распознавания клетками организма хозяина и, кроме того, он является мощнейшим естественным природным индуктором воспалительной реакции.

...В 80-х годах XX столетия одним из ключевых направлений в исследовании бактериальных ЛПС было открытие специфических структур, опосредующих взаимодействие ЛПС с плазматическими мембранами клеток. Одним из первых рецепторов для ЛПС был открыт CD11b/CD18 или CR3 рецептор, однако, как показали дальнейшие исследования, активации клеток через эти рецепторы не происходит. В 1990 г. был описан CD14 (прежде известный как моноцит-специфический антиген), взаимодействие с которым приводило к активации клетки, однако оставался неясным механизм этой активации, поскольку данный рецептор не обладал трансмембранными сигнальными путями.

Практически с этого времени CD14 стал рассматриваться как ключевой ЛПС-распознающий комплекс плазматической мембраны моноцитов, макрофагов и гранулоцитов, являющийся составной частью рецепторного комплекса, играющего важную роль в иницировании клеточных биологических эффектов ЛПС. Кроме того, как оказалось в последующем, CD14 может взаимодействовать и с некоторыми другими структурными компонентами как грамотрицательных, так и грамположительных бактерий, в связи с чем данный комплекс стал рассматриваться как эволюционно выработанный клеточный рецепторный аппарат, определяющий механизм распознавания бактериальной инвазии.

На сегодняшний день основное внимание в иммунном распознавании микробных объектов исследователи уделяют семейству Toll-like рецепторам (TLR), которые были идентифицированы относительно недавно (Poltorak A. et al., 1998).

Семейство рецепторов TLR непосредственно вовлечено в распознавание различных микробных компонентов и осуществляет регуляцию генов, продукты которых играют важную роль в синтезе

провоспалительных цитокинов (в частности, TNF-α, IL-1, IL-6 и IL-12) и регуляции воспаления. Практически все основные и вспомогательные клетки, участвующие в развитии воспалительной реакции, экспрессируют различные типы TLR-рецепторов. Особенностью функционирования семейства TLR состоит в том, что независимо от природы инфекционного возбудителя и типа реагируемого рецептора сигнальный путь, в конечном итоге, сходится в единой точке гена, осуществляющего иницирование некоторых общих и наиболее важных механизмов защиты макроорганизма на различные микробные индукторы.

Исследования последних лет показывают, что помимо бактериальных клеток, TLR вовлечены в распознавание некоторых вирусов, в частности цитомегаловируса, вируса респираторно-синцитиальной инфекции, кори и некоторых других вирусов вакцинных штаммов, хотя эти механизмы остаются недостаточно ясными.

Изучение молекулярных механизмов функционирования TLR рецепторов на сегодняшний день является приоритетным направлением, объединяющим интересы многих специалистов как в фундаментальных, так и прикладных областях науки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

XX столетие ознаменовалось крупными достижениями практически во всех областях науки, включая медицину, что не могло не отразиться практически на всех без исключения сторонах жизни людей. В то же самое время, несмотря на поступательное развитие науки, крупные открытия, сделанные в области фундаментальных наук, значимость которых нельзя оценить иначе, как революционные, сегодня мы продолжаем сталкиваться с «новыми» и «возвращающимися» возбудителями инфекционных заболеваний, распространение которых грозит перейти эпидемический рубеж.

Невольно возникает вопрос: так добились ли мы успехов в области контроля за инфекционными заболеваниями или нет, коль скоро находимся под постоянной угрозой распространения инфекционных заболеваний? Конечно, такая формулировка вопроса некорректна, и я умышленно обостряю ситуацию, поскольку мы еще недостаточно хорошо представляем себе все хитросплетения молекулярных механизмов развития инфекционных заболеваний.

Разрабатывая в начале XX столетия стратегию борьбы с инфекционными заболеваниями, мы недооценили пластичность микроорганизмов и их колоссальную способность к адаптации. Любая биологическая система находится в динамическом развивающемся состоянии, чутко реагирующем на любые изменения внешней среды. В этой связи совершенно очевидно, что инфекционные болезни эволюционируют вместе с обществом.

Анализ причин повышения заболеваемости инфекционными болезнями, проведенный международными экспертами, свидетельствует о важном значении антропогенного фактора, т.е. активной деятельности человека, внедрении в повседневную жизнь новых достижений и технологий, которые являются мощным стимулом к адаптации микроорганизмов к постоянно меняющимся условиям существования. В определенном смысле можно говорить о том, что это цена прогресса. Поскольку микроорганизмы являются естественными и постоянными спутниками человечества, «компромиссное» сосуществование этих двух биологических систем требует более взвешенного подхода.

Задачи, которые стоят сегодня перед клиникой инфекционных болезней, принципиально отличаются от тех, которые ставили наши не столь уж далекие предшественники, заложившие научный фундамент инфектологии. Инфекционные болезни уже давно выросли из тех «одежек», который ей скроили по образу начала XX столетия. За свое легкомысленное отношение к инфекционным болезням наша страна совсем недавно заплатила по максимальному счету – когда по всей стране прошла эпидемия дифтерии. До сих пор некоторые врачи сохраняют исключительную веру в этиотропные препараты, нередко подменяя понятия «антибиотики» и «инфекционист».

Современные достижения биологической науки требуют иного, более широкого концептуального подхода к проблеме инфекционных болезней. Воздействие микроба на макроорганизм необходимо рассматривать не только и не столько с позиций его эпидемической опасности, а прежде всего, в связи с формирующейся ответной реакцией на его инвазию, что даже при отсутствии «классических» клинических проявлений заболевания не будет исключать его инфекционный генез. Наглядным примером служат присуждение Нобелевской премии 2005 года в области медицины за открытие возбудителя язвенной болезни. Помимо этого многие другие «неинфекционные» болезни уже сейчас имеют своих кандидатов в качестве этиологического фактора.



на срочную мобилизацию защитных механизмов. Именно подобная последовательность формирующихся ответных реакций макроорганизма лежит в основе развития клинического синдрома интоксикации, который, по своей сути, представляет не что иное, как частный вариант общего адаптационного синдрома (стресс-реакцию) на микробную инвазию.

Организм человека, находящийся в перманентном контакте с различными микроорганизмами, обладает мощными врожденными (природными) и приобретенными системами защиты, скоординированное функционирование которых может препятствовать развитию инфекционного процесса на любой стадии развития, независимо от пути поступления возбудителя. Клинически же это проявляется возможностью широкого диапазона течения любого инфекционного заболевания (от носительства до тяжелых и даже молниеносных форм заболевания) у различных больных.

На ранних этапах развития инфекционного процесса исключительно защитно-приспособительную роль играют системы неспецифической защиты, действие которых не зависит от природы возбудителя (вирусы, бактерии, риккетсии, про-

