

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
МОСКОВСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ИМЕНИ И.М.СЕЧЕНОВА

ЧЛЕН-КОРРЕСПОНДЕНТ РАМН,
ЗАСЛУЖЕННЫЙ ДЕЯТЕЛЬ НАУКИ РФ

С. Г. П А К

А К Т О В А Я Р Е Ч Ь

И Н Ф Е К Ц И О Н Н Ы Е

Б О Л Е З Н И :

В З Г Л Я Д Ч Е Р Е З П Р И З М У

В Р Е М Е Н И

МОСКВА, 2005

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
МОСКОВСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ИМЕНИ И. М. СЕЧЕНОВА

ЧЛЕН-КОРРЕСПОНДЕНТ РАМН,
ЗАСЛУЖЕННЫЙ ДЕЯТЕЛЬ НАУКИ РФ

С. Г. ПАК

АКТОВАЯ РЕЧЬ
ИНФЕКЦИОННЫЕ
БОЛЕЗНИ:
ВЗГЛЯД
ЧЕРЕЗ ПРИЗМУ
ВРЕМЕНИ

МОСКВА 2005

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М.В.ЛОМОНОСОВА
Филологический факультет

КАФЕДРА РУССКОГО ЯЗЫКА
И ТЕОРИИ ПОЭТИКИ

С.Т.ПАК

АКТОВАЯ РЕПЕР

ИНФЕКЦИОННЫЕ

БОЛЕЗНИ:

ВЗГЛЯД

РЕПЕР ПРЯМУ

ВРЕМЕНИ

ВВЕДЕНИЕ

Ни одна клиническая дисциплина не оказала столь мощного влияния на историю и эволюцию человечества, как инфекционные болезни. Вероятно даже, что и самые трагические страницы в истории человечества также связаны с периодами эпидемического и пандемического распространения инфекционных заболеваний. Еще W.Osler отмечал, что "у человечества всегда было три главных врага: лихорадка, голод и война, среди которых самый ужасный — лихорадка". Хорошо известны примеры, когда исход военных и колониальных компаний, геополитические споры решались не столько силой оружия, сколько благодаря эпидемиям инфекционных болезней (Acuna-Soto R. et al., 2002). Чаще всего "помощь" этого "оружия массового поражения" была случайной и неосознанной. Однако имеются примеры другого плана, когда, даже не имея никаких представлений о микроорганизмах, но зная об особенностях распространения "повальных" болезней, предпринимались шаги, способствующие их эпидемическому распространению, как, например, забрасывание татарами трупов умерших от чумы людей в осаждаемые города Европы в XIV веке, раздача одежды индейцам Северной Америки от больных натуральной оспой в период колонизации Америки (Ambrose Ch.T., 2005, Atkins E., 1984).

Однако даже по прошествию последнего столетия — периода наиболее интенсивных исследований и революционных открытий — инфекционные заболевания остаются не менее актуальной проблемой современности во всех без исключения странах мира. Так, по данным ВОЗ (WHO, 2004), инфекционные болезни в мире продолжают занимать второе место среди ведущих причин летальности больных, что в расчетных абсолютных величинах ежегодно составляет порядка 15 млн случаев (рис.1). Кроме того, более миллиона летальных случаев

в мире обусловлены перенесенными инфекционными заболеваниями (WHO, 2004).

Учитывая несомненные достижения в диагностике, лечении и профилактике инфекционных болезней, следует, тем не менее, признать, что мы остаемся недостаточно защищенными от возникновения и эпидемического распространения не только "новых", но и "возвращающихся" старых возбудителей. Те надежды, которые возлагались в первой половине XX столетия на "стратегические" направления борьбы с инфекционными заболеваниями, а именно, вакцинацию и этиотропные препараты, в полной мере себя не оправдали. Разработка, внедрение и широкое применение вакцинных препаратов и этиотропных средств, несомненно, способствовало существенному снижению заболеваемости и летальности от распространенных инфекционных заболеваний, однако они оказались всего лишь тактическим оружием в руках человечества, поскольку адаптационный потенциал микроорганизмов оказался недооцененным и следствием применения указанных препаратов явилось распространение полирезистентных штаммов возбудителей, селекция

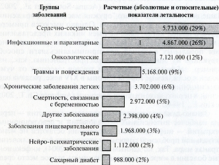


Рис. 1. Расчетные показатели ведущих причин летальности в мире (WHO, 2004)

определенных их клонов, изменение этиологической структуры инфекционных заболеваний и ряд других негативных последствий. Ограниченность возможностей классических подходов, направленных на снижение инфекционной заболеваемости, становится все более и более очевидной.

В то же самое время тот опыт, который получило человечество, является бесценным, поскольку позволяет оценить правильность взглядов и подходов, которые мы пропагандируем в целях осуществления контроля и управления инфекционными заболеваниями, и ориентирует нас на разработку принципиально новых стратегических направлений как в лечении, так и профилактике инфекционных болезней, основанных на патогенетических механизмах развития заболеваний.

*"Все идеи в науке родились в драматическом конфликте
между реальностью и нашими попытками ее понять".*

Альберт Эйнштейн

*"Когда Вы можете что-то измерить,
Вы понимаете об этом что-то больше".*

Лорд Кельвин

ИСТОРИЯ СТАНОВЛЕНИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ КАК КЛИНИЧЕСКОЙ ДИСЦИПЛИНЫ

Становление медицины как области практических знаний, направленных на оказание помощи, произошло достаточно давно. Первые упоминания о медицине уходят в глубокую древность и практически совпадают с появлением письменности. В многочисленных памятниках письменности, обнаруженных в различных частях Света, имеются описания способов лечения и профилактики ряда заболеваний, в которых без сомнения угадывается их инфекционная природа. Поскольку микроорганизмы появились намного раньше, чем сам человек, в общеприродном плане инфекционные болезни представляют собой одну из самых ранних форм патологии человека, которую есть основания рассматривать как один из наиболее мощных естественных факторов эволюции человека. Микроорганизмы являются естественными спутниками человечества на протяжении всей его истории, и столь же неизбежными остаются и связанные с ними инфекционные заболевания.

Формирование инфекционных болезней как клинической дисциплины происходило в теснейшей взаимосвязи с развитием научной мысли, а их выделение в самостоятельную дисциплину скорее было социально обусловленным шагом, продиктованным вопросами безопасности людей. Наглядным свидетельством этому служит опыт разобщения здоровых и больных людей, впервые примененный в 1377 г. в средиземноморском порту Рагузы (совр. Дубровник, Хорватия) Венецианской Республики в период эпидемии чумы в Европе. Впервые Городским Советом был принят закон, согласно которому в город не допускались лица, прибывшие из других городов без

предварительной 30-дневной изоляции вне городских стен. При этом ни один житель Рагузы не имел права без специального разрешения посещать места изоляции людей, а нарушители закона карались штрафом и изгнанием из города. В 1423 г. в Венеции на острове была организована одна из первых карантинных станций ("lazaretto"). Впоследствии именно венецианская система карантина стала моделью для других Европейских стран, и подобные законы в течение нескольких десятилетий были приняты в Марселе, Пизе и Генуе, а период изоляции был продлен с 30 до 40 дней, что и послужило основанием для появления термина "карантин". Таким образом, принятая в XV веке в большинстве стран Европы система безопасности, хотя и не имела абсолютно никакого научного обоснования, тем не менее, отвечала важнейшему принципу — разобщению больных и здоровых людей, что опередило установление микробного генеза инфекционных заболеваний на несколько столетий (■).

Окончательно сформироваться в самостоятельную дисциплину инфекционные болезни смогли лишь после того, как была доказана их микробная природа, что произошло относительно недавно — чуть более столетия назад, однако этому событию предшествовал длительный период накопления знаний, на протяжении которого неоднократно высказывались "пророческие" суждения о природе этих болезней.



Рис. 1. Girolamo Fracastorius (Fracastoro) (1484—1553)

Неудивительно, что одним из первых гипотезу о природе инфекционных болезней высказал и обосновал Веронский врач (Венецианская республика) Girolamo Fracastorius (Fracastoro) (рис. 2), который в работе "De contagionibus et contagiosis morbis et eorum curatione", опубликованной в 1546 г., высказал мысль не только о contagiозности инфекционных болезней, но и, что более важно, предположил, что эти болезни передаются "частицами", которые слишком малы, чтобы быть "постигнутыми нашими чувствами", и что они способны к "самовоспроизведению".

Мы нередко снисходительно судим и оцениваем достижения наших далеких предшественников, забывая о простой мысли — то, что сегодня представляется банальным и вполне естественным, столетия назад нередко рассматривалось как крамола. Дать же должную оценку таким идеям современники не могли, поскольку выводы базировались не только на личном опыте и опыте предшественников, но и глубоком анализе и обобщении фактов, основанных на интуиции.

Развитие любой клинической дисциплины происходит не изолированно, а тесным образом взаимосвязано с достижениями в других областях знаний, особенно с фундаментальными науками. Этот принцип взаимосвязи научного прогресса не только не потерял своей актуальности в настоящее время, но наоборот, становится все более и более очевидным. Важной вехой на рубеже XVI—XVII веков в подтверждение гипотезы микробной природы инфекционных болезней было открытие линз, позволивших сконструировать микроскоп и увидеть организмы, размеры которых находятся ниже порога чувствительности "невооруженного глаза" и, тем самым, сделать вывод о реальности существования самого факта микромира. По общепризнанному мнению приоритет в открытии микромира принадлежит Antonie van Leeuwenhoek, который не только сконструировал примитивный микроскоп, но и осуществил точные зарисовки различных видов бактерий. Как свидетельствуют литературные источники, van Leeuwenhoek, не имевший образования, первоначально производил микроскопирование различных жидкостей больше из любопытства, в силу чего проанализировать открытые им микроскопические объекты он не мог. Конструирование микроскопа, несомненно, оказалось революционным открытием, позволившим человечеству осуществлять поступательное движение в познании

природы, однако увидеть не значит понять. История накопила множество фактов в различных областях науки, свидетельствующих о том, что осознание открытия наступает намного позже самого открытия. Можно даже сказать, что любая первично высказанная идея живет настолько долго, насколько продолжительна жизнь ее автора. Хотя вопрос приоритета открытия в науке важен для нас, в данном случае принципиальным является сам факт конструирования микроскопа, попыток его применения и открытие микроскопического мира. Термин "contagium animatum" ("контагиозных зверьков") впервые был использован священником Athanasius Kircher, который занимался конструированием "волшебных фонарей" и был хорошо знаком со свойствами линз. В 1656 г. им была опубликована книга, одна из глав которой, написанная на латыни, переводится как "Относительно удивительной структуры вещей в природе, исследованной в микроскопе". Как это не удивительно, но данная книга вышла в свет намного раньше, чем van Leeuwenhoek описал увиденные бактерии. Kircher, в частности, писал, что "гниющие тела изобилуют червями, ... которые незаметны невооруженным глазом, и в которые я бы не поверил, если бы сам не доказал это частыми экспериментами в течение многих лет".

— Таким образом, несмотря на то, что к концу XVII века идея контагиозности инфекционных болезней, передаваемых через причудливых микроскопических "зверьков", получила достаточно широкое распространение в Европе, она, ввиду отсутствия прямых доказательств, воспринималась в обществе неоднозначно и даже высмеивалась (например, в комедии Samuel Foote *The Devil on Two Sticks*, 1798). И все же, несмотря на то, что эта идея преимущественно основывалась на интуиции и косвенных фактах, она продолжала находить все новых и новых сторонников, подготавливая общественное мнение к величайшему открытию человечества — открытию микроорганизмов и установлению их роли в развитии инфекционных заболеваний.

— История изучения инфекционных болезней полна всевозможных находок и столь смелых суждений, некоторые из которых мы до сих пор пытаемся понять. Так, в частности, английский врач Benjamin Marten в своей книге *A New Theory of Contagion*, изданной в 1720 г., давая объяснение резистентности организма, указывал, что некоторые лица обладают "счастливой конституцией", благодаря которой "зверьки", посту-

пающие в организм, достаточно быстро выводятся из него (цит. по Williamson R., 1955). Кроме этого история знает примеры, которые поражают конкретностью суждений и рекомендаций. В этой связи весьма примечательны наблюдения итальянца Agostino Bassi, проводившего свои исследования с конца XVIII века и опубликовавшего их только в 1835 г. Он полагал, что такие заболевания, как натуральная оспа, сифилис, гонорея вызваны растительными или животными паразитами, на которые можно воздействовать введением сулимы. Кроме этого он рекомендовал при проведении инокуляции натуральной оспы стерилизацию игл на огне после каждого пациента, указывая на то, что "это убьет все контагии".

Таким образом, постепенно, на протяжении конца XVII и начала XVIII века происходило накопление все новых и новых фактов, подтверждающих роль "контагий" в развитии определенной группы заболеваний. Примечательно, что все эти суждения и обобщения на несколько десятилетий предшествовали "золотому веку бактериологии", когда за очень короткий период один за другим были открыты основные возбудители наиболее распространенных инфекционных заболеваний. Невольно даже возникает ощущение, что когда эти открытия были сделаны, они уже воспринимались как ожидаемые. Принципиально вопрос состоял только в том, кто это делает первым.

Как сторонникам научного метода познания природы, нам более всего интересны методические и технологические приемы, позволившие подтвердить микробную природу инфекционных заболеваний. Однако не вызывает сомнений, что потенциал будущих открытий был заложен именно в предшествующий период. Нам прекрасно известны "постулаты Коха", длительное время считавшиеся классикой "доказательной медицины", однако авторитет Robert Koch затмил имя другого его соотечественника и учителя — профессора анатомии и физиологии Jacob Henle (1809—1885), создавшего теоретическую базу экспериментального доказательства микробной теории инфекционных болезней, которую он изложил в "Руководстве рациональной патологии", выдержавшей два издания в 1848 и 1853 гг. Henle, в частности, постулировал, что (1) контагии принадлежат к растительному миру; (2) они способны с потоками воздуха переноситься на большие расстояния; (3) они способны сохраняться в течение нескольких лет в высушенном состоянии; и (4), контагии образуются в результате репродуктивного процесса, а развитие болезни происхо-

дит в результате их поступления в организм и воспроизводства в нем. Hensle был одним из первых, кто указывал на эквивалентность терминов миазмы и контагии, однако, поскольку микробы оставались невидимыми ("скрытые контагии"), он разработал теоретические принципы, соблюдая которые возможно подтвердить роль специфических возбудителей в развитии конкретных заболеваний. Экспериментальное доказательство правильности высказанных принципов уже было связано с именем Koch, который доложил результаты своей работы на Берлинском физиологическом обществе 24 марта 1882 года и которые первоначально вошли в историю как "постулаты Koch—Hensle".

Появление любого нового метода, позволяющего объективизировать признаки заболевания, всегда воспринималось врачами с большим энтузиазмом. Термин "лихорадка" в прежние времена нередко использовался как синоним "инфекции", однако термометрия, как метод обследования, появился только в 1868 г. благодаря работе немецкого врача С. Wunderlich, опубликовавшего свои наблюдения за 25 тыс. пациентов, у которых он не меньше двух раз в день производил термометрию. Он, в частности, отмечал: "Мои наблюдения достоверны и имеют беспримерную ценность в качестве метода исследования, т.к. дают нам новые возможности проникнуть в тайну заболевания", и далее: "использование термометра при различных заболеваниях является объективным физическим методом исследования, который даст точные и достоверные результаты, позволяющие оценивать симптомы непосредственно в цифрах. Метод является достаточно чувствительным, чтобы проследить все стадии изменений в организме и дающий в распоряжение врача феномен, зависящий от общей суммы органических изменений в теле". С. Wunderlich абсолютно точно оценил значение открытого им метода и термометрия стала одним из первых объективных методов обследования инфекционных больных, к возможностям которого врачи относились с не меньшей информативностью, чем современные врачи к диагностической аппаратуре.

Разработка микробиологических методов выделения и культивирования возбудителей открыла новую страницу в изучении инфекционных болезней — экспериментального моделирования (в соответствии с "постулатами Koch—Hensle"), изучения патоморфологии и патогенеза инфекционного процесса, т.е. непосредственно того, что, собственно, и составляет предмет изучения инфекционных болезней. Однако оста-

вался еще один ключевой вопрос, без ответа на который невозможен был дальнейший прогресс, а именно, почему человек, находящийся в перманентном контакте с микроорганизмами, заболевает только при инвазии строго определенных ("специфических") бактерий? Какие факторы и свойства обеспечивают этим бактериям возможность развития инфекционного заболевания? Первоначально, как только были открыты возбудители наиболее распространенных инфекционных заболеваний (сибирской язвы, холеры, чумы, дизентерии и др.), их способность вызывать развитие болезни рассматривалась как абсолютный и инвариантный признак, реализации которого происходит благодаря вырабатываемым им особым факторам — "агрессинам" и "вирулинам", а открытие бактериальных токсинов только способствовало укреплению этого мнения.

Весьма значителен вклад российских ученых в изучение механизмов развития инфекционных заболеваний. Имена многих клиницистов стоят у истоков становления инфекционных болезней как клинической дисциплины, начиная со времен М.Я.Мудрова, Г.А.Захарьина, С.П.Боткина, А.А.Остроумова, Н.Ф.Филатова и других. Международное признание получили имена отечественных ученых, работающих на



Рис. 3. И.И.Мечников (1845—1916) и А.Безредка

Взаимосвязь некоторых инфекционных возбудителей
с развитием хронических заболеваний человека

| Инфекционные заболевания и возбудители | Хронические заболевания |
|---|---|
| <p>Вирусный гепатит В, С (<i>HBV</i>-инфекция, <i>HCV</i>-инфекция)</p> | <p>Гепатоцеллюлярная карцинома, гломерулонефрит криоглобулинемический мембранопролиферативный, криоглобулинемия, аутоиммунный тиреозит, острый диссеминированный энцефаломиелит</p> |
| <p>Вирусы <i>Saegwae</i> группы В Риновирусная инфекция Хламидийная инфек- ция (<i>Chlamydia</i>) <i>Mycobacterium paratuberculosis</i></p> | <p>Сахарный диабет</p> <p>Астма</p> <p>Атеросклероз</p> <p>Болезнь Крона</p> |
| <p>Цитомегаловирусная инфекция</p> | <p>Сахарный диабет, эндокардиальный фиброз, синдром хронической усталости</p> |
| <p>Краснуха</p> | <p>Сахарный диабет, синдром врожденной краснухи, прогрессирующий панэнцефалит</p> |
| <p>Папилломавирусы человека 16-го, 18-го типа</p> | <p>Карцинома шейки матки</p> |
| <p><i>Estein—Varz</i> вирусная инфекция</p> | <p>Нософарингеальная карцинома, лимфомы Беркитта, В-клеточная лимфома, лейкоплакия слизистой ротовой полости</p> |
| <p><i>Rotovira</i> вирус (<i>JC</i> ви- рус)</p> | <p>Рак толстой кишки</p> |
| <p>Герпесвирусы 8-го ти- па (<i>HHV-8</i>)</p> | <p>Саркома Капоши, болезнь Кацльмана, первичная лимфома</p> |
| <p>Вирусы эндемиче- ского паротита, кори, цитомегаловирусы, аденовирусы, энтеро- вирусы</p> | <p>Эндокардиальный фиброз, шизофрения, депрессивные и пограничные состояния</p> |
| <p><i>Salmonella jejuni</i>, <i>Salmonella typhaci</i></p> | <p>Лимфомы</p> |

| Инфекционные заболевания и возбудители | Хронические заболевания |
|--|---|
| <i>Helicobacter pylori</i> | Язвенная болезнь желудка, некарциномная аденокарцинома желудка, неходжкинская В-клеточная лимфома желудка, слюнных желез, двенадцатиперстной кишки, тонкого кишечника, прямой кишки |
| <i>Trypanosoma whipplei</i> | Болезнь Уиппла |
| Шистосома | Рак мочевого пузыря |

рубеже XIX—XX столетий в институте Пастера, среди которых особое место занимает И.И. Мечников, руководивший одной из ведущих лабораторий института, в которой работали и стажировались многие наши соотечественники (рис. 3).

Таким образом, уже в начале XX столетия были определены основные критерии, позволившие определить границы для выделения инфекционных заболеваний, которые, кстати, остаются действующими до сих пор. На сегодняшний день сложилась достаточно парадоксальная ситуация. Ряд заболеваний человека, инфекционная природа которых была установлена относительно недавно (например, хеликобактерная инфекция, болезнь Уиппла и др.), оказались в зоне компетенции иных клинических специалистов, в результате чего произошло разделение инфекционных болезней на "инфекционные" и "неинфекционные". В научном понимании подобное подразделение не имеет ни смысла, ни объяснения. Мы оказались заложниками классических представлений об инфекционных заболеваниях, критерии которых первоначально были определены по степени их контагиозности, т.е. эпидемической опасности для окружающих. И даже по прошествии нескольких десятилетий интенсивных исследований мы продолжаем выделять инфекционные заболевания в отдельную самостоятельную группу болезней человека в соответствии с каноническими представлениями, хотя накопилось достаточное количество научных данных, требующих более широкого взгляда на инфекционную патологию, в частности, с общепатологических позиций. Исходя из этого можно заключить, что формирование инфекционных болезней как клинической дисциплины до сих пор окончательно не произошло,

и в настоящее время происходит накопление принципиально новых сведений о роли возбудителей инфекционных заболеваний в общей патологии человека, логическим завершением чего следует ожидать разработку новых концепций относительно роли и значения микроорганизмов как в общей патологии человека (а не только при инфекционных нозоформах), так и в естественных (физиологических) условиях развития.

Принципиально новыми тенденциями в эволюции наших представлений об инфекционных заболеваниях является расширение границ инфекционной патологии, прежде всего за счет открытия новых возбудителей и установления их роли в развитии заболеваний, ранее считавшихся неинфекционными, и определение значения возбудителей инфекционных заболеваний в хронической патологии человека. Список этих заболеваний уже сейчас достаточно велик и продолжает постоянно увеличиваться (табл. 1).

К сожалению, следует признать, что эти новые направления клинических исследований пока, в большинстве случаев, остаются "за бортом" внимания инфекционистов, хотя очевидно, что без их участия решение этой проблемы абсолютно невозможно.

Бактериальные эндотоксины

Исключительное значение в понимании механизмов развития инфекционных заболеваний сыграло открытие бактериальных токсинов. Удивительно интересную страницу в изучении инфекционных болезней составляют исследования, посвященные, в частности, бактериальным липополисахаридам (эндотоксинам), которая, судя по всему, окончательно не дописана до сих пор.

В. Коч в 1884 г. на одной из своих лекций, обсуждая механизмы развития холеры, высказал суждение, что характер обнаруживаемых патолого-анатомических изменений у экспериментальных животных при внутрибрюшинном введении культуры холерного вибриона позволяет предположить роль бактериальных ядов. Сама по себе эта мысль не была революционной, поскольку исследования по изучению растворимых токсинов (например, дифтерийной палочки) в то время уже проводились как в Берлине (Behring и Kitasato), так и Париже (Roux и Yersin), однако она нацелила Richard

Pfeiffer, ученика R. Koch (рис. 4) на более детальное изучение патогенеза холеры.

Именно в результате этой работы была описана "токсическая субстанция, связанная с телом микробной клетки". Прийти к такому выводу Pfeiffer удалось в результате удачно составленного, как сейчас принято говорить, "дизайна исследования" и широкой гипотетической интерпретации полученных результатов, поскольку с подобной "токсической субстанцией" работали и некоторые другие исследователи, в частности P. Papan, A. Santani, H. Buchner. Следует признать, что открытие какого-либо явления или феномена способствует не только и не столько сам факт его экспериментального или клинического воспроизведения, а гипотетическая трактовка результатов, которая вписывалась бы в общепринятую теорию и не нарушала бы основополагающих положений. Pfeiffer пришлось искать выход, как первоначально казалось, из безвыходной ситуации. При попытке воспроизведения исследований Pfeiffer никому не удалось обнаружить холерный вибрион в брюшной полости у экспериментальных животных. Поскольку животные погибали, а микроб у них не обнаруживался, это противоречило важнейшему "постулату Koch—Hensle" — обязательному выделению возбудителя. Для поиска объяснения потребовалась большая изобретательность Pfeiffer, чтобы



Рис. 4. R. Koch и R. Pfeiffer

экспериментально подтвердить и объяснить, что токсическая субстанция у холерного вибриона связана с телом микробной клеткой. Это было дерзкой и революционной идеей, поскольку противоречило еще одному основополагающему представлению того времени, которым первоначально объяснялось развитие любого инфекционного заболевания, а именно, жизнедеятельностью микроба. Окончательную точку в подтверждении связи описанной токсической субстанции с телом микробной клетки Pfeiffer сделал, доказав, что термическое разрушение холерного вибриона не ослабляет его токсический потенциал. Таким образом, проведя серию изящных экспериментов, основанных на глубоком проникательном анализе, Pfeiffer сформулировал концепцию эндотоксина как яда, который тесно связан с микробной клеткой, высвобождаемого только после ее гибели, вызывая развитие патологических реакций. Как это ни странно, но Pfeiffer в своих ранних работах избегал термина "эндотоксин", обозначая его как "первичный холерный токсин", допуская его употребление лишь в устных выступлениях, например, на лекции в Брюсселе в 1903 г. В литературе же термин "эндотоксин" впервые был использован J. Rehn в 1903 г., сотрудником института Пастера, прежде работавшего на медицинском факультете в Париже и в Институте Paul Ehrlich во Франкфурте. Pfeiffer же впервые в печатной работе использовал термин "эндотоксин" только в 1904 г. В этом факте есть определенная ирония: термин, предложенный в Институте инфекционных болезней в Берлине, впервые в печати был использован сотрудником Института Пастера. И это, несмотря на то, что в начале XX столетия два ведущих центра по изучению инфекционных болезней — в Берлине и в Париже — находились в жесточайшей научной конкуренции, исключавшей любые официальные контакты и обмен информацией, для которых приоритет в исследованиях был определяющим.

Поскольку химическая структура биополимера, обозначаемого эндотоксином, еще длительное время оставалась неизученной, в исследовательских целях обычно использовался бактериальный лизат, полученный путем термической обработки культуры микробных клеток. Отсутствие возможности стандартизации и сравнения получаемых препаратов привело к тому, что исследователи, используя бактериальные лизаты, описывали их различные биологические свойства (в частности, "защитные" и "повреждающие" эффекты), даже не предполагая,

что действующим началом во всех случаях является один и тот же биополимер — липополисахарид (ЛПС). Так, в частности, уже с 90-х годов XIX столетия (и вплоть до 40-х годов XX столетия) американский хирург W. Coley с определенным успехом использовал лизаты микробных клеток для консервативного лечения сарком мягких тканей, а Н. Вачнег в Германии разрабатывал "новую гигиену", основанную на введении бактериальных лизатов с целью повышения резистентности организма к инфекционным заболеваниям.

Завершить изучение химической структуры эндотоксина и определить оптимальные методы его экстракции стало возможным лишь в 50-е годы, однако это не прояснило ситуацию, а скорее, сделало этот биополимер еще более загадочным. Оставалось совершенно непонятным, каким образом эндотоксины обладают таким удивительно неправдоподобным спектром биологической активности, включающим, с одной стороны, участие в развитии инфекционных заболеваний, индукцию лихорадки, ДВС-синдрома и шока, а с другой, являются мощным стимулятором иммунной системы, повышающим резистентность организма к инфекции, способствующим рассасыванию некоторых видов сарком. Свести в единую стройную концепцию столь разнонаправленные сведения о биологической активности эндотоксинов оказалось весьма трудной задачей, требующей проведения дальнейших исследований, уточняющих молекулярные механизмы их действия, что стало возможным лишь много позже. Основное же внимание исследователей было сконцентрировано на изучении роли эндотоксинов в развитии инфекционных заболеваний, чему в немалой степени способствовала относительная простота и доступность экспериментальных исследований. Спираль этих работ шла параллельно достижениям в области **всех фундаментальных наук**, а оригинальная литература год за годом, как в зеркале, отражала уровень потенциальных возможностей проводимых исследований. Интенсивность проводимых исследований постоянно возрастала, поскольку их результативность имела непосредственное прикладное значение, в частности, в разработке способов и методов диагностики, лечения и профилактики состояний, в развитии которых ведущую роль играют ЛПС. Хронология основных этапов изучения бактериальных липополисахаридов представлена на рисунке 5.

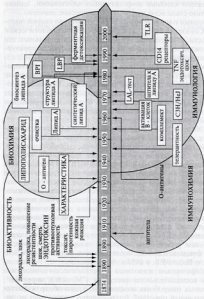


Рис. 5. Хронология основных этапов изучения бактериальных липолипосахаридов (по Bletschel E.Th., Cavalillon J., M., 2003)

Первоначально полагали, что исследования по изучению бактериальных ЛПС имеют узкую направленность только в отношении клиники инфекционных заболеваний, однако постепенно стало ясно их общепатологическое значение.

Ведущими направлениями исследований во второй половине XX столетия были: (1) изучение спектра биологической активности очищенного препарата ЛПС и отдельных его компонентов; (2) определение закономерностей в структурно-функциональной активности бактериальных ЛПС; (3) изучение механизма действия ЛПС *in vitro* и *in vivo*; (4) определение роли ЛПС в патогенезе инфекционных заболеваний; и, наконец (5), разработка методов лечения. Поскольку разработка новых схем патогенетической терапии зависела от наших знаний и представлений о механизмах действия ЛПС, именно это направление было приоритетным в клинических исследованиях.

W.H.Welch в 1888 г. (цит. по Atkins E., 1984) одним из первых высказал предположение, что микробные агенты вызывают развитие лихорадки непрямым путем, способствуя высвобождению "ферментов", возможно из лейкоцитов, которые уже непосредственно воздействуют на ЦНС. W.Menkin в 40-х годах XX столетия сформулировал гипотезу, согласно которой действие эндотоксина (ЛПС) на организм опосредовано медиаторами, которые вырабатываются клетками организма. Уже в 50-е годы возможности фундаментальных наук позволили проводить масштабные исследования по изучению роли различных эндогенных медиаторов в реализации биологического действия эндотоксинов. Особое значение в доказательстве правильности выдвинутой гипотезы отводилось экспериментальным работам по индукции лихорадки. В одном из первых фундаментальных исследованиях, выполненных Venpen I.L. и Beeson P.V. в 1953 г., было доказано, что при введении лабораторным животным кристаллического экстракта острого воспалительного экссудата ("Menkin's пирексин") и различных микробных агентов, в их крови обнаруживается "лейкоцитарный пироген". В планомерно проводимых исследованиях как в условиях экспериментальной эндотоксинемии, так и у больных с различными инфекционными заболеваниями, обусловленными грамотрицательными бактериями, было установлено участие таких регуляторных систем, как ренин-ангиотензин-альдостероновая, калликреин-кининовая,

Основные этапы в изучении механизмов действия эндотоксинов и предложения

| Ведущее звено патогенеза | Группа фармакологических препаратов/метод воздействия | Ссылка |
|--|--|--|
| <p>Стабилизация фосфолипидов биомембран, мощное противовоспалительное действие</p> <p>Метаболизм полиненасыщенных жирных кислот (арахидоновой)</p> | <p>Кортикостеронды и их производные</p> <p>Ингибиторы циклооксигеназы</p> <p>Ингибиторы тромбоксансинтетазы</p> <p>Ингибиторы лейкотриенсинтетазы</p> <p>Ингибитор тромбоцит-активирующего фактора</p> | <p>W.Shumer, 1976; C.L.Spring et al., 1984; S.L.Hoffman et al., 1984; C.Г.Пак с соавт., 1983; W.C.Wise et al., 1980 W.C. Wise et al., 1980 W.Hagmann, D.Keppler, 1982 Z.Terashita et al., 1985</p> |
| <p>Свертывающая система (антикоагулянты)</p> <p>Антагонисты адреналина</p> <p>Регуляция биологической активности цитокинов</p> | <p>Гепарин</p> <p>Налоксон</p> <p>Антитела к TNF-α</p> <p>Антагонисты к рецепторам IL-1</p> <p>Полимиксин</p> | <p>W.Magaretsien et al., 1967; J.P.Filkins et al., 1968 J.W.Holaday, A.I.Faden 1978; W.P.Peters et al., 1981 B. Beutler et al., 1985; K.J. Tracey et al., 1987 K.Ohlsson et al., 1990</p> |
| <p>Связывание и удаление ЛПС из циркуляторного русла</p> | <p>Плазмаферез и специфическая абсорбция ЛПС</p> <p>Пассивная иммунотерапия</p> | <p>J.J.Corrigan et al., 1971, 1979; B.Hughes et al., 1981 J.Cohen et al., 1987 A.I.Braude et al., 1973; E.J.Ziegler et al., 1973, 1982</p> |

жением степени и глубины наших представлений о хитросплетенных патогенетических механизмах развития инфекционных заболеваний. И следует признать, что чем глубже мы познаем механизмы развития инфекционных заболеваний, тем яснее и отчетливее понимаем, что универсального лекарства быть не может. "Золотым ключом" в решении проблемы повышения эффективности проводимых нами терапевтических и профилактических мероприятий при инфекционных заболеваниях является комплексное изучение инфекционного процесса с обязательным учетом функционирования естественных (природных) защитных систем макроорганизма.

Вопросы профилактики инфекционных заболеваний, как профилактика, так и лечение, имеют единую задачу — восстановление здоровья человека. Какими средствами и в какой форме можно воздействовать на организм человека, чтобы вернуть ему утраченное здоровье? Какими средствами можно воздействовать на организм человека, чтобы предотвратить развитие заболевания?

Вопросы профилактики инфекционных заболеваний, как профилактика, так и лечение, имеют единую задачу — восстановление здоровья человека. Какими средствами и в какой форме можно воздействовать на организм человека, чтобы вернуть ему утраченное здоровье? Какими средствами можно воздействовать на организм человека, чтобы предотвратить развитие заболевания?



гистаминовая и многие другие системы в развитии ответной реакции организма на ЛПС.

70–80-е годы ознаменовались детальным изучением молекулярных механизмов регуляции клеточных функций организма под действием эндотоксинов. Особое место в этих исследованиях занимали работы по изучению роли простагландинов, увеличение синтеза которых при экспериментальных грамотрицательных инфекциях было установлено в работах R.A.Giannella (1973–1979). В эти годы именно простагландинам отводилась ведущая роль в развитии воспалительной реакции, индуцированной бактериальными эндотоксинами. В 1976–1982 гг. нами была проведена серия клинико-экспериментальных исследований, посвященных уточнению значения простагландинов в развитии синдрома интоксикации при острых кишечных инфекциях. В частности, было установлено, что эндотоксины энтеробактерий способны значительно усиливать биосинтез простагландинов из арахидоновой кислоты (С.Г.Пак, М.Х.Турьянов, 1979), которые, в свою очередь, опосредуют развитие функциональных расстройств со стороны гемостаза, гемодинамики и других систем макроорганизма. Логическим завершением этой серии работ явилось обоснование раннего использования ингибиторов биосинтеза простагландинов в терапии больных с эндотоксемиями (С.Г.Пак с соавт., 1988).

Позднее столь же детально были изучены цитокины, позволившие установить взаимосвязь уровня некоторых из них (прежде всего TNF- α и IL-1) с развитием инфекционно-токсического шока.

По мере расширения наших представлений относительно механизмов действия бактериальных ЛПС неоднократно предпринимались попытки применения различных классов фармакологических препаратов, точкой приложения которых были "ключевые звенья патогенеза" эндотоксемий (табл. 2).

Хотя проводимые клинико-экспериментальные исследования и давали определенные надежды терапевтической эффективности применения этих препаратов при эндотоксемиях, тем не менее, ни один из них не стал препаратом выбора. Эти исследования можно рассматривать как продолжение увлекательного поиска "золотой пули" (по Paul Ehrlich) и создания "чудо-лекарств", как еще совсем недавно называли антибактериальные препараты, однако, на самом деле, они служат отра-

"Болезнь — это драма в двух актах, из которых первый разыгрывается в узкой тишине наших тканей, при погашенных свечах. Когда появляется боль или другие неприятные явления, это почти всегда уже второй акт"

Леринг

"Лихорадка — это сильнейший механизм, который природа создала для покорения своих врагов"

Sydenham,

английский врач XVII века

ИНФЕКЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС КАК ОБЩЕПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ФЕНОМЕН

Открытие микробов-возбудителей инфекционных заболеваний, описание ведущих факторов патогенности, расшифровка молекулярных механизмов развития инфекционного процесса, обусловленного различными видами возбудителей, положило начало развитию новых теоретических и прикладных направлений в медицине и биологии, все-



Рис. 6. Hans Zinsser (1878–1940)

сторонне изучающих особенности взаимодействия в системе "паразит—хозяин".

За относительно короткий исторический период научного изучения инфекционных болезней, по мере накопления фактического материала, менялись наши концептуальные представления о механизмах развития инфекционных болезней. На заре становления инфекционных болезней как клинической дисциплины доминирующими были представления о главенствующей роли возбудителей в развитии заболевания, поскольку факторы патогенности микробов ("вирулины", "агрессины", токсины) рассматривались как абсолютный и инвариабельный признак, т.е. присущий всем представителям данного вида бактерий. Кстати, именно на этих принципах и были основаны постулаты Koch—Hensle. Позднее, хотя и стали признавать значение состояния макроорганизма в развитии инфекционных заболеваний (Smith T., 1913), тем не менее, ведущая роль все же оставалась за микробным фактором. Так, по мнению T.Smith, патогенные микробы обладают "наступательными" и "оборонительными" функциями, что отличает их от непатогенных, и благодаря которым, в конечном итоге, определяется исход взаимодействия в системе "паразит-хозяин". H.Zinsser (рис. 6) одним из первых в 1914 г. классифицировал все микроорганизмы на три группы: (1) чистые сапрофиты, которые не способны развиваться в ткани организма и, соответственно, вызывать развитие инфекционных болезней; (2) чистые паразиты, которые легко развиваются в организме человека, вызывая развитие заболевания; и (3) паразиты, которые имеют низкие инвазивные свойства и способны вызывать развитие заболевания только в некоторых случаях.

По мнению H.Zinsser, эти группы микроорганизмов "абсолютно не перекрещиваются между собой". Таким образом, основная масса исследований, проводимых в начале XX столетия, была ориентирована на доказательство причастности к развитию инфекционных заболеваний ограниченной группы возбудителей, обладающих высокими вирулентными свойствами, определяющих их контагиозность. Данный принцип и был положен в основу выделения инфекционных заболеваний как самостоятельной и даже в определенной степени "изолированной" области клинической медицины, чтобы концептуально определить характер развивающегося инфекционного

процесса. Многие авторитетные исследователи давали свои формулировки инфекционному процессу, однако они принципиально мало отличались друг от друга и сводились к тому, что инфекционное заболевание есть "борьба между двумя организмами" (И.И. Мечников) или "... паразитизм, при котором никакой возмимой адаптации не происходит, а инвазия микроба в организм хозяина обуславливает борьбу, локальные и системные проявления которой составляют болезнь" (H. Zinsser). В литературе можно даже найти формулировки, в которых указывается на оборонительный характер этой борьбы для макроорганизма: "... сумма общих специфических реакций организма на жизнедеятельность патогенного микроба" (Г.А. Ивашев). В соответствии с классическими представлениями инфекционные заболевания, как правило, рассматривались как остро протекающий процесс, заканчивающийся санацией организма от возбудителя и полным выздоровлением больного. Лишь только в отношении некоторых заболеваний (шигеллез, бруцеллез) допускалась возможность хронического течения заболевания. Вплоть до 80-х годов XX столетия основной акцент в изучении патогенеза инфекционных болезней делался именно на острые формы заболевания, тогда как состояния, сопровождаемые длительной персистенцией возбудителя (носительство, хронические формы), оставались "белым пятном", а практиковавшиеся методы их лечения практически ничем не отличались от терапии острых форм заболевания. Признание многообразия клинических форм и вариантов течения инфекционных болезней наступило позднее и на сегодняшний момент представляет наиболее актуальное научно-практическое направление в инфектологии.

Огромное значение в осмыслении и понимании характера инфекционного заболевания имели общепатологические теории, гениальное значение которых состояло в попытках объяснения патологических состояний с точки зрения регуляторных процессов макроорганизма. Claude Bernard (1813–1878), проводя свои исследования в области физиологии, одним из первых высказал идею и предпринял попытку ее обоснования относительно того, что все жизненные процессы в организме имеют только одну цель — поддержание постоянства внутренней среды. В последующие годы эта идея получила дальнейшее развитие и, в частности, американский физиолог W. Cannon развил ее до теории "саморегуляции физиологических

функций", которую он обозначил как теория гомеостаза. Н. Selye (1907—1982) в 30—40-х годах XX столетия была разработана теория "общего адаптационного синдрома", согласно которой организм стереотипно реагирует на действие различных стресс-факторов внешней среды. Универсальность проявлений ответных реакций организма объяснялась стереотипностью реагирования симпатико-адреналовой системы, которая, по его мнению, является основным механизмом поддержания гомеостаза. Данная теория очень удачно объясняла определенную схожесть клинических проявлений начального периода у большинства инфекционных заболеваний, в силу чего оказалась востребованной, в частности инфекционистами, в качестве базовой теории при изучении и теоретическом обосновании патогенеза инфекционных заболеваний. Большое влияние на понимание механизмов развития инфекционных болезней оказали также исследования И. П. Павлова о регуляторных приспособительных реакциях макроорганизма. Благодаря этим теоретическим исследованиям патологические процессы макроорганизма, в частности инфекционные заболевания, стали рассматривать как "... динамический, развивающийся [процесс] со сменой причин и следствий" (А. Ф. Билибин), "... физиологические защитные и патологические реакции, возникающие в определенных условиях внешней среды в ответ на воздействие патогенных микробов" (А. Ф. Билибин, Г. П. Руднев).

Планируя проведение научных исследований на нашей кафедре, мы исходили из системного взгляда на изучение проблемы синдрома интоксикации, рассматривая изменение активности различных гуморальных регуляторных систем не только непосредственно с функциональным состоянием органов и систем, но и в неразрывной взаимосвязи между собой. Наибольшее внимание нами было уделено системам гомеостаза и гемодинамики, функциональное состояние которых обеспечивает адаптивное функционирование жизнеобеспечивающих систем макроорганизма (Беликов Д. В., 1990). В частности, нами в клинико-экспериментальных исследованиях была установлена стадийность в изменении плазменного и клеточного звеньев гомеостаза и микроциркуляции в зависимости от выраженности интоксикационного синдрома (Ибрагимов Б. М., 1982; Убева И. П., 1982; Турьянов М. Х., 1983). Наибольшая выраженность периваскулярных, сосудистых и внутрисосуди-

стных нарушений в микроциркуляторном русле совпадала с повышением обмена серотонина и гистамина (Алленов М.Н., 1987; Хандохина Г.С., 1989), активацией симпатико-адреналовой системы (Тютюньщиков Б.Г., 1983), состоянием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (Мишин Е.Ю., 1983; Нелюбов М.В., 1984) и глюкокортикоидной функцией коры надпочечников (Прошин Н.Ю., 1986), а характер и выраженность изучаемых параметров практически не зависели от этнологического фактора и носили универсальный характер. На ранних стадиях развития синдрома интоксикации под действием эндотоксинов происходит активация фактора Хагемана (XII фактора свертывания), который является ключевым ферментом, связывающим в единую функциональную полисистему свертывающую, противосвертывающую и калликреин-кининовую системы, функциональное состояние которых определяет параметры кардиогемодинамики (Мамаева Л.В., 1984; Малов В.А., 1984). В работе Д.Б. Цукерман (1988) было установлено, что при сальмонеллезе эндотоксин является пусковым фактором в цепи морфофункциональных реакций тромбоцитов (агрегатообразования и секреции биологически активных веществ), которые играют важную роль в развитии тромбгеморрагического синдрома. Кроме того, активация клеточного звена гемостаза совпадала по времени и выраженности с увеличением уровня тромбоксана А₂ (Студенникова Л.Н., 1991) и циклических нуклеотидов (Абидов М.Т., 1986) в сыворотке крови.

В качестве серологического маркера эндотоксемии нами были изучены особенности циркуляции в биологических средах больных острыми кишечными инфекциями O-антигенов, которые показали, что в остром периоде заболевания обнаруживаемые в сыворотке крови уровни O-антигенов достаточно высоко коррелируют с клиническими проявлениями интоксикационного синдрома (Серебряков М.Ю., 1988).

В последние годы в результате проводимых экспериментальных исследований получены принципиально новые данные, позволившие существенно расширить наши представления о взаимодействии гуморальных регуляторных систем в развитии воспалительной реакции макроорганизма в ответ, в частности, на бактериальные эндотоксины. Новизной современного взгляда является то, что они базируются на единстве механизмов инициации каскада патологических изменений

и тесном взаимодействии механизмов воспаления, коагуляции и эндотелиально-клеточной дисфункции, представляющих собой единый блок патофизиологических реакций. Расстройство же в регуляции взаимодействия систем свертывания и воспаления приводит к системному микротромбообразованию, которое лежит в основе развития органной недостаточности, являющейся ведущим фактором неблагоприятного исхода заболевания. На современном этапе важное значение в сбалансированности взаимодействия коагуляции и воспаления отводится протенну С (ПС), который в активированном состоянии обладает многонаправленным действием, затрагивающим как воспаление, так и коагуляцию. В проведенных Е.А. Городиновой (2003) исследованиях было установлено, что у больных генерализованной формой менингококковой инфекции (ГФМИ) и сепсисом наиболее точным и чувствительным маркером развития ДВС-синдрома, отражающим дисбаланс в системе про- и антикоагулянтов, является ПС. Кроме того, было установлено, что исход заболевания у наблюдаемых больных находится в прямой зависимости от динамики изменения концентрации ПС в плазме крови: у больных с благоприятным исходом заболевания нормализация уровня ПС происходила уже к 7-му дню от начала лечения, тогда как при неблагоприятном течении — стойко оставалась низкой. Важным выводом проведенного исследования было и то, что независимо от этиологии сепсиса ключевые показатели гемостаза (ПС, протени S и антитромбин III) имеют однонаправленный характер изменений, отражая течение ДВС-синдрома, и развитие и прогрессирование полиорганной недостаточности.

Большое внимание в своих исследованиях нами было уделено изучению реактивности полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПМЯЛ), значение которых в развитии инфекционного процесса традиционно всегда оценивалось и продолжает оцениваться достаточно высоко. Уже с первых дней заболевания у больных регистрируется активация функциональной активности ПМЯЛ, выраженность и длительность которой зависит от характера инфекционного процесса: более кратковременной она бывает при пищевых токсикоинфекциях и продолжительной при шигеллезах (Попов П.Ю., 1991; Горобченко А.Н., 1999). Одним из ранних и наиболее чувствительных тестов, свидетельствующих об активации ПМЯЛ, является повышение их окислительного потенциала, что, в свою

**Основные белки острой фазы
и их биологические функции**

| | |
|--|---|
| Ингибирование протеолиза | Макроглобулины, α_1 -протеиназный ингибитор (α_1 -антитрипсин), α_1 -антихемотрипсин, ингибитор α -трипсина, α_1 -острофазный глобулин, гаптослобин |
| Свертывание крови и фибринолиз | Фибриноген, α_1 -гликопротеиновая кислота, α_2 -антиплазмин, С1-инактиватор, свороточный амилонд Р |
| Элиминация из организма чужеродных материалов | С-реактивный белок, свороточный амилонд А, свороточный амилонд Р, С3-комplement, фибриноген |
| Модуляция иммунного ответа организма | Протеиназные ингибиторы, С-реактивный белок, С3-комplement, α_2 -HS-гликопротеин, α_1 -гликопротеиновая кислота, фибриноген, гаптослобин |
| Противовоспалительные функции | Протеиназные ингибиторы, фибринопептиды, гаптослобин, церулоплазмин |
| Связывание и транспорт биологически активных компонентов | Гаптослобин, гемоксалин, трансферрин, церулоплазмин, преальбумин, альбумин, α_1 -гликопротеиновая кислота, макроглобулины |

очередь, служит инициирующим фактором активации свободно-радикального окисления липидов, выраженность которого также коррелирует с тяжестью заболевания и выраженностью синдрома интоксикации (Попов П.Ю., 1991; Малов В.А., 1992). Длительность процесса перекиссации липидов в значительной степени зависит от степени угнетения антиоксидантного потенциала крови.

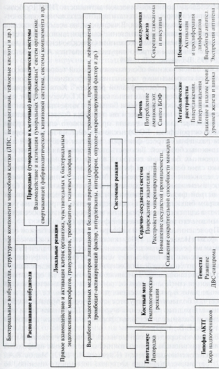


Рис. 7. Схема развития нитроосидания (по Малову В.А., Паку С.Г., 1992, с. довод. неопубликован)

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. Авегу 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 клинки инфекционных болезней состояла в том, что она изучала не только сами белки острой фазы, но регуляторные механизмы, определяющие эти изменения. Многочисленные клинко-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 (табл. 3).

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. Увеличение синтеза белков острой фазы сохраняется даже в периоде ранней реконвалесценции заболевания, т.е. даже тогда, когда у больного купируются клинические признаки заболевания. 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 антицидотоксиновых 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 существенные сдвиги в функциональном состоянии природных антиэндотоксиновых 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 средней 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 бактериальных возбудителей и/или фрагментов их клеток, свидетельствуют об их адаптационно-приспособительном характере, направленном в начальном периоде болезни на срочную мобилизацию защитных механизмов. Именно подобная последовательность формирующихся ответных реакций макроорганизма лежит в основе развития клинического синдрома интоксикации (рис. 7), 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 исключительную защитно-приспособительную роль играют системы неспецифической защиты, действие которых не зависит от природы возбудителя (вирусы, бактерии, риккетсии, простейшие и др.). Соответственно и эффективность функционирования этих систем в значительной степени будет зависеть от стратегии возбудителя в организме хозяина (внутри-, внеклеточный паразитизм и т.д.).

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 внутренние среды организма. Поступление в макроорганизм возбудителя, не обладающего инвазивными свойствами и не способного вызывать развитие воспалительной реакции в месте входных ворот, не сопровождается развитием синдрома интоксикации, как это происходит, например, при холере.

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 "запускать" комплексный механизм защитно-приспособительных реакций макроорганизма, был описан у грамотрицательных бактерий, им оказался ЛПС. Кстати, именно на этом механизме был основан терапевтический эффект пирогената и продинтозина, длительное время использу-

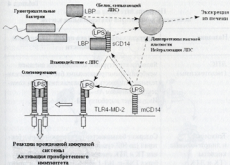


Рис. 8. Принципиальная схема процесса связывания, распознавания и клиренса ЛПС *in vivo* (по К. Miyake, 2004). Связывание ЛПС с белком, связывающим ЛПС (LBP), и растворимым CD14 (sCD14)

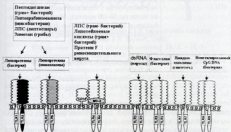


Рис. 9. Лигандная специфика Toll-лике рецепторов (TLR) (по S. Jaussens и R. Beutert, 2003)

Провоспалительная активность
некоторых компонентов бактериальных клеток

| Название | Краткая характеристика провоспалительной активности |
|---|--|
| ЛПС (эндотоксины) | Является структурным компонентом внешней мембраны грамотрицательных бактерий. Воспалительная активность обусловлена липидным комплексом (липидом А). Индуктирует выработку ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, и TNF- α |
| Тейхоевые и липотейхоевые кислоты (ТК и ЛТК) | Содержит большинство грамположительных бактерий (до 30% сухого веса). В индукции воспаления ТК и ЛТК считаются аналогом ЛПС. Выработка TNF- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12 и других активаторов воспаления. Могут действовать как синергисты или антагонисты ЛПС |
| Пептидогликаны (ПГ) | Содержат грамотрицательные и грамположительные бактерии, но у последних их слой значительно толще (на 50-100 молекул). Индуцирует высвобождение TNF- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10. Обладает синергизмом действия с ЛТК |
| Бактериальные ДНК | Бактериальные ДНК могут вызывать пролиферацию В-клеток, стимулировать выработку ИЛ-6 и ИЛ-10, секрецию IF γ , активацию НК-клеток и моноцитов с увеличением уровней TNF- α и ИЛ-12 |

емых 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 приобре-

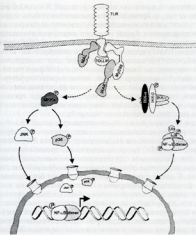


Рис. 10. Принципиальная схема TLR сигнального каскада
(по S. Janssens и R. Beyaert, 2003).

Сокращения: IKK – IκB киназный комплекс; IRAK – IL-1 рецептор-ассоциированная киназа; JNK – c-Jun N-терминальная киназа; MKK – митоген-активированная киназа; P – фосфат

тенные системы защиты организма. Провоспалительная активность некоторых компонентов бактериальных клеток представлена в таблице 4. 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 утеряны; г) доступность для взаимодействия с рецепторными комплексами макроорганизма. Кроме того, есть весьма веские основания предполагать, что патоген-ассоциированные молекулярные структуры (РАМР) 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, каковым, 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. Кстати, как показывают многочисленные исследования, поступление во внутренние среды организма фрагментов клеточной стенки грамположительных бактерий, очищенных от белков и липидов и состоящих из тейхоевых кислот и пептидогликана, способно стимулировать выработку полного спектра цитокинов. Воспалительная реакция на ЛПС инициируется его первичным взаимодействием, прежде всего с клетками ретикулоэндотелиальной системы, из которых наибольшее значение имеют гранулоциты и макрофаги. Непосредственное взаимодействие ЛПС с клетками-мишенями опосредуется несколькими растворимыми и/или мембраносвязанными протейнами, некоторые из которых при связывании с ЛПС, снижают его токсические свойства, ввиду чего их также относят к естественным антиэндотоксиновым системам организма. ЛПС-связывающая активность этих протейнов среди прочих факторов определяет и чувствительность организма к ЛПС.

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 рецептор 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 инициировании 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 (рис. 8). Образующийся комплекс доставляется к мембраносвязанному CD14 (mCD14) для активации сигнального пути. ЛПС в сыворотке крови может связываться и нейтрализоваться липопротеинами высокой плотности. ЛПС, связанный с мембранным CD14, транспортируется к Toll-like рецептору (TLR 4—MD-2) с последующей олигомеризацией и запуском сигнального пути, посредством которого происходит активация врожденного и приобретенного иммунитета.

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). У людей их идентифицировано 10 типов и только специфичность двух из них (TLR8 и TLR10) пока остается не установленной (рис. 9). TLR1 и TLR6 не функционируют как самостоятельные сигнальные пути, а действуют в кооперации с TLR2. TLR4 действует в комплексе с другими молекулами, такими как CD14 и MD-2. TLR3, TLR5 и TLR9 проявляют огра-

ниченную специфичность. Природных лигандов для TLR7 не определено.

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 инициирование некоторых общих и наиболее важных механизмов защиты макроорганизма на различные микробные индукторы (рис. 10).

Хотя лиганды для большинства TLR млекопитающих к настоящему времени остаются недостаточно изученными, преимущественно два члена семейства Toll-рецепторов – TLR2 и TLR4 вовлечены в распознавание микробных продуктов. Кроме того, при исследовании функции TLR на стимулированных зимоэном макрофагах было установлено, что TLR2 первоначально локализуется в фагоцитирующей ямке, а в последующем и на поверхности фагосом. Это поразительное наблюдение позволяет предположить, что макрофаги при фагоцитозе используют TLR для определения природы фагоцитируемого материала.

Исследование особенностей функционирования TLR-рецепторов дает и множество других, не менее интересных научных фактов. В частности, рядом экспериментальных исследований было показано, что антимикробные препараты (антибиотики) способны разными путями усиливать TLR-опосредованную провоспалительную активность клеток. Эти данные позволяют по-новому взглянуть на "стратегическое" направление лечения инфекционных больных.

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. Как установлено, процесс распознавания вирусов TLR рецепторами также сопровождается активаци-

ей иммунокомпетентных клеток и выработкой цитокинов, однако, учитывая обязательное внутриклеточное паразитирование вирусов, такой цитокиновый ответ может способствовать усилению репликации вируса даже на фоне формирующегося приобретенного иммунитета.

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 заплетения 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 динамически 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 яв-

ляются 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", которые ей скроили по образцу 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".

Таким образом, 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 служит 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.

Глубокоуважаемые члены Ученого совета и коллег!

За годы существования I МОЛМИ и ММА им. И.М.Сеченова кафедре инфекционных болезней впервые оказана честь выступить перед столь высоким собранием с Актовой речью.

Мы особенно благодарны ректору ММА им. И.М.Сеченова академику РАН и РАМН, профессору **Пальеву Михаилу Александровичу** за оценку значения инфекцион-

ных болезней в современном обществе. Особенно хочется отметить его личное участие в разработке отдельных направлений патогенеза инфекционных болезней.

На протяжении многих лет в проведении научных исследований на кафедре принимал активное участие директор НИЦ ММА им. И.М.Сеченова академик РАМН, профессор **Грачев Сергей Витальевич**. При его содействии и под его руководством были выполнены клиничко-экспериментальные исследования, посвященные расшифровке патогенетических механизмов синдрома интоксикации.

Разрабатывая концепцию синдрома интоксикации при инфекционных заболеваниях, мы широко сотрудничали с различными научными учреждениями и отдельными учеными, которые, безусловно, являются соавторами наших исследований. Особенно хочется отметить вклад академиков РАМН, профессоров **А.А.Воробьева**, **В.И.Покровского**, **В.В.Малева**; члена-корреспондента РАМН **Н.К.Хитрова**; профессоров **Е.И.Асташкина**, **Т.Д.Большаковой**, **Л.Е.Брадова**, **Л.И.Вишницкого**, **А.А.Иванова**, **Г.И.Козинца**; главного врача **В.А.Мясникова**, заведующего лабораторией ВИЧ-инфекции **А.Я.Ольшанского** и сотрудников ИКБ № 2.

Актовая речь есть плод коллективного разума сотрудников кафедры инфекционных болезней и лаборатории по изучению токсических и септических состояний ММА им. И.М.Сеченова.

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|---|----|
| Введение | 3 |
| История становления инфекционных болезней как клинической дисциплины | 6 |
| Инфекционный процесс как общепатологический феномен | 24 |
| Заключение | 41 |

 ГОУ ВПО ММА им. И.С. Сеченова Росздрава

Верстка, дизайн, печать в ООО "Издательский дом "Русский врач"
119881, Москва, М.Трубетская, д. 8 (5-й этаж)

Изд. лиц. № 02358 от 14 июля 2000 г. Министерства Российской Федерации
по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций

Заказ № 185. Тираж 300 экз. Формат 60x84/16