БОУ ОМСКОЙ ОБЛАСТИ

«МЕДИЦИНСКИЙ КОЛЛЕДЖ – 1»

Реферат на тему:

"Инфекционные болезни: взгляд через призму времени"

ВЫПОЛНИЛА: Дынько Надежда Игоревна

студентка группы МВ – 402 «д»

ПРОВЕРИЛА: Чернякова Е.В.

ОМСК – 2009

**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. Ещё W.Osler отмечал, что «у человечества всегда было три главных врага: лихорадка, голод и война, где 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. Так, например, забрасывание татарами трупов умерших от чумы людей в осаждаемые города Европы в XIV веке, раздача одежды индейцам Северной Америки от больных натуральной оспы 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 как ведущая причина летальности больных, что в расчетных абсолютных величинах ежегодно составляет порядка 15 млн случаев. Кроме этого, более миллиона летальных случаев в мире, это люди с перенесенными инфекционными заболеваниями (WHO, 2004).Признавая 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 ХХ 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 недооценённым и следствием применения указанных препаратов, явилось распространение полирезистентных штаммов возбудителей, селекция 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 очевидным.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 за инфекционными заболеваниями. Это и ориентирует нас в разработке 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 её понять».* **Альберт Эйнштейн**

*«Когда Вы можете что-то измерить,*

*Вы начинаете об этом что-то знать»*

**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 общебиологическом 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, в силу чего, 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 чему служит опыт разобщения здоровых и больных людей.

Впервые Городским Советом был принят закон, согласно которому в город не допускались лица, прибывшие из других городов без предварительной 30 дневной изоляции внегородских 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 появлению 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 – принципу разобщения 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.

Неудивительно, что одним из первых гипотезу о природе инфекционных болезней высказал и обосновал Веронский врач, который в работе («De contagionibus et contagiosis morbis et eorum curatione»), опубликованной в 1546 г, высказал мысль не только о контагиозности инфекционных болезней. Но и, что более важно, предположил, что эти болезни передается «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 и даже, наоборот, становится все более и более очевидным. Важной вехой на рубеже XVI-XVII веков в подтверждении 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 её 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 ни 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, комедия 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 неожиданных 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 году давая объяснение резистентности организма, указывая, что некоторые лица обладают «счастливой конституцией», благодаря которой «зверьки», поступающие 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 году. 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 конгагии».

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 сделает 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) конгагии 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;

4) контагии образуются в результате репродуктивного процесса, а развитие болезни происходит в результате их поступления в организм и воспроизводства в нем.

Henle 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 подтверждение роли 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-Henle».

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 году, благодаря работе немецкого врача C. Wunderlich, который опубликовал 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 дает точные и достоверные результаты, позволяющие оценивать симптомы непосредственно в цифрах. Метод является достаточно чувствительным, чтобы проследить все стадии изменений в организме и дающий в распоряжении врача феномен, зависящей от общей суммы органических изменений в теле».

C. 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 открыло новую страницу в изучении инфекционных болезней – экспериментального моделирования (в соответствии с «постулатам Koch-Henle»), изучения патоморфологии и патогенеза инфекционного процесса, т.е. непосредственно того, что, собственно, и составляет предмет изучения инфекционных болезней.

Однако оставался 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, реализация 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. Остроумого, Н. Ф. Филатова и других. Международное признание получили имена отечественных ученых, работающих на рубеже XIX-XX столетий в институте Пастера. Среди этих людей особое место занимает И.И. Мечников, руководивший одной из ведущих лабораторий института. В этой лаборатории работали и стажировались многие наши соотечественники.

Таким образом, уже вначале ХХ 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 «не инфекционные».

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 прошествию 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.

 В силу этого можно заключить, что формирование инфекционных болезней, как клинической дисциплины до сих пор окончательно не произошло. 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 не инфекционными и определение значения возбудителей инфекционных заболеваний в хронической патологии человека. Список этих заболеваний уже сейчас достаточно велик и продолжает постоянно увеличиваться (таблица 1).

|  |  |
| --- | --- |
| **Инфекционные заболевания и** **возбудители** | **Хронические заболевания** |
| Вирусный гепатит В, С (HBV-инфекция, HCV-инфекция) | Гепатоцеллюлярная карцинома, гломерулонефрит криоглобулинемический мембранопролиферативный, криоглобулинемия, аутоиммунный тиреоидит, острый диссеминированный энцефаломиелит |
| Вирусы Сoxsasckie группы B | Сахарный диабет |
| Риновирусная инфекция | Астма |
| Хламидийная инфекция (Cl.pneumonia) | Атеросклероз |
| Mycobacterium paratuberculosis  | Болезнь Крона |
| Цитомегаловирусная инфекция | Сахарный диабет, эндокардиальный фиброэластоз, синдром хронической усталости |
| Краснуха | Сахарный диабет, синдром врождённой краснухи, прогрессирующий панэнцефалит |
| Папилломавирусы человека 16, 18 типа | Карцинома шейки матки |
| Epstein-Barr вирусная инфекция | Назофарингеальная карцинома, лимфома Беркитта, В-клеточная лимфома, лейкоплакия слизистой ротовой полости |
| Polyoma вирус (JC вирус) | Рак толстой кишки |
| Герпесвирусы 8-го типа (HHV-8) | Саркома Капоши, болезнь Кастльмана, первичная лимфома |
| Вирусы эпидемического паротита, кори, цитомегаловирусы, аденовирусы, энтеровирусы | Эндокардиальный фиброэластоз, шизофрения, депрессивные и пограничные состояния  |
| Campylobacter jejuni, Chlamydia psittaci | Лимфомы   |
| Helicobacter pylori  | Язвенная болезнь желудка, некардиальная аденокарцинома желудка, не ходжкинская В-клеточная лимфома желудка, слюнных желез, двенадцатиперстной кишки, тонкого кишечника, прямой кишки |
| Tropheryma whippelii | Болезнь Уиппла |
| Шистосомоз | Рак мочевого пузыря |

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.

R.Koch 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 позволяют предположить роль бактериальных ядов. Сама по себе эта мысль не была революционной, поскольку исследования по изучению растворимых токсинов (таких, как, например, дифтерийной палочки) в то время уже проводилось как в Берлине (Behring и Kitasato), так и Париже (Roux и Yersin), однако она нацелила Richard Pfeiffer, ученика R.Koch на более детальное изучение патогенеза холеры.

Именно в результате этой работы была описана «токсическая субстанция, связанная с телом микробной клеткой». 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. Panum, A. Cantani, H. Buchner.

Следует признать, что открытию 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 удавалось обнаружить холерный вибрион в брюшной полости у экспериментальных животных. Поскольку животные погибали, а микроб у них не обнаруживался, это противоречило важнейшему «постулату Koch-Henle» - обязательному выделению возбудителя. Для поиска объяснения потребовалась большая изобретательность Pfeiffer, чтобы экспериментально подтвердить и объяснить, что токсическая субстанция у холерного вибриона связана с телом микробной клеткой.

Это было дерзкой и революционной идеей, поскольку противоречило ещё 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, описав, что термическое разрушение холерного вибриона не ослабляет его токсический потенциал. Таким образом, проведя серию изящных экспериментов, основанных на глубоком проницательном анализе, Pfeiffer сформулировал концепцию эндотоксина как яда, который тесно связан с микробной клеткой, высвобождаемый только после её 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. Rehns в 1903 году, 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 году. В этом факте есть определенная ирония: термин, предложенный в Институте Инфекционных Болезней в Берлине, впервые в печати был использован сотрудником Института Пастера. И это притом, что в начале ХХ столетия два ведущих центра по изучению инфекционных болезней – в Берлине и в Париже находились в жесточайшей научной конкуренции, исключающей 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 ХХ столетия) американский хирург W. Coley с определенным успехом использовал лизаты микробных клеток для консервативного лечения сарком мягких тканей, а H. Buchner 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 ещё 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 способствовало 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 липополисахариды. Хронология основных этапов изучения бактериальных липополисахаридов представлена на рисунке.

Хронология основных этапов изучения бактериальных липополисахаридов (по Rietschel E.Th., Cavaillon 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 ХХ столетия были:

1) изучение спектра биологической активности очищенного препарата ЛПС и отдельных его компонентов;

2) определение закономерностей в структурно-функциональные 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 году (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 действуют на ЦНС. Menkin W. в 40-х годах ХХ 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 Bennett I.L. и Beeson P.B. в 1953 г., было установлено, 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, 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 грам-отрицательных инфекциях был установлен 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 эндотоксинемиями (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» эндотоксинемий (таблица 2).

Таблица 2

**Основные этапы в изучении механизмов действия эндотоксинов и предложения по патогенетическим методам лечения эндотоксинемий**

|  |  |
| --- | --- |
| **Инфекционные заболевания и** **возбудители** | **Хронические заболевания** |
| Вирусный гепатит В, С (HBV-инфекция, HCV-инфекция) | Гепатоцеллюлярная карцинома, гломерулонефрит криоглобулинемический мембранопролиферативный, криоглобулинемия, аутоиммунный тиреоидит, острый диссеминированный энцефаломиелит |
| Вирусы Сoxsasckie группы B | Сахарный диабет |
| Риновирусная инфекция | Астма |
| Хламидийная инфекция (Cl.pneumonia) | Атеросклероз |
| Mycobacterium paratuberculosis  | Болезнь Крона |
| Цитомегаловирусная инфекция | Сахарный диабет, эндокардиальный фиброэластоз, синдром хронической усталости |
| Краснуха | Сахарный диабет, синдром врождённой краснухи, прогрессирующий панэнцефалит |
| Папилломавирусы человека 16, 18 типа | Карцинома шейки матки |
| Epstein-Barr вирусная инфекция | Назофарингеальная карцинома, лимфома Беркитта, В-клеточная лимфома, лейкоплакия слизистой ротовой полости |
| Polyoma вирус (JC вирус) | Рак толстой кишки |
| Герпесвирусы 8-го типа (HHV-8) | Саркома Капоши, болезнь Кастльмана, первичная лимфома |
| Вирусы эпидемического паротита, кори, цитомегаловирусы, аденовирусы, энтеровирусы | Эндокардиальный фиброэластоз, шизофрения, депрессивные и пограничные состояния  |
| Campylobacter jejuni, Chlamydia psittaci | Лимфомы   |
| Helicobacter pylori  | Язвенная болезнь желудка, некардиальная аденокарцинома желудка, не ходжкинская В-клеточная лимфома желудка, слюнных желез, двенадцатиперстной кишки, тонкого кишечника, прямой кишки |
| Tropheryma whippelii | Болезнь Уиппла |
| Шистосомоз | Рак мочевого пузыря |

Хотя проводимые клинико-экспериментальные исследования и давали определенные надежды терапевтической эффективности применения этих препаратов при эндотоксинемиях, 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 отражением степени и глубины наших представлений о хитросплетениях патогенетических механизмов 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.

*«Болезнь – это драма в двух актах,*

*из которых первый разыгрывается в угрюмой тишине наших тканей,*

 *при погашенных свечах.*

*Когда появляется боль или другие неприятные явления,*

*это почти всегда уже второй акт»*

**Лериш**

*«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, всесторонне 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 для всех представителей данного вида бактерий. Кстати, именно на этих принципах и были основаны постулаты Koch-Henle.

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 одним из первых в 1914 г. классифицировал все микроорганизмы на три группы:

1) чистые сапрофиты, которые не способны развиваться в ткани организма и, соответственно, не способные вызывать развитие инфекционных болезней;

2) чистые паразиты, которые легко развиваются в организме человека, вызывая развитие заболевания;

3) паразиты, которые имеют низкие инвазивные свойства и способные 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 ХХ 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 и 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 взаимной адаптации не происходит, а инвазия микроба в организм хозяина обусловливает борьбу, локальные и системные проявления которой составляют болезнь» (Н. 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. Иващенцов). 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 ХХ 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 её 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 её до теории «саморегуляции физиологических функций», которую он обозначил как теория гомеостаза. H. Selye (1907-1982) в 30-40-х годах ХХ столетия была разработана теория «общего адаптационного синдрома», согласно которой организм стереотипно реагирует на действие различных стресс-факторы 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 и, 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 гемостаза и гемодинамики, функциональное состояние которых обеспечивает адаптивное функционирование жизнеобеспечивающих систем макроорганизма (Д.В. Беликов, 1990). В частности, нами в клинико-экспериментальных исследованиях была установлена стадийность в изменении плазменного и клеточного звеньев гемостаза и микроциркуляции в зависимости от выраженности интоксикационного синдрома (Б.М. Ибрагимов, 1982; И.П. Убеева, 1982; М.Х. Турьянов, 1983).

Наибольшая выраженность периваскулярных, сосудистых и внутрисосудистых нарушений в микроциркуляторном русле совпадала с повышением обмена серотонина и гистамина (М.Н. Алленов, 1987; Г.С. Хандохина, 1989), активацией симпатико-адреналовой системы (Б.Г. Тютюньщиков, 1983), состоянием ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (Е.Ю. Мишин, 1983; М.В. Нелюбов, 1984) и глюкокортикоидной функцией коры надпочечников (Н.Ю. Прошин, 1986). Характер и выраженность изучаемых параметров практически не зависели от этиологического фактора и носили универсальный характер.

На ранних стадиях развития синдрома интоксикации под действием эндотоксинов происходит активация фактора Хагемана (XII фактора свёртывания), который является ключевым ферментом, связывающим в единую функциональную полисистему свёртывающую, противосвёртывающую и калликреин-кининовую системы, функциональное состояние которых определяет параметры кардиогемодинамики (Л.В. Мамаева, 1984; В.А. Малов, 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 тромбогеморрагического синдрома. Кроме этого, активация клеточного звена гемостаза совпадала по времени и выраженности с увеличением уровня тромбоксана А2 (Л.Н. Студенникова, 1991) и циклических нуклеотидов (М.Т. Абидов, 1986) в сыворотке крови.

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

В последние годы, в результате проводимых экспериментальных исследований, получены принципиально новые данные. Мы существенно расширили наши представления о взаимодействии гуморальных регуляторных систем в развитии воспалительной реакции макроорганизма 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 свёртывания и воспаления приводит к системному микротромбообразоваанию, которое лежит в основе развития органной недостаточности, являющимся ведущим фактором неблагоприятного исхода заболевания.

На современном этапе важное значение в сбалансированности взаимодействия коагуляции и воспаления отводится протеину С (ПС) который в активированном состоянии обладает многонаправленным действием, затрагивающим как воспаление, так и коагуляцию. В проведенных Е.А. Городновой (2003) исследованиях было установлено, что у больных генерализованной формой менингококковой инфекции (ГФМИ) и сепсисом наиболее точным и чувствительным маркёром развития ДВС-синдрома, отражающим дисбаланс в системе про- и антикоагулянтов, является ПС. Кроме этого, было установлено, что исход заболевания у наблюдаемых больных находился в прямой зависимости от динамики изменения концентрации ПС в плазме крови: у больных с благоприятным исходом заболевания нормализация уровня ПС происходила уже к 7 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, протеин 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 шигеллёзах (П.Ю. Попов, 1991; А.Н. Горобченко, 1999).

Одним из ранних и наиболее чувствительных тестов, свидетельствующих об активации ПМЯЛ, является повышение их окислительного потенциала, что, в свою очередь, служит инициирующим фактором активации свободно-радикального окисления липидов, выраженность которого также коррелирует с тяжестью заболевания и выраженностью синдрома интоксикации (П.Ю. Попов, 1991; В.А. Малов, 1992). Длительность процесса пероксидации липидов в значительной степени зависит от степени угнетения антиоксидантного потенциала крови.

Исследование метаболической активности ПМЯЛ у больных острыми вирусными гепатитами показали 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) (К.Т. Умбетова, 1995; Е.В. Волчкова, 1999).

Еще одной важной общепатологической теорией, способствующей современному пониманию инфекционного процесса, явилась теория «остро-фазной реакции». Хотя сам термин «острая фаза» впервые был использован O.T. Avery 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 клиники инфекционных болезней 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 (таблица 3).

**ОСНОВНЫЕ БЕЛКИ ОСТРОЙ ФАЗЫ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ**

|  |  |
| --- | --- |
| Ингибирование протеолиза | Макроглобулины, α1- протеиназный ингибитор (α1-антитрипсин), α1-антихемотрипсин, ингибитор α-трипсина, α1-острофазный глобулин, гаптоглобин |
| Свертывание крови и фибринолиз | Фибриноген, α1-гликопротеиновая кислота, α2-антиплазмин, С1-инактиватор, сывороточный амилоид Р |
| Элиминация из организма чужеродных материалов | С-реактивный белок, сывороточный амилоид А, сывороточный амилоид Р, С3-комплемент, фибриноген |
| Модуляция иммунного ответа организма | Протеиназные ингибиторы, С-реактивный белок, С3-комплемент, α2-HS-гликопротеин, α1-гликопротеиновая кислота, фибриноген, гаптоглобин |
| Противовоспалительные функции | Протеиназные ингибиторы, фибринопептиды, гаптоглобин, церулоплазмин |
| Связывание и транспорт биологически активных компонентов | Гаптоглобин, гемопексин, франсферрин, церулоплазмин, преальбумин, альбумин, α1-гликопротеиновая кислота, макроглобулины |

Проведенные на нашей кафедре исследования белков острой фазы (С.Г. Нехаев, 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 (Е.В. Волчкова, 1999).

Весьма интересные данные нами были получены при изучении функционального состояния естественных природных антиэндотоксиновых систем (Ч. Карлыев, 1992; В.А. Малов, 1992) организма, значение которых, по нашему мнению, до сих пор остается недооцененным. Вероятно, бактериальные эндотоксины кишечного происхождения, 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 (Е.В. Волчкова, 1999).

Таким образом, на основании указанных общепатологических теорий и результатов собственных наблюдений, нами (С.Г. Пак, В.А. Малов 1988-1996гг.) 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 важно то, что 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 уровне в результате воздействия на организм хозяина бактериальных возбудителей, свидетельствует об их адаптационно-приспособительном характере. В начальном периоде болезни, уровень направлен 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, не зависимо 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 и, которым оказался липополисахарид. Кстати, именно на этом механизме был основан терапевтический эффект пирогенала и продигиозана, 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. 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) они должны иметь существенное значение для выживания микробной клетки, обеспечивая ей жизненно важные функции, поскольку, в противном случае, в процессе селекции они могут быть утеряны;

г) они должны быть доступны для взаимодействия с рецепторными комплексами макроорганизма.

Кроме этого, 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.

Таблица 4

**ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ КОМПОНЕНТОВ БАКТЕРИАЛЬНЫХ КЛЕТОК**

|  |  |
| --- | --- |
| Название | Краткая характеристика провоспалительной активности |
| Липополисахариды (эндотоксины) | Является структурным компонентом внешней мембраны грамотрицательных бактерий. Воспалительная активность обусловлена липидным комплексом (липидом А). Индуцирует выработку ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, и TNF-α |
| Тейхоевые и липотейхоевые кислоты (ТК и ЛТК) | Содержит большинство грамположительных бактерий (до 50% 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-1β, 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 IFγ, активацию NK-клеток и моноцитов с увеличением уровней TNF-α и ИЛ-12. |

Всем требованиям к патоген-ассоциированным молекулярным структурам максимально отвечают поверхностные структуры микроорганизмов, каким, например, является липополисахарид. 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 индукторами 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 протеинами, 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 протеинов, среди прочих факторов, определяет и чувствительность организма к ЛПС.

В 80-х годах ХХ столетия одним из ключевых направлений в исследовании бактериальных липополисахаридов 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 году 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 этого, 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.

Принципиальная схема процесса связывания, распознавания и клиренса ЛПС in vivo (по K. Miyake, 2004). Связывание ЛПС с белком, связывающим ЛПС (LBP) и растворимым CD14 (sCD14). Образующийся комплекс доставляется к мембранносвязанному 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.

Лигандная спецификация Toll-like рецепторов (TLR) (по S. Janssens и R. Beyaert, 2003). 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 ограниченную специфичность. Природных лигандов для TLR7 не определено.

Семейство рецепторов TLR непосредственно вовлечено в распознавание различных микробных компонентов, осуществляют 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 TL-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.

Принципиальная схема TLR сигнального каскада (по S. Janssens и R. Beyaert, 2003). (сокращения: IKK - IкB киназный комплекс; IRAK - IL-1 рецептор-ассоциированная киназа; JNK - c-Jun N-терминальная киназа; MKK - митоген-активированная киназа; P - фосфат;)

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 этого, исследование функции TLR на стимулированных зимозаном 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 TL-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 TL рецепторами также сопровождается активацией иммунокомпетентных клеток и выработкой цитокинов, однако, учитывая облигатное 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**

ХХ 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 над 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 ХХ 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 значении антропогенного фактора, т.е. активной деятельности человека, внедрение 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 «одёжек», которые ей скроили по образцу начала ХХ столетия. За своё легкомысленное отношение к инфекционным болезням наша страна совсем недавно заплатила по максимальному счёту – 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 микроорганизм необходимо рассматривать не только и не столько с позиций его эпидемической опасности, а, прежде всего, 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.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Барановский А.Ю., Трухин Ю.А., Руднев Д.А. Новый лечебник: Руководство по домашеней медицине. - СПб.: Наука, Комета, 1993. 624 с.

2. Беляков В.Д., Яфаев Р.Х. Эпидемиология: Учебник. - М.: Медицина, 1989. - 416 с.

3. Бочоришвили В.Г. (ред.) Сепсисология с основами инфекционной патологии. - Тбилиси: Мецниереба, 1988. - 808 с.

4. Виноградов В.М., Беляев А.А., Мартынов В.К. Домашний травник. - СПб: Интмед, 1993. - 448 с.

5. Внутренние болезни. Книга 3. Пер. с англ./Под ред. Е. Браунвальда и др. - М.: Медицина, 1993. - 480 с.

6. Внутренние болезни. Книга 4. Пер. с англ./Под ред. Е. Браунвальда и др. - М.: Медицина, 1994. - 496 с.

7. Зубик Т.М. Острые инфекционные заболевания и их профилактика. - Изд. ВММ МО СССР, - Л., 1979, 23 с.

8. Иванов А.И. Уход за инфекционными больными. - Л.: Медицина, 1997. - 200 с.

9. Лобзин Ю.В., Казанцев А.П. (Ред.) Руководство по инфекционным болезням. - СПб.: Комета, 1996. - 720 с.

10. Попов П.А. Советы доктора Попова. - М.: Ника-пресс, 1988. - 190 с.

11. Рахманова А.Г., Пригожина В.К. Справочник по инфекционным болезням для медицинских сестер. - СПб.: "ССЗ", 1998. - 345 с.

12. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. - СПб.: Теза, 1997. - 306 с.

13. Соринсон С.Н. Инфекционные болезни в поликлинической практике: Руководство для врачей. - СПб: Гиппократ, 1993. - 320 с.

14. Цыркунов В.М., Комар В.И., Васильев В.С. Немедикаментозное лечение инфекционных больных: Справочное пособие. Минск: Высшая школа, 1996. - 388 с.

15. Черкасский Б.Л. Справочник по особо опасным инфекциям. - М.: Медицина, 1996. - 160 с.

16. Шабалов Н.П., Иванов Н.А., Староверов Ю.И. Профилактические прививки у детей в условиях гарнизона. СПб.: ВМА, 1997. – 24