

**ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ ЧЛЕНЫ УЧЁНОГО СОВЕТА!
ДОРОГИЕ ДРУЗЬЯ, КОЛЛЕГИ, СОТРУДНИКИ
И ВЕТЕРАНЫ АКАДЕМИИ!**

Инфекционные болезни возникли задолго до появления человека. На костях динозавров, мамонтов, пещерных медведей и других древних животных имеются поражения, свойственные для остеомиелита. Из предков человека инфекционные поражения костей отмечены у питекантропов с острова Ява, живших 1–2 млн лет тому назад. Таким образом, человечество ещё на заре своего существования и в последующем постоянно встречалось с многочисленными инфекционными болезнями.

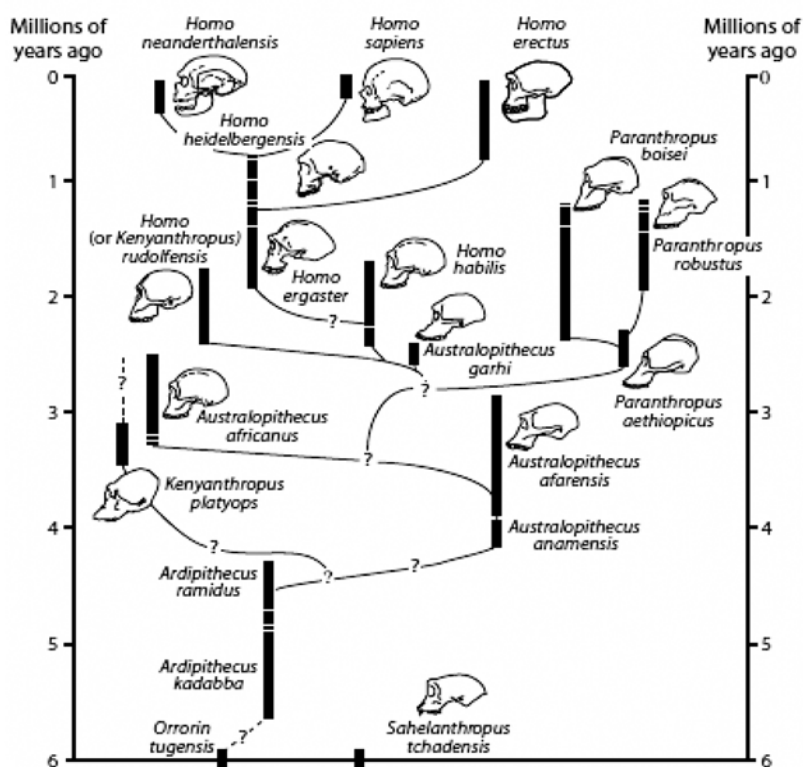
Библейские истории содержат также ряд примеров заболевания человека инфекциями. Так, праведный Иов, живший в XV в. до н.э. и отличавшийся благочестием, богобоязненностью, непорочностью, но в то же время имевший огромные богатства, по наущению сатаны был испытан в вере непосланной на него болезнью, в которой современный врач может узнать ришту, или дракункулёз. Господь Бог вознаградил Иова за смирение и страдания: он выздоровел, жил счастливо и безбедно до 140 лет, имел 7 сыновей и 3 дочерей.

Ещё пример. На известном полотне испанского живописца Фернандо Гальего (1506 г.) «Бичевание Иисуса» все три палача имеют признаки бактериальной стрепто-стафилококковой инфекции в виде нарывов, язв и фурункулов, что в средние века расценивалось людьми как наказание Божие.

Сегодня известно, что по количеству, общей массе, скорости размножения и длительности существования на Земле (табл. 1) бактерии абсолютно превосходят человека. Именно поэтому по мере возникновения общества и развития социального образа жизни человека многие инфекции получали широкое распространение. В целом, можно выделить три исторических этапа взаимоотношений человечества и инфекций.

Первый этап характеризовался ничем не ограниченным, кроме естественной устойчивости организма человека, повсеместным распространением «морových», или «повальных» заразных болезней. Такие инфекции не обошли стороной и нашу страну. Страшная эпидемия чумы 1347–1351 гг., свирепствовавшая в Европе, поразила также и русские города – Новгород, Псков, Москву. «Чёрная смерть» вмешалась в историю Руси, полностью выкосив княжеский род Симеона Гордого. В результате к власти пришёл род Иоанна Красного и Дмитрия Донского.

Эволюция человека



Эволюция человека (Klein R., PNAS, 2009)



Праведный Иов

Цветная гравюра на дереве. 1537.

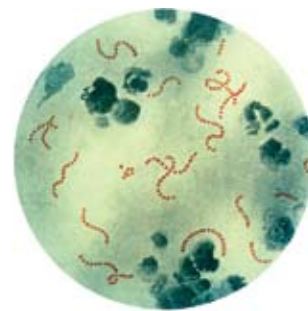
Государственный музей прусского культурного наследия (Берлин)

Удаление ригшты



Ещё одна волна чумы, накрывшая Россию в XVIII в., привела к крупному народному восстанию. Поводом к нему послужили попытки Московского архиепископа Амвросия воспрепятствовать скоплению верующих около иконы Боголюбской Богоматери. Архиепископ Амвросий издал «Наставление, данное священникам, коим образом около заражённых больных и умерших поступать». По сути дела, это было одно из первых противоэпидемических пособий. Однако разъярённая толпа убила Амвросия и разрушила Чудов и Донской монастыри.

Второй исторический этап взаимоотношений человечества и инфекций пришёлся на XIX в., когда началось осознание сущности заразных болезней и открытие их возбудителей. Только за десять лет (1880–1890 гг.) были обнаружены возбудители туберкулёза и холеры (Р. Кох), дифтерии (Ф. Лёффлер), бруцеллёза (Д. Брюс), брюшного тифа (К. Эберт), амебиаза (А. Леш), дизентерии (А. Григорьев), лейшманиоза (П. Боровский), балантидиаза (Н. Соловьев). В 1892 г. Д. Ивановский открыл эру вирусных болезней (корь, оспа, краснуха, эпидемический паротит, грипп и др.). Появились первые научно обоснованные меры по противодействию инфекциям и их лечению (впервые в 1894 г. в Санкт-Петербурге с успехом применена противодифтерийная сыворотка). Постепенно в стенах Военно-медицинской академии стало формироваться учение об инфекционных болезнях. Были созданы предпосылки для успешного развития всех основных ветвей инфектологии: микробиологии, эпидемиологии и собственно инфекционных болезней в качестве самостоятельной клинической дисциплины и новой клинической специальности.



**Streptococcus
pyogenes**



**Бичевание Иисуса.
Фернандо Гальего.**

Около 1506 г. Дерево, масло.
Капелла Бранкаччи.
Музей Диюцеза (Саламанка)



**Архиепископ
Амвросий**

Таблица 1

Бактерии и человек

Показатели	Бактерии	Человек	Различие
Количество на Земле	5×10^{31}	6×10^9	10^{22}
Масса, т	5×10^{16}	3×10^8	10^8
Размножение (удвоение)	30 мин	30 лет	5×10^5
Существование, лет	$3,5 \times 10^9$	4×10^6	10^3

Schaechter M. et al.: www.asm.org/Academy



**Сергей Сергеевич
Боткин**

Первая в России и в Европе кафедра с клиникой инфекционных (тогда – заразных) болезней была создана в 1896 г. в Военно-медицинской академии, а первым профессором-инфекционистом стал Сергей Сергеевич Боткин.

Третий этап начался в XX в. и ознаменовался беспрецедентно активной борьбой с инфекционными болезнями. Выдающиеся успехи микробиологии и создание эффективных антибактериальных препаратов, вначале сульфаниламидов, а затем и антибиотиков, вкупе со становлением эпидемиологии и созданием вакцин, к середине XX в. породили иллюзию возможности полного искоренения

инфекционных заболеваний на всей планете.

Действительно, были обузданы бушевавшие в течение многих столетий эпидемии чумы, холеры, брюшного и сыпного тифов, ликвидирована натуральная оспа, значительно снизилась заболеваемость полиомиелитом, корью, коклюшем, эпидемическим паротитом, дифтерией. Уменьшилась летальность от инфекционных болезней: при опасных инфекциях в 10 раз, а при некоторых других – в 100 и более раз.

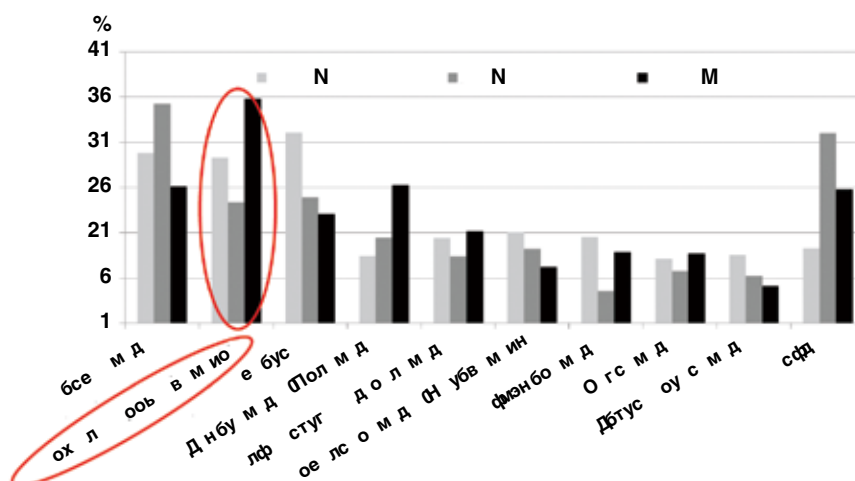


**Здания клиники и кафедры инфекционных болезней
Военно-медицинской академии (1896–1985)**

Во многом эти успехи были обусловлены фундаментальными научными исследованиями. Так, в XX в. за работы в области инфекционной патологии были присуждены 23 Нобелевские премии: только в последние 40 лет – 9 премий за открытия в области вирусологии (главным образом, онковирусологии) и 6 – в области иммунологии. На нашей памяти вручение премий 2005 г. за работы по изучению роли бактерии *Helicobacter pylori* в возникновении гастрита и язвы желудка; 2008 г. – за открытие вируса папилломы человека, вызывающего рак шейки матки, а также за открытие вируса иммунодефицита человека; 2011 г. – за работы по изучению иммунитета, в частности, роли дендритных клеток, «включающих» лимфоциты, атакующие попавшие в организм человека инородные микроорганизмы.

Однако далеко не всем планам по борьбе с инфекциями суждено было воплотиться в жизнь. Магистральные направления этой работы, а именно профилактика и лечение, испытали ощутимые неудачи. Дефекты в организации вакцинации, социально-экономические катаклизмы, а также ряд других объективных и субъективных факторов привели к снижению уровня санитарного благополучия и к серьёзным эпидемиям. С другой стороны, широкое и бесконтрольное применение этиотропных средств быстро породило появление резистентных и атипичных форм многих актуальных возбудителей инфекционных болезней и привело к потере эффективности большинства антибактериальных препаратов. Появившиеся к исходу XX в. – началу XXI в. противовирусные средства ожидала та же судьба.

Таким образом, к настоящему времени в области инфекционной патологии накопилось значительное число серьёзных проблем и нерешённых вопросов. При этом инфекции в современном мире остаются высоко актуальными. Объективным подтверждением тому является число публикаций в ведущих медицинских журналах.

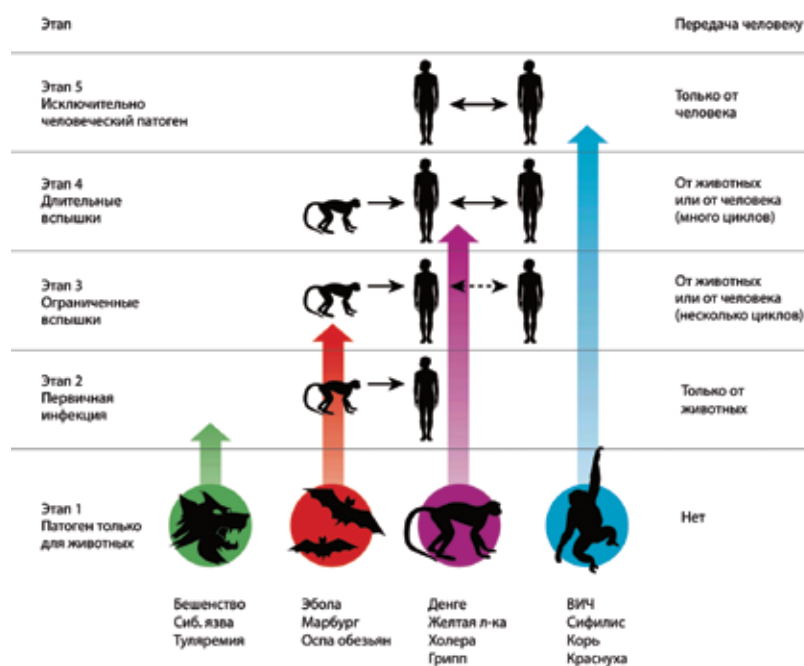


Fätkenheuer, G. et al. 2012

Инфекционные болезни среди публикаций в ведущих медицинских журналах (2003–2009)

Ежегодно 2 млрд людей болеют инфекционными заболеваниями, а умирают от них более 50 млн человек. С инфекционными и паразитарными болезнями связаны 25% всех смертей в мире, а с учётом роли инфекции в «неинфекционных» заболеваниях – почти 35%. В России ежегодно регистрируются от 30 до 50 млн случаев инфекционных заболеваний. Каждый 3-й случай и каждый 5-й день временной утраты трудоспособности по болезни связаны с инфекционной патологией. Инфекции находятся среди ведущих причин смертности и являются первой причиной преждевременной смертности. Около 50% населения (по данным ВОЗ) проживают в условиях постоянной угрозы эндемических инфекций.

Особенностью современного этапа развития учения об инфекционной патологии является сочетание двух отчётливых тенденций. Первая обусловлена так называемыми возвращающимися инфекциями, то есть инфекциями, которые достались нам в наследство от предыдущих веков. Среди них – туберкулёз, малярия, инфекции, передающиеся половым путем (сифилис), и другие. Вторая связана с появлением новых инфекций. В этой связи уместно заметить, что доля известных патогенных бактерий невелика и составляет всего несколько процентов от общего оцениваемого их количества, а в отношении вирусов – и того меньше. Не случайно, что в последние десятилетия описаны сотни новых инфекционных болезней. Так, с 1945 по 2009 г. зарегистрировано 335 новых инфекций или их возбудителей, причём 75% из них – зоонозного происхождения (King Holmes, chair of the University of Washington Department of Global Health, 2009, 49th ICAAC (Сан-Франциско, 12–15 сентября 2009 г.). Не исключено, что в подобной тенденции отражается закономерная эволюция инфекционных болезней человека.



Wolfe, ND, et al. Nature, 2007

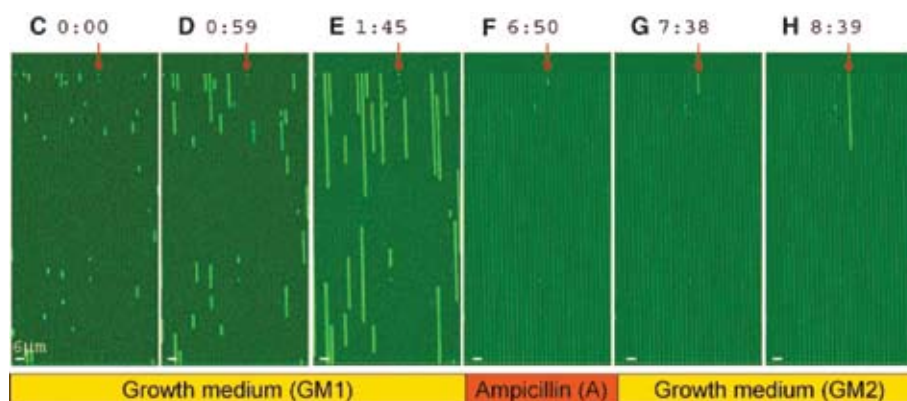
Этапы эволюции инфекционных болезней человека

Как видно из рисунка, большинство инфекций являются следствием непосредственного контакта человека с животными-носителями. Интенсификация этого процесса, очевидно, связана с деструктивным характером воздействия человека на окружающую среду (глобальное потепление, ухудшение экологии и др.) и, как следствие, изменением естественных форм поведения животных и ареала распространения переносчиков инфекционных болезней.

Другим весьма опасным фактором, способствующим появлению новых инфекций, является спонтанная и генно-инженерная эволюция микроорганизмов в сочетании с изменениями в популяции носителей и переносчиков. Развитие генетики и совершенствование микробиологических технологий привело к появлению реальной возможности создания микроорганизмов с изменёнными генетическими свойствами. Такие возбудители могут обладать повышенной устойчивостью к антибиотикам, являться орудием биотеррора и обусловить значительные трудности диагностики и терапии.

В последнее время появились новые данные о характере поведения бактерий. Оказалось, что для многих микробов характерно «социальное» поведение. Оно проявляется способностью к формированию структурированных сообществ бактерий – так называемых биоплёнок. В составе биоплёнок бактерии проявляют новые свойства: устойчивость к факторам резистентности хозяина и способность генерировать субпопуляцию «персистеров». Последние сохраняют жизнеспособность в присутствии антибиотиков и при стрессовых воздействиях, а после удаления антибактериальных препаратов возобновляют рост. Вследствие этого инфекция приобретает хроническое течение и плохо поддаётся лечению.

Ещё одним признаком социального поведения бактерий является их способность регулировать свою вирулентность. Доказано, что сигналами для продукции бактериями факторов вирулентности служат либо контакт с клетками эпителия хозяина (экспрессия транспортной системы третьего типа: «молекулярная игла»), либо воздействие аутоиндукторов систем «quorum sensing». Чувство кворума – это ощущение сообществом микробов своей самодостаточности для решения вопросов выживания популяции бактерий.



Balaban N.Q., 2004

Визуализация «персистеров»

Биологический смысл такого поведения совершенно очевиден: низкие концентрации факторов вирулентности не окажут негативного эффекта на организм хозяина, и популяция микробов может продолжить своё существование в нём. Включать синтез факторов вирулентности целесообразно при нехватке питательных веществ для увеличившегося числа бактерий. При этом возможна гибель части популяции (альтруизм) с сохранением персистеров и переходом к стационарной фазе.

Изложенные механизмы делают понятными многие феномены эволюции инфекционного процесса. Среди них – увеличение доли атипичных, затяжных и хронических форм инфекционных болезней, более частое развитие микст-инфекций, суперинфицирование, продолжительная персистенция возбудителя, актуализация условно-патогенной флоры, увеличение частоты микозов и т.д.

В целом, очевидным становится факт возрастания роли инфекции в различных областях клинической медицины. Нет практически ни одной клинической специальности, где в той или иной форме не возникали бы вопросы, связанные с инфекционной патологией.

Например, в хирургии особую актуальность приобрела проблема хирургических и внутрибольничных инфекций. В гастроэнтерологии установлена этиопатогенетическая роль *H. pylori* в развитии гастритов и язвенной болезни. При хроническом панкреатите, как доказано учёными Военно-медицинской академии (Гриневич В.Б. и соавт., 2011), выраженность и характер воспалительного процесса в поджелудочной железе напрямую зависит от баланса про- и противовоспалительных цитокинов, нарушение соотношения которых в рамках хронического системного воспаления связано



Проблема инфекции

с повышением концентрации патогенных и условно-патогенных микроорганизмов в содержимом кишечника на фоне повышенной его проницаемости. Отсюда – важнейшим направлением лечения этого заболевания является восстановление микробно-тканевого комплекса кишечника и уменьшение выраженности системной воспалительной реакции.

В других клинических специальностях также велика роль инфекции. В кардиологии не вызывает сомнений влияние кардиотропных энтеровирусов на развитие патологии сердца. В онкологии уже сейчас доказано, что этиологическими факторами более чем 80% злокачественных новообразований являются инфекционные агенты (папилломавирус, вирусы герпетической группы, гепатитов В и С, лимфотропные вирусы LVI, II и др.). Фтизиопульмонология вообще занимается преимущественно инфекционной патологией (туберкулёз, пневмонии, бронхиты и т.п.). В акушерстве и гинекологии, урологии остро стоит проблема инфекций, передающихся половым путём, а также болезней TORCH-комплекса. Среди неврологических заболеваний значительная их часть также имеет инфекционную природу – нейроинфекции.

Если рассматривать собственно инфекционные болезни, то закономерными являются вопросы, связанные с возможностями их предотвращения. Одним из наиболее эффективных путей профилактики является иммунизация. Следует подчеркнуть, что программы вакцинопрофилактики – это действительно стратегические инвестиционные программы, рассчитанные на десятилетия и требующие для своей реализации серьёзных финансовых вложений.

Уже сейчас в России вакцинопрофилактика, безусловно, даёт свои результаты. Существенно снизилась заболеваемость основными детскими инфекциями (табл. 2). Впечатляющим является снижение числа заболеваний дифтерией, корью, паротитом, гепатитом В. Всё это свидетельствует

Таблица 2

**Заболеваемость основными детскими инфекциями в России в 2009 г.
на фоне программ иммунизации (Окунева М.А., 2010 г.)**

Инфекционные заболевания	Довакцинальный период в среднем в год	2009 г.	
		абс.	на 100 тыс. населения
Дифтерия	148 000	14	0,01
Корь	1 250 552	101	0,07
Коклюш	425 350	4066	2,86
Паротит	757 964	926	0,65
Краснуха	570 000	1615	1,14
Паралитический полиомиелит	Не регистрируется с 1997 г.		
Острый гепатит В (до 14 лет)		54	0,26

о том, что вакцинопрофилактика – один из важнейших элементов управления здоровьем населения (контроль эпидемий, снижение циркуляции возбудителя вплоть до его элиминации, предупреждение смертности, профилактика соматической патологии, где инфекция является триггером (аутоиммунные, инфекционно-аллергические заболевания и др.), а также – онкологических заболеваний: первичный рак печени, орофарингеальные, аногенитальные и другие злокачественные новообразования). Однако было бы неправильно не остановиться на проблемах вакцинопрофилактики. Среди них: отсутствие эффективных вакцин против ВИЧ, гепатита С, малярии, туберкулёза и некоторых других инфекций; феномен замещения вакцинных штаммов невакцинными (пневмококк, нетипируемая гемофильная палочка и др.); накопление в популяции лиц с генетическими дефектами и отклонениями в состоянии здоровья, при которых обычная вакцинация может быть недостаточно эффективна (иммунодефицитные состояния, онкологические заболевания и др.); рост стоимости вакцинопрофилактики в связи с появлением современных вакцин. Особенно следует отметить имеющиеся в обществе и активно подогреваемые в корыстных целях антипрививочные настроения и движения.

В то же время перспективы вакцинопрофилактики как никогда велики. Прежде всего, это разработка, во-первых, новых профилактических моно- и комбинированных вакцин (малярия, лихорадка Денге, стрептококковые инфекции, опасные геморрагические лихорадки и др.), в том числе против соматических и онкологических заболеваний с инфекционным генезом (хеликобактерная, цитомегаловирусная, герпетическая инфекция и др.); во-вторых, – лечебных вакцин, стимулирующих клеточное звено иммунитета (онкологические заболевания); в-третьих, – новых технологий получения вакцинных антигенов (рекомбинантные, растительные, синтетические и др.); в-четвёртых, – новых адъювантных систем (микросферы, цитокины и др.); в-пятых, – новых методов введения (энтерально, аэрозольно, аппликационно) и повышения безопасности вакцин. Последнее требует активной интеграции в международные системы оценки безопасности вакцин (в том числе переход на учёт нежелательных явлений поствакцинального периода).

Актуальным является совершенствование календарей прививок: от календаря для детей и по эпидемическим показаниям к календарям для подростков, взрослых, групп профессионального риска, особых групп по состоянию здоровья и т.п. Организация вакцинопрофилактики в России также нуждается в совершенствовании: внедрение разработанной в НИИДИ ФМБА России автоматизированной системы управления иммунизацией от лечебно-профилактического учреждения до региона, края, страны; повышение профессионального уровня медицинских кадров по вакцинопрофилактике (внедрение соответствующих образовательных стандартов); и, наконец, формирование отношения к вакцинации у населения как к важной составной части здорового образа жизни.

Очевидно, что реализация всего вышеизложенного невозможна без адекватной лабораторной диагностики инфекций. Этиологическая диагностика инфекционных болезней основана на двух основных подходах: детекции в организме человека живых возбудителей или их компонентов (белков, полисахаридов, нуклеиновых кислот и др.) и выявлении иммунного ответа как свидетельства инфекционного процесса. К сожалению, на ранних стадиях этого процесса иммунный ответ выявить практически невозможно, а детекция живых возбудителей, особенно вирусов, требует значительных временных затрат, что связано с естественной скоростью роста микроорганизма.

Достижения генетики, молекулярной биологии, развитие метагеномных и протеомных технологий открывает перспективы принципиального изменения качества этиологической диагностики инфекций.

По состоянию на ноябрь 2012 г. в таксономической базе данных Американского национального центра биотехнологической информации (NCBI) представлено 17 600 относительно хорошо охарактеризованных и систематизированных бактерий (ещё около 150 000 бактерий в базе ждут своей аннотации). В ходе реализации международного проекта «Микробиом человека» (с 2007 г.) в различных локусах организма человека обнаружено почти 10 000 видов бактерий, из них только около 500 достаточно изучены и их удаётся культивировать. Интересно, что функционирующих генов микробиома описано около 8 млн, что в 360 раз больше количества генов самого человека. В Российской Федерации также активно проводятся такие исследования, в частности «Российский метагеномный проект», в котором принимает участие и Военно-медицинская академия.



Н т гб
 О х ийилп-цйнй жглпк н жейчюь
 Нптлпгтлйк дптфбстуг жоь к н жейлп-
 тупн бупмдй жглык фйгжстйужу
 О дптсп оужпмпдй
 бо у-Р у св с
 Г оо -н е отлб блбе н
 н/ /Н/ с гб
 Г т в ст
 отуйуфу цйнй жглпк вйпмпдй
 й х ффебн жоубмэопк н жейчюь С О
 Нжз ефбспеоь к упрпдрбх й жглык чжоус С О
 сбто ст
 О Нжейчйотлйц рспвмжн тжжсб С НО
 бсбу г
 бсбупгтлйк дптфбстуг жоь к н жейчйотлйк
 фйгжстйужу йн Г Сбифн пгтлпдп
 бйбо
 бйботлйк дптфбстуг жоь к н жейчйотлйк
 фйгжстйужу
 С ту г-об- о
 Сптупгтлйк дптфбстуг жоь к н жейчйотлйк
 фйгжстйужу

Российский метагеномный проект

Практически наиболее реальным направлением совершенствования этиологической диагностики следует считать развитие амплификационных методов детекции нуклеиновых кислот бактерий. При этом возможны различные стратегии применения ДНК-технологий:

1. Патоген-специфические тесты для выявления отдельных бактерий.
2. Мультиплексные тесты с одновременной детекцией нескольких патогенов.
3. Тесты широкого спектра для выявления всех потенциальных возбудителей полиэтиологических процессов (например, сепсиса).

Новые возможности в этиологической диагностике открывает также внедрение технологий, основанных на масс-спектрометрии (Tanaka K., Нобелевская премия, 2002). Получение белковых спектров (профилей) бактерий с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии позволяет идентифицировать чистые культуры бактерий в течение 5–7 мин, тогда как при традиционных методах время анализа в среднем составляет 18 ч. Применение ESI-TOF масс-спектрометрии в комбинации с ПЦР даёт возможность в течение 4–6 ч выявлять непосредственно в клиническом материале практически все известные бактерии, грибы и вирусы.

Точная и своевременная этиологическая диагностика предполагает адекватную и целенаправленную этиопатогенетическую терапию. К сожалению, при определении такой терапии клиницисты сталкиваются с целым рядом проблем. Среди них: расширение спектра этиопатогенов (условно-патогенная флора, вирусно-бактериальные ассоциации, микст- и ко-инфекции и др.); увеличение числа устойчивых штаммов (нерациональная антибактериальная терапия, самолечение больных, внутривидовые мутации микроорганизмов и др.); появление новых данных об изменении фармакодинамики в зависимости от возраста, сопутствующих заболеваний, осложнений, локализации поражения и др.; возрастание количества осложнений и побочных эффектов (аллергические реакции, токсические воздействия, агранулоцитоз, псевдомембранозный колит и др.); повышение стоимости лечения.

Оптимизация этиопатогенетической терапии требует поиска рациональных путей введения лечебных препаратов в каждом конкретном случае (внутрь, внутривенно, внутриартериально, внутримышечно, интратекально, трансумбиликально и др.). Например, при амёбных абсцессах печени высокоэффективным оказалось непосредственное введение амебицидных средств через постоянные дренажи в полость абсцесса под контролем УЗИ (К.С. Иванов, В.Ф. Самойлов, А.И. Билык, А.И. Горелов). Эта методика, разработанная военными медиками в период войны в Афганистане, спасла много жизней наших солдат, позволив отказаться от весьма травматичных полостных оперативных вмешательств, нередко заканчивавшихся гибелью больного.

Важным вопросом является сочетание антибактериальных препаратов с патогенетическими, поскольку подобные комбинации могут способ-

ствовать развитию как положительных, так и отрицательных эффектов. Так, в Военно-медицинской академии профессором К.С. Ивановым было доказано, что при менингококковом менингите лазикс, эуфиллин, кофеин и некоторые другие средства существенно увеличивают проникновение бензилпенициллина через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Напротив, применение глюкокортикоидов (особенно длительное) значительно ухудшает проникновение пенициллина через ГЭБ. Известны и другие варианты взаимодействия антибактериальных препаратов и прочих лекарственных средств.

В последние годы существенно расширились возможности использования различных методов эфферентной терапии инфекционных больных. Следует подчеркнуть, что это направление зародилось в Военно-медицинской академии ещё в начале XX в. В 1913 г. первый в мире экспериментальный плазмаферез был проведён в стенах клиники инфекционных болезней профессором В.А. Юревичем и старшим ассистентом Н.К. Розенбергом. К настоящему времени профессорами ВМедА К.Я. Гуревичем, А.К. Шведовым, А.Н. Бельских достаточно полно отработаны показания, методы выбора и критерии эффективности сорбционной терапии у инфекционных больных (см. «Руководство по инфекционным болезням» под нашей редакцией).

Ещё одним новым направлением инфектология обязана профессорам ВМедА – это интернозологический подход с выделением клиникопатогенетических синдромов критических состояний, оценкой факторов риска их развития и назначением превентивной терапии в условиях интенсивного наблюдения за инфекционным больным (К.С. Иванов, Т.М. Зубик, Ю.И. Ляшенко, В.М. Волжанин).

Наконец, впервые в ВМедА зародилась концепция реабилитации инфекционных больных, а её принципы и методы были достаточно полно разработаны и внедрены в военно-медицинских учреждениях (В.С. Матковский, Ю.В. Лобзин, В.М. Волжанин).

И в настоящее время кафедра инфекционных болезней ВМедА занимает лидирующее положение по ряду научных направлений. Прежде всего – это современная инфекционная гепатология, где сотрудники кафедры добились не только российского, но и европейского уровня признания (К.В. Жданов, Д.А. Гусев).

Распространение резистентности возбудителей вызывает необходимость поиска альтернативных подходов к лечению инфекций. Перспективным направлением может быть создание лекарств, подавляющих вирулентность бактерий, но не оказывающих влияния на их жизнеспособность. Возможно, что вероятность развития резистентности к таким препаратам будет ниже, чем к традиционным антибактериальным средствам. В этой связи одной из идей является воздействие на систему «quorum sensing». Уже имеются положительные результаты экспериментальных работ. Так, синтетические аналоги циклических тиолактон-пептидов, выполняющих функцию сигнальных молекул в системах «quorum sensing» стафилококков, существенно снижали

тяжесть поражения на модели абсцессов у мышей. Ингибция контролируемых системами «quorum sensing» глобальных регуляторов вирулентности стафилококков (Agt и Sar) оказывала защитный эффект при экспериментальном эндокардите. При выключении активатора транскрипции в системе «quorum sensing» синегнойная палочка утрачивала способность вызывать летальную пневмонию у мышей.

Из других подходов следует отметить попытки создания препаратов на основе эндолизинов бактериофагов, ингибиторов сортаз-ферментов, участвующих в сборке ворсинок – бактериальных органелл, ответственных за развитие начальной стадии инфекционного процесса – адгезии. Продолжаются исследования дефензинов – белков животного происхождения, обладающих антибактериальной активностью.

Перспективной представляется блокада экспрессии генов вирулентности с помощью синтетических антисенс-олигонуклеотидов, специфически связывающихся с иРНК, кодирующей факторы вирулентности (происходит блокирование считывания информации с ДНК). Способностью «выключать» отдельные гены обладают также малые интерферирующие РНК (siRNA); показана их способность ингибировать продукцию коагулазы золотистого стафилококка.

Существуют реальные предпосылки для ингибции эффлюкса антибиотика из бактерии путём создания комбинированных лекарственных средств (препарат + ингибитор). С этой целью создан европейский консорциум по разработке средств, преодолевающих резистентность, связанную с эффлюксом.

К перспективным можно отнести создание ингибиторов LpxC – фермента, катализирующего биосинтез липида А бактерий. Во внеклеточных, цельноклеточных системах, а также генетическими методами показана возможность подавления активности фермента.

Начаты теоретические и экспериментальные работы по созданию нового класса антибиотиков – платенсимицинов (субстрат выделен из *Streptomyces platensis*). Их действие может быть основано на селективной FabF-ингибции, т. е. избирательном угнетении бактериальной синтазы жирных кислот II типа. Произведён биохимический, мишень-опосредованный и цельноклеточный скрининг 250 тыс. экстрактов.

Не забыты также работы по ингибции фермента пептид-деформилазы (PDF), который был открыт ещё в 1966 г. Валидация его как мишени произошла в начале 1990-х гг., а к 2000 г. проведено конструирование ингибиторов (на основе естественного продукта – актинонина, описанного в 1962 г.). Препарат создаётся для применения при грам-положительных инфекциях дыхательных путей. Однако до сегодняшнего дня начало клинических испытаний не определено.

Следует, по-видимому, согласиться с мнением академиков В.П. Сергиева и М.А. Пальцева (2008) о том, что создание принципиально новых препаратов на основе расшифровки действия сигнальных молекул-автоиндукторов позволит модулировать продукцию факторов патогенности, что, в свою

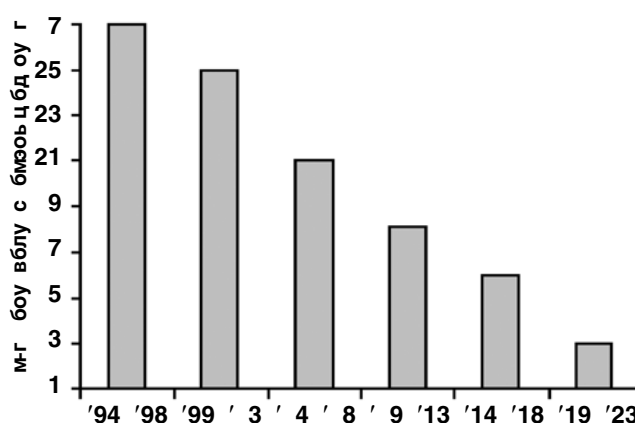
очередь, может оказаться одним из приоритетных направлений в борьбе с резистентностью микроорганизмов.

Возникает вопрос, как и где искать новые соединения с антибактериальной и модулирующей активностью. И здесь отчётливо вырисовывается парадокс низкой эффективности инновации. Дело в том, что подавляющее большинство препаратов получено в результате эмпирического скрининга. При этом многомиллиардные (в долларах) затраты мирового сообщества на программы высокопроизводительного мишень-направленного скрининга в 1990–2008 гг. практически не дали результатов. Скрининг природных и низкомолекулярных синтетических соединений также малоэффективен (от 0,001 до 0,03%). Лишь при скрининге собственно микробных дериватов этот процент выхода в виде готовых лекарств повышается до 0,6% (Berdy J.A., 2012). Всё это привело к замедлению темпов разработки новых антибактериальных препаратов. Причины тому не только фундаментальные (быстрое формирование и распространение резистентности, а также сложности разработки препаратов с принципиально новыми механизмами действия), но и экономические (относительная ограниченность и недостаточная прогнозируемость рынка таких лекарств и высокая стоимость клинических испытаний).

В этой связи недостаточно убедительно выглядят наши амбиции и заявления о наличии инновационных и перспективных антибиотиков. Имеются в виду новые классы (оксазолидиноны – линезолид; липопептиды – даптомицин), а также производные миноциклина (тигекцилин) и новые цефалоспорины (цефтобипрол и цефтаролин) (Белобородов В.Б., 2012).

На самом деле весьма печально выглядит динамика внедрения новых антибиотиков. К настоящему времени, в сравнении с началом 1980-х гг. количество новых антибиотиков, внедряемых за 5 лет, снизилось в 8 раз. В этой связи весьма показателен опыт поиска новых антибиотиков в компании GlaxoSmithKline. Продолжавшийся в течение 6 лет с применением высокопроизводительных методов скрининг новых активных веществ среди более 500 000 соединений закончился полным разочарованием и закрытием этого направления.

Вся история открытия новых молекул с момента появления первых антибактериальных препаратов до настоящего времени свидетельствует о серьёзном кризисе, начавшемся в конце 1980-х – начале 1990-х гг. и, к сожалению, продолжающемся в настоящее время. Наибольшее беспокойство вызывает практически полное



IDSA Policy Paper. CID. 2012

**Динамика внедрения
новых антибиотиков (регистрация Food
and Drug Administration, USA)**

отсутствие новых препаратов, активных в отношении грам-отрицательных бактерий. Появление среди этой группы бактерий изолятов, устойчивых ко всем клинически доступным антибиотикам, угрожает возвратом в доантибиотическую эру.

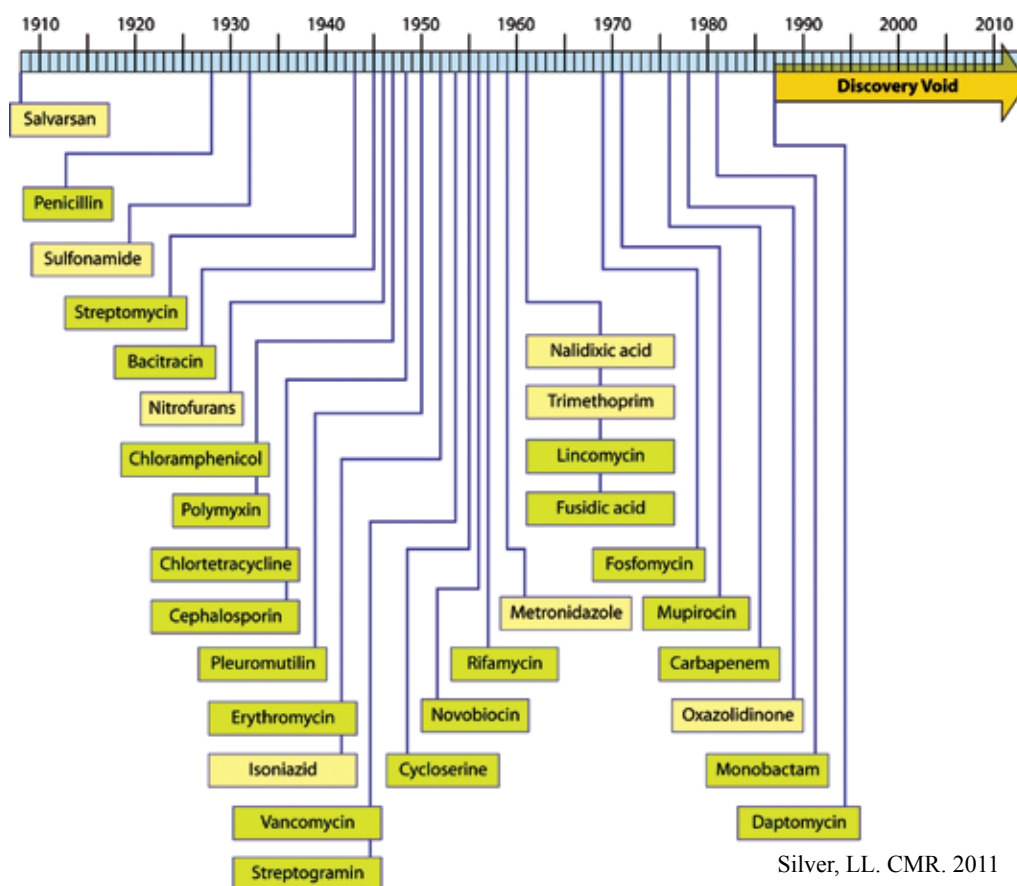
Эта угроза давно осознана мировым сообществом, глобальная стратегия по сдерживанию резистентности была предложена ВОЗ ещё в 2001 г. Но лишь в 2009 г. руководством стран Северной Америки и Европейского союза выдвинута инициатива создания трансатлантической группы по противодействию антибактериальной резистентности: TATFAR – Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance. Она предусматривает появление 10 новых антибактериальных препаратов до 2020 г. Однако лишь в 2011 г. TATFAR выработала предложения по сотрудничеству и финансированию работ. Поэтому в реализации достижения поставленной цели возникают большие сомнения.

Кроме того, несмотря на поразительные достижения фундаментальных наук (расшифрованы геномы человека и большинства патогенных бактерий, изучен патогенез актуальных инфекций), скорость снижения бремени инфекционных болезней в последние годы в развитых странах существенно замедлилась. Так, даже на фоне адекватной антибактериальной терапии при тяжёлой пневмококковой пневмонии летальность остаётся на уровне 20%. Ни один из 40 испытанных за последние десятилетия препаратов не проявил эффективности при сепсисе и т.д. Есть все основания предполагать, что увеличение разрыва между достижениями фундаментальных дисциплин и их внедрением в практику во многом связано с использованием устаревших подходов при разработке средств профилактики и лечения инфекционных болезней. По-видимому, реализация таких подходов, основанных на стратегии минимизации объяснений возможных свойств биологической системы, когда последняя рассматривается как не более чем сумма её составляющих, достигла пределов своей эффективности. Новые подходы требуют рассматривать сложные биосистемы как нечто большее, чем просто сумма её частей, а также учитывать новые (эмерджентные) свойства целостной системы, не присущие подсистемам или её компонентам.

Высокопроизводительный скрининг в поиске новых антибиотиков (Chopra, I. JAC. 2012)

1995–2001 GlaxoSmithKline

- Реализовано 67 программ высокопроизводительного скрининга химических библиотек в отношении потенциальных мишеней
- Изучено более 500 000 соединений
- Обнаружены соединения, активные в отношении 5 потенциальных мишеней
- Ни одно не достигло стадии клинических испытаний
- Поиски новых антибиотиков на GlaxoSmithKline прекращены



Время открытия новых молекул

К сожалению, растущая специализация и разобщённость исследователей вызывают дополнительные сложности в практической реализации результатов. Именно поэтому актуальна и требует своего решения проблема трансляции достижений фундаментальных наук в практическую медицину, в том числе и путём постепенного перехода к её персонификации.

В заключение хочется вспомнить слова нобелевского лауреата Джошуа Ледерберга (J. Lederberg), предостерегающие нас от легкомысленного отношения к инфекционным болезням: «Для инфекций не существует национальных границ, и мы дорого заплатим, если будем игнорировать тление инфекции повсюду. Инфекции – реальная угроза населению в любой точке мира; препятствие на пути социального и экономического развития. <...> В борьбе между людьми и патогенными микроорганизмами неуспешная бдительность – цена выживания. К сожалению, пока микроорганизмы опережают нас в этой борьбе. Эволюция возбудителей представляется как механизм их выживания и устойчивого существования».

Будем работать и надеяться, что человеческий разум сможет достойно противостоять агрессии патогенов.

Хотя великий Нильс Бор сказал: «Трудно что-либо предвидеть, а уж особенно будущее».

Спасибо за внимание!