

ОПЫТ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ СИНДРОМА ИНТОКСИКАЦИИ В ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ

С.Г. Пак, О.Ф. Белая, В.А. Малов, Е.В. Волчкова, А.А. Еровиченков
Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва

Experience and prospects of studying of a intoxication syndrome in an infectious pathology

S.G. Pak, O.F. Belaya, V.A. Malov, E.V. Voltchkova, A.A. Erovitchenkov
MMA by I.M. Setchenov, Moscow

Резюме. На основе единства механизмов инициации каскада патологических изменений представлен системный взгляд на развитие синдрома интоксикации при воздействии ключевых факторов патогенности возбудителей в виде сложного каскада патофизиологических, биохимических, структурно-функциональных и других форм реагирования биологической системы.

Ключевые слова: синдром интоксикации, инфекционные болезни, цитокины.

Abstract. On the basis of unity of initiation mechanisms of pathological changes in the organism is presented a system view at development of intoxication syndrome as an influence of key pathogenic factors of agents and as a complex cascade of pathophysiological, biochemical, structural, functional and others reactions of biological system.

Key words: Intoxication Syndrome, Infection Diseases, Cytokines.

Инфекционные болезни (ИБ), подобно любой другой клинической дисциплине, находятся в состоянии перманентного развития. Помимо частных вопросов, посвящённых изучению отдельных нозологических форм, разработке новых направлений в диагностике, лечении и профилактике, важным научным направлением продолжает оставаться изучение общих закономерностей в развитии инфекционных заболеваний. В частности, одним из наиболее распространённых общеклинических проявлений инфекционных заболеваний является синдром интоксикации (СИ). Ключевое значение СИ для клиники инфекционных болезней определяется не только универсальностью его клинической манифестации, но и тем, что определение тяжести течения инфекционных заболеваний мы обязательно проводим с учётом выраженности СИ.

С позиций исторического опыта, огромное значение в осмыслении и понимании характера инфекционного процесса имели общепатологические теории, гениальное значение которых состояло в попытках объяснения патологических реакций с точки зрения регуляторных процессов макроорганизма. С. Bernard (1813–1878), проводя свои исследования в области физиологии, одним из первых высказал идею и предпринял попытку обоснования 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 теорию гомеостаза. Н. Selye (1907–1982) в 30–40-х годах XX столетия разработал теория «общего адаптационного синдрома», согласно которой организм стереотипно реагирует на действие различных стресс-факторов внешней среды. Универсальность проявлений ответных реакций организма объяснялась стереотипностью реагирования симпатико-адреналовой системы, которая, по его мнению, является основным механизмом поддержания гомеостаза. Данная теория очень удачно объясняла определенную схожесть клинических проявлений начального периода у большинства инфекционных заболеваний, в силу чего оказалась востребованной, в частности, инфекционистами в качестве базовой теории при изучении и теоретическом обосновании патогенеза инфекционных заболеваний.

Ещё одной важной общепатологической теорией, способствующей современному пониманию общих закономерностей развития инфекционного процесса, явилась теория «острофазной реакции». Хотя сам термин «острая фаза» впервые был использован О.Т. Avery в 1941 г. для обозначения изменений в сыворотке 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, прежде всего, возбудителей инфекционных болезней. Важность этой теории для клиники инфекционных болезней состояла в том, что она изучала не только сами белки острой фазы, но и регуляторные механизмы, определяющие эти изменения.

Большое влияние на понимание механизмов развития инфекционных болезней оказали исследования И.П. Павлова (1849 – 1936) 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» [1].

Таким образом, с позиций общепатологических концепций, СИ следует рассматривать как частное проявление общего адаптационного синдрома, представляющего собой сложный каскад патофизиологических, биохимических, структурно-функциональных и прочих проявлений реагирования биологической системы на возбудитель (модель «паразит – хозяин»).

Одним из первых претендентов на роль пускового фактора развития СИ при инфекционных заболеваниях стал структурный компонент внешней мембраны грамотрицательных бактерий – липополисахарид (ЛПС), впервые описанный R. Pfeiffer (1858 – 1945) под названием «эндотоксин» (ЭНДО) в конце XIX столетия [2]. Как это ни покажется удивительным, но продукт микробного происхождения, описанный свыше 100 лет назад, продолжает оставаться в фокусе научных исследований вплоть до настоящего времени. Столь длительный и неослабевающий интерес исследователей и врачей к ЭНДО феноменален и объясняется не только удивительными свойствами самой молекулы ЛПС, но и той ролью, которую она играет в патогенезе инфекционных заболеваний.

Бактериальные ЛПС проявляют исключительно высокую биологическую активность, позволяющую в модельных исследованиях на лабораторных животных воспроизводить все важнейшие патофизиологические и патоморфологические проявления интоксикации, что и обеспечило устойчивость взгляда на бактериальные ЭНДО как на ведущий фактор патогенности, обеспечивающий развитие у больных инфекционными заболеваниями синдрома интоксикации.

В последние годы были достигнуты большие успехи в понимании взаимодействия в системе «паразит – хозяин»: от механизмов распознавания микроорганизмов *in vivo* и инициации сигнальных

путей активации клеток до развития локальных и системных проявлений общебиологических реакций организма, клиническим эквивалентом которых служит СИ. Опосредованное действие ЛПС (через клетки-мишени) приводит к изменению метаболической и функциональной активности клеток, органов и систем: выбросу цитокинов, хемокинов, хемоаттрактантов, изменению функциональной активности клеток (макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, дендритных клеток, клеток печени и др.), регуляции апоптоза, воздействию на сердечно-сосудистую, эндокринную и нервную системы, гемостаза и др. [3, 4].

Одним из самых крупных достижений последнего времени явилась расшифровка самых начальных механизмов, запускающих весь каскад сложных скоординированных реакций макроорганизма в ответ на микробную инвазию. Это механизм распознавания микроорганизмов, так как любая биологическая система способна реагировать на раздражитель только после того, как он будет распознан.

Еще совсем недавно достаточно распространенным мнением было то, что ЭНДО, в отличие от белковых бактериальных токсинов, обладают неспецифичностью действия, что основывалось на факте широкого реагирования (активации) различных гуморально-клеточных систем под действием ЛПС. На сегодняшний день стало понятным, что это мнение ошибочно.

Макроорганизм реагирует на микробную инвазию сигнальными системами только тогда, когда во внутренних средах организма появляются специфические молекулы микробного происхождения, сигнализирующие о наличии факта инвазии. Данные продукты микробного происхождения в современной литературе получили название «pathogen-associated molecular patterns» (РАМР). Они являются своеобразными «штрих-кодами», считывание которых сигнальными системами макроорганизма распознает микробную инвазию. Присутствие РАМР во внутренних средах макроорганизма сигнализирует не только о микробной инвазии, но и также может обеспечить ценную информацию относительно вида самого патогенного микроба.

Основными требованиями к РАМР как индивидуальному «штрих-коду» микробов должно быть: а) уникальность строения, исключающая обнаружение сходных структур в макроорганизме; б) минимальная структурная 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 и эволюции они могут быть утеряны; г) они должны быть доступны для взаимодействия с рецепторными комплексами макроорганизма, формирующими сигнальную систему.

Указанным требованиям к РАМР идеально отвечают бактериальные ЛПС, поскольку они: 1) присущи всем без исключения грамотрицательным бактериям; 2) сходные структуры в макроорганизме отсутствуют; 3) структура глубоких (ядерных) полисахаридов очень консервативна; 4) как компонент внешней мембраны они имеют исключительное значение для жизнедеятельности микробной клетки; 5) их поверхностная локализация идеальна для распознавания гуморальными и клеточными сигнальными системами макроорганизма; 6) они являются мощнейшим естественным природным индуктором воспалительной реакции.

На сегодняшний день именно этот микробный биополимер оказался наиболее хорошо изученным, в силу чего его значение в развитии инфекционных заболеваний и, в частности, СИ не вызывает никаких сомнений. Более того, результаты исследований по проблеме клинко-патогенетического значения ЛПС могут служить моделью для исследований других микробных РАМРs.

Важным прорывом в понимании молекулярных механизмов действия бактериальных ЛПС явилось открытие ключевой роли Toll-like рецепторов (TLR) в активации клеток, расшифровка принципиальных механизмов внутриклеточной передачи сигналов и

установление значения корцепторных взаимодействий [5, 6]. Семейство Toll-like рецепторов было идентифицировано относительно недавно и его изучение активно продолжается. У людей их идентифицировано 10 типов, и только специфичность двух из них пока остается не установленной (TLR8 и TLR10). Семейство рецепторов TLR непосредственно вовлечено в распознавание различных микробных компонентов. Их лигандная спецификация к определенным продуктам микробного происхождения приведена на рисунке 1. Особенностью функционирования рецепторов семейства TLR состоит в том, что, независимо от природы инфекционного возбудителя и типа рецептора, сигнальный путь, в конечном итоге, сходится в единой точке гена, осуществляющего инициирование некоторых общих и наиболее важных механизмов защиты макроорганизма на различные микробные индукторы (рис. 2). Данный рецепторный комплекс осуществляет регуляцию генов, продукты которых, играют важную роль в синтезе про- и противовоспалительных цитокинов (в частности, TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12 и др.) и, тем самым, в регуляции воспаления. Практически все основные и вспомогательные клетки, участвующие в развитии воспалительной реакции, экспрессируют различные типы ТЛ-рецепторов [7].

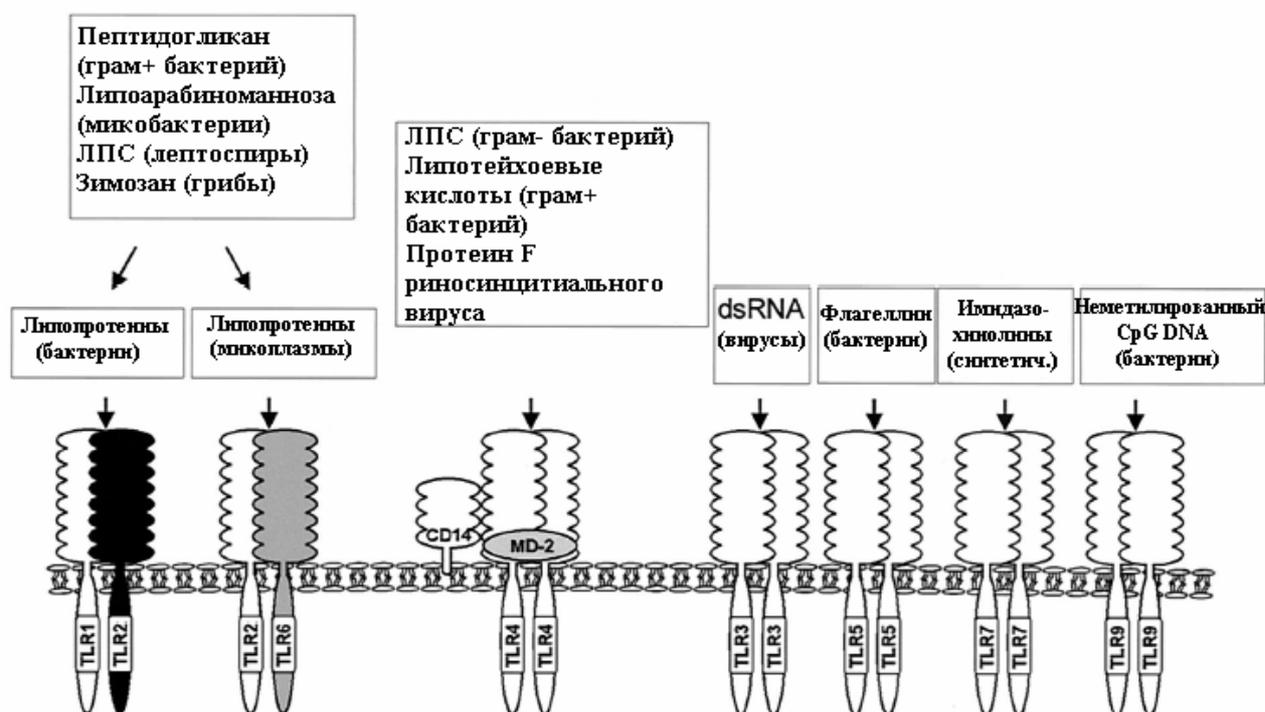


Рис. 1. Лигандная спецификация Toll-like рецепторов (TLR) (по S. Janssens и R. Beyaert, 2003).

TLR1 и TLR6 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

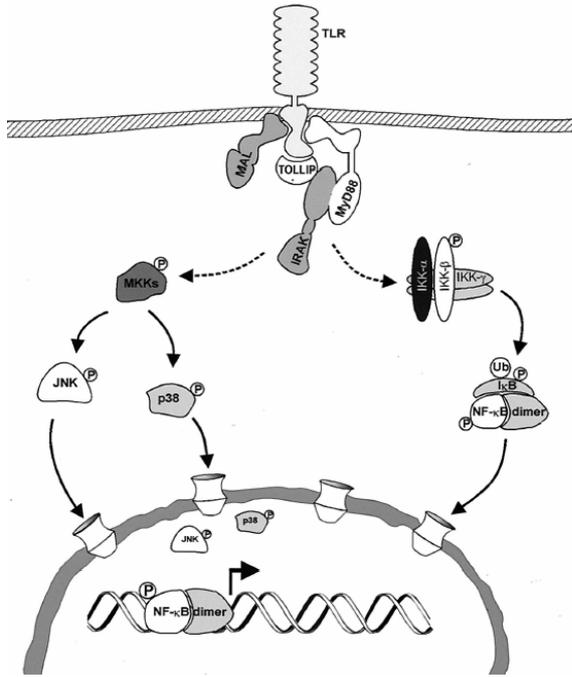


Рис. 2. Принципиальная схема TLR сигнального каскада (по S. Janssens и R. Beyaert, 2003); IKK – IκB киназный комплекс; IRAK – IL-1 рецептор-ассоциированная киназа; JNK – c-Jun N-терминальная киназа; MKK – митоген-активированная киназа; P – фосфат

При прямом воздействии на иммунокомпетентные клетки ЛПС, действуя через TLR, без антигенной презентации и клональной экспрессии, приводит к быстрой активации CD4⁺, CD8⁺, T-регуляторных (γδ T-клетки в кишечнике) и клеток памяти, а при прямом воздействии на гепатоциты приводит к изменению проницаемости ионов Ca⁺⁺ цитоплазматической мембраны, прямому цитотоксический эффекту, запуску перекисидации липидов, ингибированию цитохрома P450 [8]. Кроме того, предполагается, что сочетанное действие нескольких патоген-ассоциированных молекул (PAMPs) может изменять конечный результат действия отдельных агонистов.

Поскольку организм человека представляет собой саморегулирующуюся систему, он должен отвечать на поступающие раздражители с целью ослабления и устранения этих раздражителей. Данную функцию *in vivo* выполняет сложная многоуровневая система факторов защиты, функционирующих на основе как неиммунных, так и иммунных реакций. По своей природе факторы защиты могут быть врожденными (естественными) и приобретенными. Система факторов защиты функционирует в тесной взаимосвязи с системой распознавания микроорганизмов и регуляцией воспаления (рис. 3), благодаря чему она может препятствовать развитию инфекционного процесса на любой стадии развития, независимо от пути поступления возбудителя.

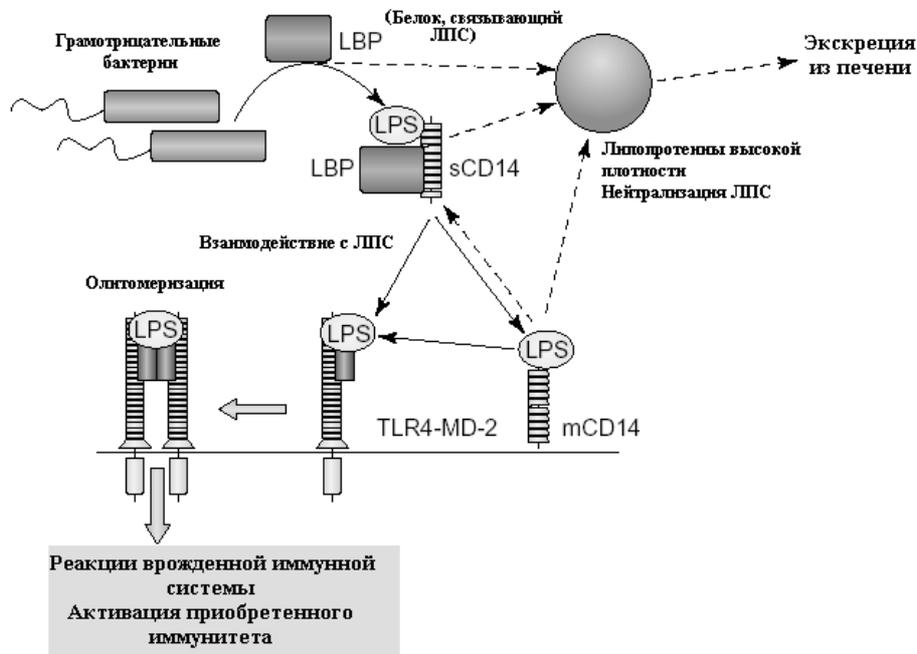


Рис. 3. Принципиальная схема процесса связывания, распознавания и клиренса ЛПС *in vivo* (по K. Miyake, 2004). Связывание ЛПС с белком, связывающим ЛПС (LBP), и растворимым CD14 (sCD14). Образующийся комплекс доставляется к мембраносвязанному CD14 (mCD14) для активации сигнального пути. ЛПС в сыворотке крови может связываться и нейтрализоваться липопротеинами высокой плотности. ЛПС, связанный с мембранным CD14, транспортируется к Toll-like рецептору (TLR 4 – MD-2) с последующей олигомеризацией и запуском сигнального пути для активации врожденного и приобретенного иммунитета

Клинически это проявляется широким диапазоном течения любого инфекционного заболевания (от носительства до тяжелых и даже молниеносных форм заболевания), в зависимости от исходного функционального состояния систем регуляции у различных больных.

Исследования последних лет позволили установить, что ЛПС является не единственным бактериальным молекулярным комплексом (РАМР), способным активизировать врожденные и приобретенные системы защиты организма. Провоспалительная активность некоторых других компонентов бактериальных клеток представлена в таблице.

Особенностью структурно-функциональной организации системы факторов защиты является то, что на ранних этапах развития инфекционного процесса защита организма преимущественно обеспечивается неспецифическими механизмами, способными к взаимодействию с широким кругом возбудителей, независимо от их природы (вирусами, бактериями, риккетсиями, простейшими и др.), тогда как на поздних этапах защита носит более направленный характер в отношении конкретного возбудителя.

Именно такой сценарий развития ответной реакции организма на микробную инвазию является жизненно необходимым, поскольку обеспечивает возможность самокупирующегося течения инфекционного заболевания. В противном случае большинство инфекционных заболеваний стали бы просто фатальными для человека. Однако в конечном итоге эффективность функционирования этих систем в значительной степени будет зависеть от стратегии возбудителя в организме хозяина (внутри-, внеклеточный паразитизм и т.д.).

В качестве ведущих факторов патогенности микроорганизмов, наряду с ЛПС и другими поверхностными структурами, традиционно рассматриваются вырабатываемые ими токсические субстанции или токсины [9]. Отличительной чертой бактериальных токсинов являются их белковая природа,

исключительно высокая фармакологическая активность (существенно превышающая активность ЛПС), высокая специфичность действия [10, 11].

Проводя научные исследования на нашей кафедре, мы исходили из системного взгляда на изучение проблем синдрома интоксикации, рассматривая изменение активности различных гуморальных регуляторных систем не только в тесной связи с функциональным состоянием органов и систем, но и в неразрывной взаимосвязи между собой [12, 13]. Новизной такого взгляда является то, что он базируется на единстве механизмов инициации каскада патологических изменений и тесном взаимодействии механизмов воспаления, коагуляции и эндотелиально-клеточной дисфункции, представляющих собой единый блок патофизиологических реакций. Расстройство регуляции взаимодействия систем свёртывания и воспаления приводит к системному микротромбообразованию, которое лежит в основе развития органной недостаточности, являющейся ведущим фактором неблагоприятного исхода заболевания [14, 15].

Наибольшее внимание нами было уделено системам гемостаза и гемодинамики, функциональное состояние которых обеспечивает адаптивное функционирование жизнеобеспечивающих систем макроорганизма. В частности, нами в клинико-экспериментальных исследованиях была установлена стадийность в изменении плазменного и клеточного звеньев гемостаза и микроциркуляции в зависимости от выраженности СИ. Наибольшая степень периваскулярных, сосудистых и внутрисосудистых нарушений в микроциркуляторном русле совпадала с повышением обмена серотонина и гистамина, активацией симпатико-адреналовой системы, состоянием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и глюкокортикоидной функцией коры надпочечников, а характер и выраженность изучаемых параметров практически не зависели от этиологического фактора и носили универсальный характер.

Провоспалительная активность некоторых компонентов бактериальных клеток

Название	Краткая характеристика провоспалительной активности
Тейхоевые и липотейхоевые кислоты	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	Содержат грамтрицательные и грамположительные бактерии, но у последних их слой значительно толще (на 50 – 100 молекул). Индуцирует высвобождение TNF- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10. Обладает синергизмом действия с ЛТК
Бактериальные ДНК	Бактериальные ДНК могут вызывать пролиферацию В-клеток, стимулировать выработку ИЛ-6 и ИЛ-10, секрецию IF γ , активацию НК-клеток и моноцитов с увеличением уровней TNF- α и ИЛ-12

На ранних стадиях развития СИ 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. Было показано, что при сальмонеллезе ЭНДО является пусковым фактором в цепи морфофункциональных реакций тромбоцитов (агрегатобразования и секреции биологически активных веществ), которые играют важную роль в развитии тромбогеморрагического синдрома. Кроме того, активация клеточного звена гемостаза совпадала по времени и выраженности с увеличением уровня тромбосана A_2 и циклических нуклеотидов в сыворотке крови.

Важное значение в сбалансированности взаимодействия коагуляции и воспаления отводится протеину С (ПС), который в активированном состоянии обладает многонаправленным действием, регулирующим как воспаление, так и коагуляцию. Было установлено, что у больных генерализованной формой менингококковой инфекции и сепсисом наиболее точным и чувствительным маркером развития ДВС-синдрома, отражающим дисбаланс в системе про- и антикоагулянтов, является именно протеин С, а исход заболевания находится в прямой зависимости от динамики изменения концентрации протеина С в плазме крови: при благоприятном исходе заболевания нормализация его уровня происходила уже к 7-му дню от начала лечения, тогда как при неблагоприятном течении оставалась постоянно низкой. Важным выводом проведенного исследования было и то, что, независимо от этиологии сепсиса, ключевые показатели гемостаза (протеин С, протеин S и антитромбин III) имеют однонаправленный характер изменений, отражая течение ДВС-синдрома, развитие и прогрессирование полиорганной недостаточности [16].

В комплексной работе, выполненной сотрудниками кафедры, у больных рожей установлено важное значение повреждающего действия β -гемолитического стрептококка группы А и его токсических субстанций на различные звенья гемостаза, эритроциты с развитием серозного или серозно-геморрагического местного воспаления на месте sensibilizированного к стрептококку участку кожи. Установлено, что у больных геморрагическими формами, по сравнению с эритематозной формой рожи, в остром периоде болезни отмечаются выраженные изменения в состоянии фибринолитической и калликреин-кининовой систем гемостаза, активация внутреннего пути свертывания крови. Выявлено прогностически важное снижение функционального состояния тромбоцитарного звена

гемостаза, повышение электрофоретической подвижности эритроцитов периферической крови, изменение морфологических форм эритроцитов в развитии тяжелых геморрагических форм рожи [17].

При изучении молекулярных механизмов развития интоксикационного синдрома в настоящее время большое внимание уделяется регуляторным цитокинам, их изучение при инфекционных болезнях находится в стадии накопления фактических данных при заболеваниях различной этиологии, тяжести течения и исхода.

При кишечных инфекциях (сальмонеллезы, ПТИ, шигеллезы) нами установлена взаимосвязь между частотой выявления и уровнями ИЛ-1, 4, 6, 10 и ФНО- α в сыворотке крови с тяжестью течения заболевания. Уровни провоспалительных цитокинов у больных кишечными инфекциями коррелировали с лейкоцитарным индексом интоксикации, с циркуляцией О-антигенов возбудителей, в качестве маркеров эндотоксина, с выявлением отдельных экзотоксинов, а также с некоторыми показателями кислотно-основного состояния крови. При грамположительных инфекциях (роже, ангинах) также установлена зависимость тяжести течения инфекционного процесса с уровнями провоспалительных цитокинов периферической крови, показана важная роль морфологического и функционального состояния нейтрофилов в развитии интоксикационного синдрома.

Большое значение в развитии инфекционного процесса отводится реактивности полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ), которые одними из первых отвечают активацией на присутствие микробных компонентов. Уже с первых дней заболевания у больных регистрируется активация функциональной активности ПМЯЛ, выраженность и длительность которой зависит от характера инфекционного процесса: более кратковременной она бывает при пищевых токсикоинфекциях и продолжительной — при шигеллезах. Одним из ранних и наиболее чувствительных тестов, свидетельствующих об активации ПМЯЛ, является повышение их окислительного потенциала, что, в свою очередь, служит иницирующим фактором активации свободно-радикального окисления липидов, выраженность которого также коррелирует с тяжестью заболевания и выраженностью СИ [8, 18]. Длительность и активность процесса пероксидации липидов в значительной степени зависит от антиоксидантного потенциала крови.

Исследования 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) [19].

Многочисленными клинико-экспериментальными исследованиями показана важная роль БОФ в развитии и регуляции инфекционного процесса. Обладая широким спектром биологической активности, БОФ участвуют в адаптационных реакциях макроорганизма, обеспечивая многие его гомеостатические функции. В проведенных нами исследованиях белков острой фазы установлено, что при циклических формах инфекционных заболеваний бактериальной этиологии уже с первых дней развития интоксикации происходит усиление синтеза и функционального потенциала БОФ, что свидетельствует о возрастании адаптационных возможностей организма. Увеличение синтеза белков острой фазы сохранялось 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 [19].

Закономерные данные были получены нами при изучении функционального состояния естественных природных антиэндотоксиновых систем организма, к числу которых относятся липопroteины высокой удельной плотности и Ре-антитела, значение которых, по нашему мнению, до сих пор остается недооцененным. Вероятно, бактериальные эндотоксины кишечного происхождения играют универсальное значение в развитии СИ при инфекционных заболеваниях как бактериальной, так и вирусной этиологии, поскольку существенные сдвиги в функциональном состоянии природных антиэндотоксиновых систем нами были выявлены и у больных острыми вирусными гепатитами.

Изучение циркуляции О-антигенов возбудителей кишечных инфекций в биосредах больных ОКИ показало, что в острый период заболевания уровни О-антигенов коррелируют с клиническими проявлениями СИ [20, 21, 22].

Организм человека находится под прессингом большого числа возбудителей, в том числе их эндотоксинов. Так, у больных с бактериологически подтвержденными ОКИ преимущественно выявляются маркеры гетерологичных возбудителей. Проведенное нами изучение антигенной (ЛПС) нагрузки со стороны патогенных возбудителей кишечных инфекций у больных вирусными гепатитами свидетельствует о том, что она обеспечивается большим числом патогенов, достаточно высока и практически приближается к значениям, выявляемым у больных с острыми кишечными инфекциями, однако, в отличие от ОКИ, регистрируется более продолжительное время. Кроме того, у пациентов с холестатическим вариантом вирусных гепатитов регистрируе-

мая антигенная нагрузка по значениям превышает аналогичные показатели, полученные у больных без холестатического варианта вирусных гепатитов. Высокие значения антигенной нагрузки снижают гуморальный иммунный ответ организма, связывание эндотоксина и количество выявляемых антиген-специфических циркулирующих иммунных комплексов [23], что способствует усилению клинических проявлений СИ, обусловленного гепатотропными вирусами.

Кроме того, нами было изучено диагностическое и прогностическое значение обнаружения маркеров белковых бактериальных токсинов в биосредах больных при ОКИ. Используя специально созданные тест-системы для реакции коагутинации на основе натуральных и рекомбинантных белков токсинов, нами в эксперименте было установлено, что большое число граммотрицательных возбудителей ОКИ (*Campylobacter*, *Vibrio*, в том числе R-формы), способны вырабатывать Шига токсин. При этом его продукция не обнаруживалась, если микроорганизм имел кислые поверхностные антигены (K-, Vi-), движущиеся в электрическом поле к аноду. Полученные результаты позволили сделать вывод, что продукция Шига токсина альтернативна продукции кислых поверхностных антигенов, которые также являются важными факторами патогенности [24].

Частота выявления маркера Шига токсина и Шига-подобного токсина (ШПТ) у больных ОКИ колеблется от 60 до 75% у взрослых и до 85% у детей [25]. В целом, при выявлении маркера Шига токсина в копрофильтратах, вне зависимости от его уровня и динамики, отмечалось более тяжелое течение ОКИ, прямая корреляция с высотой и длительностью лихорадки, гемоколитом, иммуносупрессия (отсутствие специфических антител в крови, нейтропения, лимфопения), чаще — повышенные показатели лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), а также более высокая частота О-антигенов, в том числе в виде микст. У значительного числа больных Шига токсин сохранялся в кишечнике даже в периоде клинического выздоровления, при этом у больных в составе ЦИК не определялись Шига-специфические антитела, что свидетельствовало о слабом гуморальном ответе.

Известно, что высокие уровни ШПТ являются предиктором развития гемолитико-уремического синдрома при дополнительных предрасполагающих факторах (например, дефект *Adams13*, суперинфекции и т.д.) [26]. Предполагается, что Шига токсин и/или ШПТ могут быть ключевым внешним триггером тромботической цитопенической пурпуры, имеющей показатель летальности до 20% [27].

Значительное и распространенное присутствие Шига токсина у возбудителей из числа кишечной флоры обусловлено важностью этого токсина не

только в качестве цито-, нейро- и энтеротоксина, но и его регуляторными свойствами на иммунный ответ, апоптоз и другие физиологические процессы. Эта молекула является важным сигналом как для микроба, так и для макроорганизма. В частности, как было показано нами, Т-клетки способны реагировать на ультрамалые дозы Шига токсина в скрининговом тесте миграции лейкоцитов от больных ОКИ, у здоровых доноров и вакцинированных брюшнотифозной вакциной [28].

Предварительные данные, полученные нами при изучении других токсинов, свидетельствуют о том, что у больных ОКИ маркеры токсинов *Cl. difficile* А и В, энтеротоксина А *Cl. perfringens*, холероподобного токсина выявляются достаточно часто и нередко в сочетании друг с другом [29]. Помимо диагностического значения, эти сведения о циркулирующих в организме токсинах чрезвычайно важны при изучении регуляторных (прежде всего иммунных) реакций и механизмов восстановления гомеостаза организма.

Таким образом, поскольку естественное развитие инфекционного процесса представляет собой систему многофакторного взаимодействия, планируемые в будущем исследования механизмов развития СИ должны основываться на многоуровневых исследованиях: а) факторов патогенности микроорганизмов, (особенно с токсической активностью, и не только ЛПС), в том числе, их присутствия и особенностей циркуляции в биологических средах организма больного; б) патогенетического значения факторов вирулентности микроорганизмов в организме человека в диапазоне от молекулярного до клеточного и системного уровней; в) антиинфекционных факторов защиты — антибактериальных и антитоксических, в том числе — иммунологических; г) регуляторных механизмов развития СИ, способствующих поддержанию и/или восстановлению гомеостаза макроорганизма; д) критериев диагностики, оценки выраженности и прогноза СИ; е) изучению механизмов развития неинфекционных заболеваний как последствий СИ инфекционного заболевания.

Литература:

1. Руководство по инфекционным болезням / под ред. А.Ф. Билибина, Г.П. Руднева. — М., 1962—1967. — Кн.1—2.
2. Alexander C. Bacterial lipopolysaccharides and innate immunity / C. Alexander, E.Th. Rietschel // J. Endotoxin Res. — 2001. — V. 7. — P. 167—202.
3. Burrell R. Human responses to bacterial endotoxin / R. Burrell // Circ. Shock. — 1994. — V. 43. — P. 137—153.
4. Rietschel E. Th., Westphal O., Endotoxin: historical perspectives, in: H. Brade, S.M. Opat, S.N. Vogel, D.C. Morrison [Eds.], Endotoxin in Health and Disease, Marcel Dekker, Inc., New York, Basel, 1999. — P. 1—29.
5. Perera P.Y. et al. CD11b/CD18 acts in concert with CD14 and Toll-like receptor [TLR] 4 to elicit full lipopolysaccharide and taxol-inducible gene expression / P.Y. Perera, T.N. Mayadas, O. Takeuchi // J. Immunol. — 2001. — V.166. — P. 574—581.
6. Poltorak A. Genetic and physical mapping of the Lps locus: identification of the toll-4 receptor as a candidate gene in the critical region / A. Poltorak, I. Smirnova, X. He // Blood Cells Mol. Dis. — 1998. — V. 24. — P. 340—355.
7. Liu G. Toll-like receptors and immune regulation: their direct and indirect modulation on regulatory CD4⁺CD25⁺T cells / G. Liu, Y. Zhao // Immunology, 2007. — V.122. — P. 149—156
8. Portoles M. The induction of lipid peroxidation by E. coli lipopolysaccharide on rat hepatocytes as an important factor in the etiology of endotoxic liver damage / M. Portoles, M.J. Ainaga, R. Pagani // Biochim. Biophys. Acta. — 1993. — V. 1158. — P. 287—292.
9. Бухарин О.В. Патогенные бактерии в природных экосистемах / О.В. Бухарин, В.Ю. Литвин. — Екатеринбург, 1997.
10. Finlay B. Common themes in microbial Pathogenicity revisited. Microbiology and molecular biology reviews / B. Finlay, S. Falkow. — 1997. — Vol. 61. — № 2. — P. 136—169
11. Schmitt C.K. Bacterial toxins: friends or foes? / C.K. Schmitt, K.C. Meysick, A. O'Brien // Emerging Infectious Diseases. — 1999. — Vol. 5. — № 2. — P. 224—234.
12. Малов В.А. Медико-биологические аспекты проблемы интоксикации в инфекционной патологии / В.А. Малов, С.Г. Пак // Терапевтический архив. — 1992. — № 11. — С. 7—11.
13. Малов В.А. Эволюция взгляда на роль бактериальных липополисахаридов в патологии человека / В.А. Малов, С.Г. Пак // Вестник РАМН. — 1997. — № 8. — С. 33—38.
14. Morrison D.C. The effects of bacterial endotoxins on host mediation systems / D.C. Morrison, R.J. Ulevitch // A review. Am J Pathol. — 1978 Nov. — V. 93[2]. — P. 526—617.
15. Guidet B. Endotoxemia and bacteria in patients with septic syndrome in intensive care unit / B. Guidet, V. Barakett, T. Vassal, J.C. Petit, G. Offenstadt // Chest. — 1994. — V. 106. — P. 1194—201.
16. Пак С.Г. Клинико-патфизиологическое исследование протеина С у больных генерализованной формой менингококковой инфекции / С.Г. Пак, В.А. Малов, С.В. Грачев и соавт. // Вестник РАМН. — 2004. — № 6. — С. 8—13.
17. Еровиченков А.А. Изучение электрофоретической подвижности эритроцитов у больных различными формами рожи в динамике болезни / А.А. Еровиченков, Г.В. Садовская, С.Г. Пак и соавт. // Терапевтический архив. — 2001. — Т. 73. — № 11. — С. 73—75.
18. Горобченко А.Н. Функциональная активность полиморфно-ядерных лейкоцитов у больных шигеллезом Флекснера / А.Н. Горобченко, В.А. Малов, С.В. Грачев и соавт. // Сборник научных трудов. Инфекционная клиническая больница № 2. — Москва, 2007. — С. 47—51.
19. Волчкова Е.В. Функциональная активность антиэндоксиновых факторов при вирусных гепатитах А и В / Е.В. Волчкова, А.В. Аполлонин, Е.В. Дмитриева // Вестник РАМН. — 1995. — № 12. — С. 38—41.
20. Кулаков В.Н. Твердофазный метод иммунорадиометрического определения О-антигена бактерий брюшного тифа / В.Н. Кулаков, А.А. Еровиченков, И.В. Рубцов // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 1987. — № 8. — С. 64—67.
21. Белая Ю.А. Диагностическая ценность реакции коагуляции у больных с диарейным синдромом / Ю.А. Белая, Л.Г. Николаева, О.Ф. Белая, С.М. Быстрова // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 1989. — № 2. — С. 183—190.
22. Бударина Н.А., Белая О.Ф., Белая Ю.А. Особенности выделения О-антигена сальмонелл группы В с мочой больных

сальмонеллезом тифимуриум детей раннего возраста // Вопросы охраны материнства и детства. — 1989. — № 3. — С. 16–20.

23. Белая О.Ф. Значение эндотоксинов возбудителей кишечных инфекций в развитии холестатического варианта острых вирусных гепатитов / О.Ф. Белая, Е.В. Волчкова, С.Н. Зуевская и соавт. // Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2004. — № 1.

24. Белая Ю.А. Выявление антигена Шига-токсина в связи с другими факторами вирулентности-О- и К-антигенами энтеробактерий / Ю.А. Белая, Л.Ю. Кудрявцева, В.Г. Петрухин, О.Ф. Белая // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 1993. — № 4. — С. 13–20.

25. Белая О.Ф. Клиническое значение выявления маркера Шига токсина у больных острыми кишечными инфекционными заболеваниями / О.Ф. Белая, И.Е. Герасимова, В.А. Малов и соавт. // Кремлевская медицина. Клинический вестник. — 2004. — № 2. — С. 67–71.

26. Razzaq S. Hemolytic uremic syndrome: an emerging health risk / S. Razzaq // American Family Physician. — 2006. — Vol.74, № 6. — P. 991–996.

27. Sandler J.E. Recent advances in Thrombotic Thrombocytopenic Purpura / J.E. Sandler, J.L. Moake, Miyata N., J.N. George // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program — 2004. — P. 407–423.

28. Белая О.Ф. Интегративный тест клеточной кооперации для выявления иммунной реактивности к Шига токсину у больных острыми кишечными инфекциями / О.Ф. Белая, С.Г. Пак, А.П. Суслов, Ю.В. Юдина // Кремлевская медицина. Клинический вестник. — 2004. — № 12. — С. 44–47.

29. Гюлазян Н.М. Выявление маркеров токсинов клостридий при различных вариантах течения острых кишечных инфекций / Н.М. Гюлазян, О.Ф. Белая, Ю.Ф. Белый, С.Г. Пак // Клиническая лабораторная диагностика. — 2008. — № 3. — С. 46–49.

Контактный телефон: 8(495)3652777 С.Г. Пак.