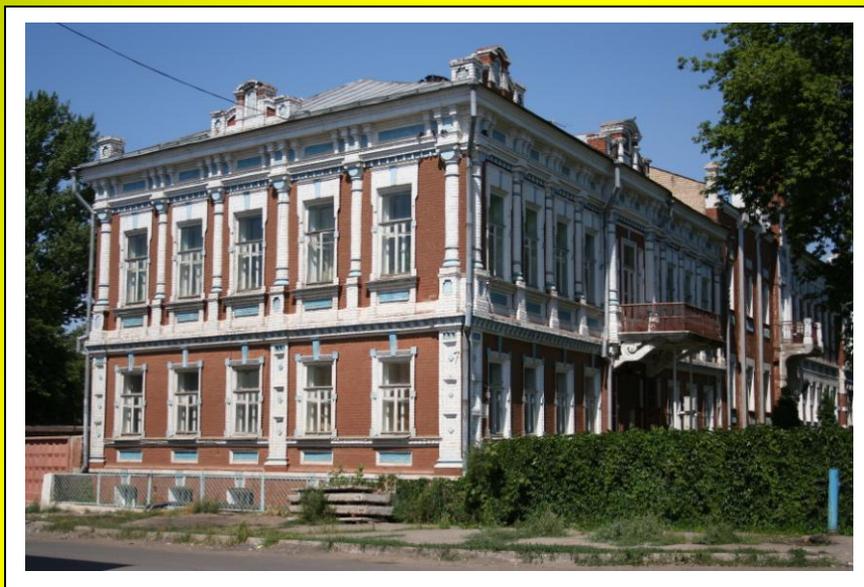


ISSN 2304-9081

Учредители:
Уральское отделение РАН
Оренбургский научный центр УрО РАН

Бюллетень
Оренбургского научного центра
УрО РАН
(электронный журнал)



2013 * № 3

On-line версия журнала на сайте
<http://www.elmag.uran.ru>

© В.А. Гриценко, Д.Л. Аминин, 2013

УДК 618.14-006.36

В.А. Гриценко¹, Д.Л. Аминин²

ЭНДОГЕННЫЕ БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ КАК ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА МЕДИЦИНЫ И ОПТИМИЗАЦИЯ ПОДХОДОВ К ИХ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ

¹ Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, Оренбург, Россия

² Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН, Владивосток, Россия

В обзоре рассмотрены этиологические, патогенетические и клинко-микробиологические аспекты проблемы эндогенных бактериальных инфекций (ЭБИ). Дана классификация факторов риска развития данной патологии. Обоснованы общие подходы к терапии и профилактике ЭБИ, учитывающие их этиологические и патогенетические особенности.

Ключевые слова: эндогенные бактериальные инфекции, патогенез, факторы риска, терапия, профилактика.

V.A. Gritsenko¹, D.L. Aminin²

ENDOGENOUS BACTERIAL INFECTIONS AS A FUNDAMENTAL PROBLEM OF MEDICINE AND OPTIMIZATION APPROACHES TO THEIR TREATMENT AND PREVENTION

¹ Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis UrB RAS, Orenburg, Russia

² Pacific Institute of Bioorganic Chemistry FEB RAS, Vladivostok, Russia

Etiologic, pathogenetic, clinical and microbiological aspects of the problem of endogenous bacterial infections (EBI) is considered in this review. Classification of risk factors of development of this pathology presents. General approaches to therapy and prevention EBI justified by reference to their etiological and pathogenetic features.

Key words: endogenous bacterial infections, pathogenesis, risk factors, treatment, prevention.

Эндогенные бактериальные инфекции (ЭБИ) из-за их широкой распространенности и нозологической вариабельности относятся к фундаментальной проблеме медицины, отличающейся выраженной медико-социальной значимостью и междисциплинарным характером [1].

Мы неоднократно обращались к рассмотрению различных аспектов данной проблемы [2-6] и в настоящем обзоре решили сконцентрировать свое внимание на обосновании общих подходов к терапии и профилактике ЭБИ. Трудность такой задачи обусловлена, прежде всего, нозологической вариабельностью ЭБИ, которую наглядно иллюстрирует таблица 1, где отражены возможные (но далеко не все) нозологические формы данной патологии.

Таблица 1. Принадлежность нозологических форм ЭБИ к определенным классам болезней (в соответствии с МКБ-10) [2]

Классы болезней	Рубрики (подрубрики)	Нозологические формы ЭБИ
I	A09	Диарея и гастроэнтерит предположительно инфекционного происхождения
	A41	Другая септицемия
	A48.3	Синдром токсического шока
III	D73.3	Абсцесс селезенки
	D76.2	Гемофагоцитарный синдром, связанный с инфекцией
IV	E06	Тиреоидит
VI	G00 (G00.8)	Менингит
	G04 (G04.2)	Бактериальный менингоэнцефалит и менингомиелит
VII	H10	Конъюнктивит
	H15	Склерит
	H16 (H16.2)	Кератит
VIII	H62 (H62.0)	Наружный отит
	H66; H67 (H67.0)	Гнойный средний отит
IX	I32.0	Перикардит
	I33 (I33.0)	Инфекционный эндокардит
	I88 (I88.0)	Неспецифический брыжеечный лимфаденит
X	J15 (J15.5)	Пневмония
	J32	Хронический синусит
	J35	Хронические болезни миндалин и аденоидов
	J86	Пиоторакс (абсцесс плевры, эмпиема)
XI	K35 (K35.0; K35.1)	Острый аппендицит (с перитонитом или перитонеальным абсцессом)
	K36	Другие формы аппендицита
	K61	Парапроктит
	K65 (K65.0)	Острый перитонит
	K75	Абсцесс печени
	K80 (K80.0; K80.3; K80.4)	Холелитиаз (с острым холециститом и/или холангитом)
	K81 (K81.0; K81.1)	Острый и хронический холецистит
	K83 (K83.0)	Холангит
	K85	Острый панкреатит

Таблица 1. (Продолжение)

Классы болезней	Рубрики (подрубрики)	Нозологические формы ЭБИ
XII	L02	Абсцесс кожи (постинъекционный)
	L03	Флегмона
XIII	M00 (M00.8)	Артриты
	M46 (M46.2; M46.3)	Воспалительные спондилопатии
	M49.2	Спондилит
	M86 (M86.0)	Острый гематогенный остеомиелит
XIV	N10	Острый тубулоинтерстициальный нефрит (пиелонефрит)
	N11 (N11.9)	Хронический тубулоинтерстициальный нефрит (пиелонефрит, пиелит)
	N20 (N20.9)	Калькулезный пиелонефрит
	N30 (N30.0; N30.1)	Острый и хронический цистит
	N41	Простатит
	N49 (N49.0)	Везикулит
	N70	Сальпингоофорит
	N71	Эндо (мио) метрит
	N73 (N73.3; N73.4)	Тазовый перитонит (пельвиоперитонит)
	XV	O23
O41.1		Инфекции амниотической полости и плодных оболочек
O75.3		Септицемия в родах
O85		Послеродовый сепсис
O86		Другие послеродовые инфекции
O91		Инфекции молочной железы (мастит)
XVI	P23 (P23.4)	Врожденная пневмония
	P36 (P36.4)	Сепсис новорожденных
	P38	Омфалит
	P39.3	Неонатальная инфекция мочевых путей
XVIII	R10	Боли в области живота и таза
	R16	Гепатомегалия и спленомегалия
	R50	Лихорадка неясного происхождения
	R57.8	Другие виды шока (эндотоксический шок)
	R82.7	Бактериурия
XIX	T79.3	Посттравматическая раневая инфекция
	T81.3	Инфекция, обусловленная эндопротезом

Как видно из этой таблицы, ЭБИ представлены в большинстве основных классов болезней (кроме II, V, XVII) и, зачастую, несколькими рубриками. Иначе говоря, с данной патологией (в ее конкретном нозологическом выражении) встречаются врачи разного профиля (и разной специализации) – терапевты, хирурги, акушеры-гинекологи и, конечно, педиатры, поскольку многие инфекционно-воспалительные заболевания эндогенной природы имеют свой дебют в детском возрасте, а затем сопутствуют человеку на протяжении всей его жизни, протекая, как правило, хронически с чередованием рецидивов и ремиссий той или иной длительности.

Что же объединяет столь разные нозологические формы патологии?

1. Прежде всего, то, что этиологические (причинные) агенты, вызывающие данные инфекционно-воспалительные заболевания, принадлежат к комменсальной (пользуясь медицинской терминологией, потенциально патогенной) симбионтной микрофлоре макроорганизма и «встроены» (или способны быстро встраиваться) в его естественные микробиоценозы. Здесь следует остановиться на двух моментах, связанных с особенностями вегетирования возможных возбудителей ЭБИ в макроорганизме: 1) одни – являются автохтонными симбионтами, то есть постоянными, относительно длительно (иногда – пожизненно) персистирующими, бактериями – сочленами индигенной аутофлоры человека, способными (в силу наличия у них патогенного потенциала) при определенных обстоятельствах (о них – ниже) вызвать инфекционно-воспалительные заболевания (назовем их – «первичные» ЭБИ); 2) другие – относятся к аллохтонным симбионтам, то есть «привнесенным» бактериям, которым удалось временно колонизировать какие-то биотопы организма хозяина и на определенное время закрепиться в них, а затем по тем же причинам вызвать инфекционно-воспалительный процессы (условно – «вторичные» ЭБИ). На первый взгляд может показаться, что указанное деление возбудителей ЭБИ на автохтонов/аллохтонов имеет лишь теоретическое значение. Однако это далеко не так.

Дело в том, что знание резервуаров/источников возбудителей ЭБИ имеет прямое отношение к вопросам эпидемиологии данных заболеваний и их профилактики. Если в первом случае резервуаром (и источником) возбудителей ЭБИ является собственная микрофлора человека, то во втором – резервуар и источник патогенов «разобщены»: их резервуар находится вне организма конкретного больного ЭБИ (это могут быть – другие пациенты с ин-

фекционно-воспалительной патологией; «здоровые» носители потенциально патогенных бактерий, в том числе медицинский персонал, контактирующий с такими лицами; различные объекты окружающей среды, обсемененные указанными микроорганизмами), а непосредственным эндогенным источником становится определенный биотоп (кишечник, дыхательная система, репродуктивный тракт и др.), куда из резервуара попадает потенциальный возбудитель ЭБИ, и где он может, «встроившись» в естественный микробиоценоз и найдя в нем благоприятные условия для развития, размножиться в количестве, достаточном для проявления своих патогенных свойств и инициации инфекционно-воспалительного процесса. Словом, при «первичных» ЭБИ экзогенное поступление патогенов отсутствует, а при «вторичных» – оно, напротив, необходимо, причем инфицирование организма и проявление заболевания могут отстоять друг от друга на неопределенном временном интервале, что при ЭБИ, фактически, делает бессмысленным понятие «инкубационный период», которое является ключевым при «классических» экзогенных бактериальных инфекциях (шигеллезы, гонорея, и др.). Отсюда логично вытекает вывод о том, что в профилактике «первичных» ЭБИ санитарно-гигиенические мероприятия практически не имеют значения, тогда как в борьбе с «вторичными», наоборот, они несут максимальную нагрузку и направлены на предотвращение попадания потенциальных возбудителей из возможных резервуаров к человеку («барьерная» функция передачи возбудителя), что может привести к формированию у него эндогенного источника патогенов.

Проще всего данную ситуацию проиллюстрировать на примере внутрибольничных инфекций, в структуре которых присутствуют как «первичные», так и «вторичные» ЭБИ. Известно, что нередко послеоперационные инфекционно-воспалительные осложнения возникают на 2-4 день после проведения хирургических вмешательств, и в этих случаях (если соблюдены меры асептики и антисептики), скорее всего, речь идет о «первичных» ЭБИ; однако иногда подобные осложнения у прооперированных больных развиваются через 10-14 дней, и тогда они, с большей вероятностью, относятся к «вторичным» ЭБИ.

В этой связи особую значимость приобретают результаты локального (внутрибольничного) мониторинга (желательно с использованием молекулярно-генетических методов типирования возбудителей), которые позволяют выявить циркуляцию в стационаре госпитальных патогенов, способных инфицировать пациентов и вызвать у них «вторичные» ЭБИ, что особенно актуально

для хирургических, акушерско-гинекологических отделений и блоков интенсивной терапии, где лечение проходят тяжело болеющие люди, в большей степени подверженные заселению аллохтонными потенциально патогенными микроорганизмами из-за сниженной у них колонизационной резистентности.

2. Возвращаясь к ответу на вопрос, что же объединяет ЭБИ, необходимо отметить ряд общих клинико-микробиологических особенностей, отличающих их от «классических» экзогенных инфекций [1,5]. Выше мы уже обращали внимание на то, что при ЭБИ отсутствует четко очерченный инкубационный период, характерный для "классических" экзогенных инфекций; даже в случаях «вторичных» ЭБИ (например, при внутрибольничных инфекциях), когда возбудителями являются вновь проникшие потенциально патогенные бактерии (в широком смысле – "госпитальная флора"), трудно определить длительность периода от момента инфицирования человека до манифестации заболевания, так как время начала заселения макроорганизма патогенами, в принципе, не известно. Что уж говорить о «первичных» ЭБИ, при которых возбудитель исходно находится в составе естественных микробиоценозов тела человека и активируется лишь при определенных условиях.

Еще одной клинической особенностью многих ЭБИ (тонзиллит, колит, пиелонефрит, холецистит и др.) является их хроническое рецидивирующее течение, хотя при некоторых формах данной патологии (менингит новорожденных, абсцесс и др.) может наблюдаться острый дебют заболевания с последующим затиханием инфекционно-воспалительного процесса (в том числе, в результате успешного консервативного или хирургического лечения). Хроническое течение данной патологии более характерно для «первичных» ЭБИ, поскольку в рамках «традиционной» их терапии стараются добиться лишь санации пораженного органа и купирования острых воспалительных проявлений заболевания (то есть достичь, в первую очередь, клинической ремиссии), не уделяя должного внимания ликвидации эндогенных источников возбудителей, сохранение которых является основной предпосылкой для развития очередного рецидива болезни или латентного ее течения. В то же время не исключается возможность хронизации «вторичных», остро возникших, ЭБИ, если возбудители в организме больного сформировали «устойчивый» патомикробиоценоз, откуда они в последующем могут атаковать органы-мишени (примером может служить посттравматический остеомиелит, осложнившийся хроническим течением). Понятно, что вне зависимости от ва-

рианта течения ЭБИ их профилактика должна быть нацелена на борьбу с формированием эндогенных источников потенциальных возбудителей.

Кроме того у больных с ЭБИ присутствуют (постоянно или временно) дисбиотические сдвиги индигенной микрофлоры в одном или нескольких биотопах (кишечник, влагалище и др.), сигнализирующие о снижении у них колонизационной резистентности. Эти нарушения микрофлоры, с одной стороны, отражаются на количественных показателях доминантного и ассоциативного звеньев естественных микробиоценозов тела человека, причем их динамика носит разнонаправленный характер: на фоне уменьшения численности (или даже «отсутствия») доминантных симбионтов происходит увеличение концентрации ассоциативных бактерий; с другой стороны, они проявляются трансформацией качественных параметров микробиоты, в частности модификацией ее видового состава (увеличение/уменьшение таксономического разнообразия) и «появлением» (или селекцией) в ней бактерий с выраженными патогенными (вирулентными и персистентными) характеристиками, которые, собственно, и могут выступать возбудителями ЭБИ. Не трудно заметить, что наличие (или появление) дисбиотических нарушений аутофлоры тесно ассоциировано с формированием эндогенных источников потенциальных патогенов, что еще раз подчеркивает значимость проведения профилактических мероприятий, нацеленных на их устранение или предотвращение их образования. Задача достаточно сложная (особенно при профилактике внутрибольничных инфекций эндогенной природы), если учесть, что дисбиотические сдвиги аутомикрофлоры человека возникают в ответ на действие многочисленных факторов (в том числе на оперативные вмешательства или прием антимикробных препаратов, которые нередко «сопутствуют» пребыванию больного в стационаре).

В этой связи отметим, что часто можно выявить хронологическую сопряженность начала заболевания (или его обострения) с действием "разрешающего фактора", выполняющего функцию "пускового" механизма инициации патологического процесса. Чуть ниже мы рассмотрим данное обстоятельство более подробно. Здесь же только подчеркнем, что в профилактическом плане требуется минимизировать влияние на макроорганизм подобных «разрешающих факторов», среди которых особую значимость имеют стрессовые воздействия.

К особенностям ЭБИ относится наличие экзо- и эндогенных факторов

риска, приводящих к иммунобиологической компрометированности организма, в целом, и "органа-мишени", в частности. Однако их характеристику и систематизацию лучше дать после рассмотрения этиологических и патогенетических аспектов ЭБИ.

Говоря о возможных возбудителях ЭБИ, следует обратить внимание на чрезвычайно широкое таксономическое разнообразие проблемных патогенов, в структуре которых приоритетное место, безусловно, занимают стафилококки и энтеробактерии, относящиеся к типичным представителям индигенной микрофлоры таких биотопов макроорганизма, как кожа, кишечник и верхние дыхательные пути (хотя не исключается их присутствие и в других микробиоценозах тела человека – например, в репродуктивном тракте) [3, 4, 7, 8]. Причем, с одной стороны, эти микроорганизмы могут становиться возбудителями тождественных нозологических форм ЭБИ, с другой стороны, бактерии одного и того же вида способны вызывать заболевания с разной локализацией патологического процесса, что, скорее всего, определяется состоянием органа, подвергнувшегося бактериальной агрессии. Кроме того, нередко при ЭБИ из очага воспаления выделяется не монофлора, а политаксонимическая ассоциация микроорганизмов, включающая представителей двух и более видов бактерий [5, 9], что затрудняет клиническую интерпретацию результатов бактериологических исследований и проведение адекватной антибиотикотерапии заболевания. Попутно добавим, что в последнее время (в связи с совершенствованием лабораторных технологий) все больший интерес привлекают неклостридиальные анаэробные бактерии, часто (но, как правило, в ассоциациях с другими микроорганизмами) высеваемые из исследуемого материала при различных вариантах ЭБИ. Вероятно, они являются не просто «случайными» сателлитами признанных патогенов, а полноправными участниками инфекционно-воспалительного процесса (моно- или смешанной этиологии), поскольку установлено, что кроме известных бактериоидов некоторые из неклостридиальных анаэробов (например, *Peptococcus niger*) проявляют патогенные свойства, характерные для типичных возбудителей ЭБИ [10, 11].

Столь широкий видовой спектр возбудителей ЭБИ, естественно, вызывает дополнительные трудности при разработке профилактических мероприятий, направленных на санацию организма человека от потенциальных патогенов, в частности у лиц с «первичными» ЭБИ. Наиболее приемлемым подходом к профилактике обострений, возникающих при хроническом тече-

нии «первичных» ЭБИ, вероятно, следует считать такой алгоритм: выявление возбудителя в период обострения заболевания → поиск эндогенного его источника (кишечник, верхние дыхательные пути и др., или очаг хронического воспаления, служащий своеобразным патомикробиоценозом, где бактерии могут длительно персистировать, формируя «депо дремлющей инфекции») → проведение мероприятий по эрадикации возбудителя путем осуществления селективной деконтаминации (с учетом его чувствительности к антимикробным препаратам) и повышения колонизационной резистентности (создание неблагоприятных условий для его вегетирования), в том числе с помощью пре- и пробиотиков, способствующих нормализации индигенной флоры.

Таким образом, даже при беглом рассмотрении этиологических и клинико-микробиологических особенностей ЭБИ удастся наметить общие пути оптимизации подходов к терапии и профилактике данной патологии. Еще более ясные перспективы в этом направлении просматриваются при анализе патогенетических закономерностей ее развития.

Однако прежде, чем перейти к разбору этого вопроса, вернемся к проблеме нозологической вариабельности ЭБИ, чтобы попытаться еще раз обосновать ту, «рабочую» классификацию этих заболеваний, которую ранее мы предложили для дискуссии [1]. Нам представлялось логичным (и сейчас мы стоим на этих же позициях), разделить все нозологические формы данной патологии (помимо их дихотомического деления, с точки зрения авто- и аллохтонности возбудителей, на «первичные» и «вторичные» ЭБИ, как это сделано выше) на две большие группы:

Первую – составляют заболевания, при которых в патологический процесс вовлечен только орган (или ткань), где локализован микробиоценоз, содержащий возбудителя; к ней можно отнести такие заболевания, как пиодермия, тонзиллит, периодонтит, колит, вагинит и др.; условно – это «локализованные» варианты ЭБИ.

Вторую – формируют заболевания, атрибутами которых служат, с одной стороны, местные экссудативно-альтеративные повреждения инфицированных внутренних органов, в норме являющихся стерильными, с другой стороны, проявления системного воспаления, включающие нарушения общего и микроциркуляторного кровообращения, изменения нейроэндокринной регуляции, сдвиги цитокинового статуса и активацию адаптивного иммунного ответа; в нее входят инфекции моче- и желчевыводящих путей (пиелонефрит,

цистит, холецистит, холангит), неспецифическая воспалительная патология репродуктивного тракта мужчин и женщин (простатит, сальпингоофорит, эндометрит), гнойно-воспалительные заболевания разной локализации (средний отит, бронхит, абсцессы мягких тканей, легких и других паренхиматозных органов, мастит, панкреатит, остеомиелит, менингит, эндокардит, перитонит и др.), и, как крайний вариант, сепсис. Иначе говоря, она объединяет разнообразную в нозологическом отношении инфекционно-воспалительную патологию, при которой, фактически, наблюдается «генерализация» процесса за счет диссеминации в организме патогенов из их первичного эндогенного источника. Исходя из этого, такие заболевания можно считать «системными» (или «генерализованными») вариантами ЭБИ.

К указанной группе, очевидно, относятся многие нозокомиальные инфекции, в том числе послеоперационные воспалительные осложнения, постинъекционные абсцессы, внутрибольничная пневмония и др. [2, 5, 12-14], а также такой своеобразный вариант ЭБИ, как перинатальная инфекционно-воспалительная патология, поскольку возбудителями данных заболеваний новорожденных выступают представители собственной микрофлоры матери, внутриутробно контаминирующие плод, в том числе путем трансплацентарной их миграции из «инфицированных» биотопов (естественные микробиоценозы, очаги острого и хронического воспаления) беременной женщины [15-17].

Анализ патогенеза «локализованных» форм ЭБИ (в частности, на примере кишечной патологии – колиты и энтероколиты) относительно подробно представлен в обзорных работах В.М. Бондаренко [18,19], а универсальная схема развития «системных» ЭБИ неоднократно обсуждалась нами, впервые – при рассмотрении патогенетических закономерностей формирования внекишечных эшерихиозов (в том числе пиелонефрита и других вариантов инфекции мочевой системы) [2, 20, 21], а затем – в более объемном контексте – для широкого круга заболеваний эндогенной природы [4]. Ниже мы кратко остановимся на этиопатогенетических особенностях развития лишь «системных» ЭБИ («первичных» и «вторичных»), поскольку именно данные заболевания с трудом поддаются успешной терапии и профилактике.

«Системные» ЭБИ вызывают представители комменсальной аутофлоры, которые при определенных условиях проявляют свой патогенный потенциал, причем не в месте своего естественного обитания – слизистые оболочки откры-

тых полостей организма (хотя и там могут наблюдаться патологические явления, которые можно интерпретировать как «локализованные» ЭБИ), а в других органах при инфицировании внутренней среды макроорганизма, что сопровождается нарушением его гомеостаза и развитием воспалительной реакции «очагового» (локального) и «генерализованного» (системного) характера.

Проще всего продемонстрировать схему патогенеза «системных» ЭБИ на примере возникновения инфекции мочевой системы – ИМС, как одного из наиболее типичных и хорошо аргументированных вариантов данной патологии (рис. 1) [6, 21, 22]. При других вариантах «системных» ЭБИ объектами агрессии патогенов служат иные органы-мишени – печень и желчевыводящие пути, легкие, головной мозг и т.п., что, собственно, и определяет клиническую картину заболевания.

Формирование «системных» ЭБИ можно представить как многоэтапный процесс, каждая стадия которого характеризуется своими патофизиологическими закономерностями и клиническими проявлениями. При этом нами обоснованы следующие взаимосвязанные этапы развития «системных» ЭБИ.

➤ *Преморбидный этап*, во время которого в макроорганизме формируются эндогенные источники возбудителей ЭБИ. Об этом мы уже писали выше. Такими источниками применительно к приоритетным возбудителям ЭБИ (стафилококкам и энтеробактериям) являются различные биотопы тела человека (прежде всего, верхние дыхательные пути и кишечник), где аккумулируются не только представители муталистической микрофлоры, но и комменсальные (потенциально патогенные) микроорганизмы. С другой стороны, своеобразным (по сути – ятрогенным) дополнительным эндогенным источником возбудителей ЭБИ может служить используемый в клинической практике инвазивный инструментарий (катетеры, интубационные трубки и др.), на поверхности которого способны сорбироваться находящиеся в биосредах (или попадающие извне) единичные микроорганизмы, при размножении образующие микроколонии и биопленки (biofilms), откуда они как с «плацдарма» могут систематически мигрировать в другие органы и ткани. Длительность этого этапа может варьировать в широком временном диапазоне – от нескольких дней-недель при нозокомиальных инфекциях («вторичные» ЭБИ) до нескольких лет (иногда - пожизненно) при «первичных» ЭБИ, а его "клинико-лабораторными маркерами" служат бессимптомное носительство патогенов и дисбиотические нарушения индигенной микрофлоры, а также неред-

ко имеющиеся локальные очаги воспаления (энтероколит, тонзиллит и др.).

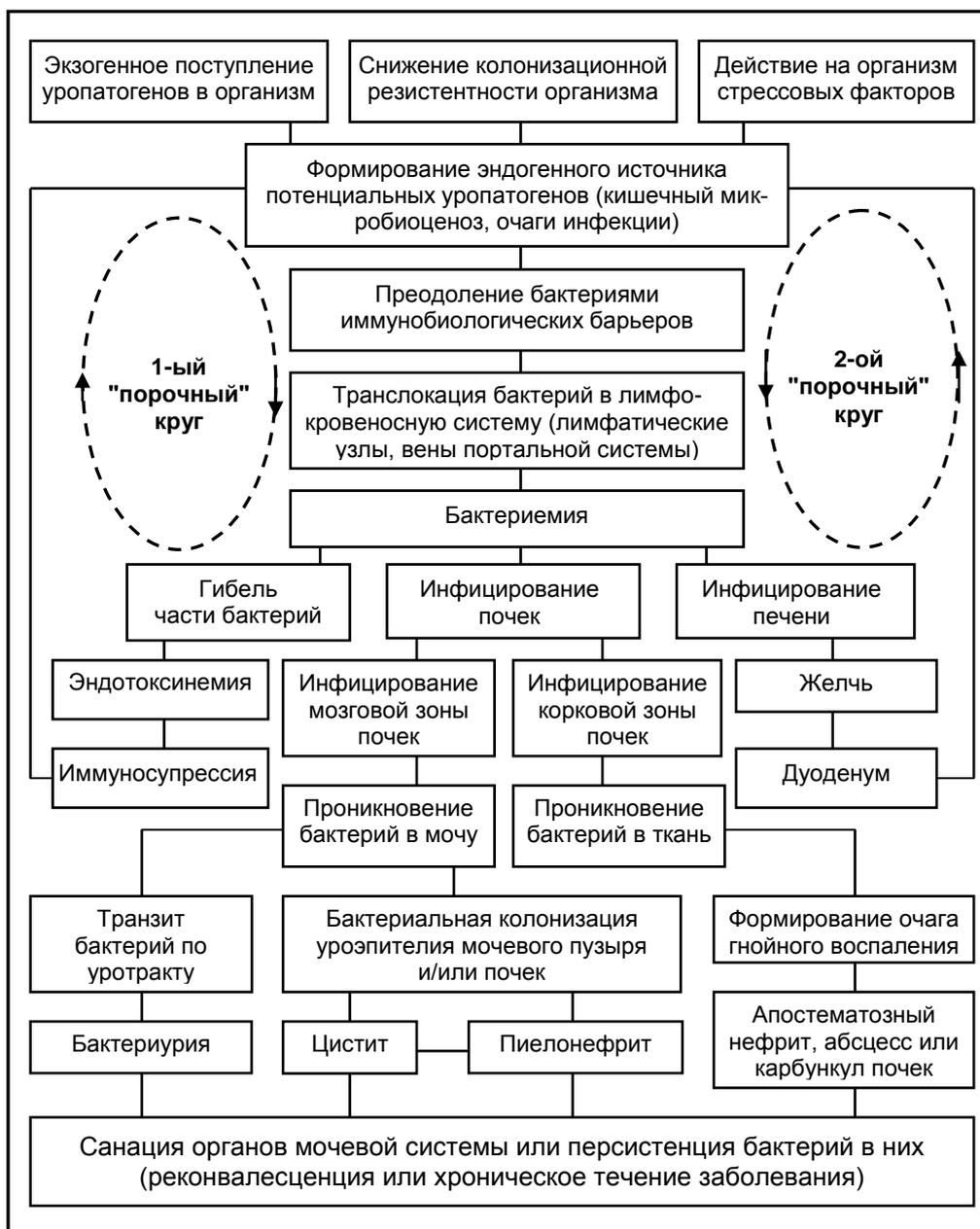


Рис. 1. Общая схема патогенеза эндогенных ИМС [6].

Следует подчеркнуть, что формирование эндогенных источников патогенов – необходимый этап патогенеза ЭБИ, так как первичное экзогенное поступление патогенов (даже – возбудителей нозокомиальных инфекций) редко бывает массированным, и им требуется определенное время для увеличения своей численности. Именно этому этапу уделяется наименьшее внимание при разработке профилактических мероприятий.

Совершенно очевидно, что ликвидация эндогенных источников патогенов (при «первичных» ЭБИ) и предотвращение их формирования (при «вторичных» ЭБИ) являются ключевыми задачами профилактики данной па-

тологии, решение которых способно обеспечить желаемый эффект – не допустить развития заболевания или его обострения. При этом мы осознаем все трудности, которые имеются на этом пути.

➤ *Этап транслокации*, когда потенциальные патогены покидают исходный микробиоценоз и мигрируют (транслоцируются) во внутреннюю среду макроорганизма, инфицируя его органы и ткани. Такая миграция бактерий, вероятно, может происходить разными способами: во-первых, за счет перемещения микроорганизмов по поверхности слизистых оболочек сопряженных органов (в том числе, ринотубарный "перенос" возбудителей гнойного отита из носоглотки в полость среднего уха; последовательная контаминация возбудителями слизистых оболочек влагалища, цервикального канала и матки при эндометрите; нисходящий занос в легочную ткань возбудителей пневмонии из носо-рото-глотки по трахео-бронхиальному дереву); во-вторых, путем инвазии микроорганизмов из первичного биотопа в более глубоко лежащие ткани с возможным развитием в них воспалительного процесса и последующей гематогенной диссеминацией (в частности, при развитии абсцесса шеи как осложнения тонзиллита и возникновении тромбофлебита кавернозного синуса турецкого седла как осложнения фурункула носа); и, наконец, в результате непосредственного проникновения бактерий через относительно интактные (или компрометированные) слизистые оболочки исходных биотопов в лимфатическую и/или кровеносную системы макроорганизма (например, транслокация кишечной микрофлоры в мезентериальные лимфоузлы и порталное венозное русло при выраженном дисбактериозе кишечника и действии на макроорганизм стрессовых факторов) [1, 5]. С клинической точки зрения, этому этапу соответствует продромальный период, симптомы которого (главным образом, признаки общей интоксикации) ассоциированы с ответом макроорганизма на проникшие бактерии и обусловлены частичным их разрушением и гибелью при встрече с гуморально-клеточными эффекторами иммунитета [1-5, 23]. К счастью, бактериальная транслокация не всегда заканчивается заболеванием, нося в ряде случаев abortивный характер, а ее результат зависит от состояния иммунологической реактивности макроорганизма, присутствия у него дополнительных факторов риска, а также от выраженности патогенного потенциала микроорганизмов.

Можно ли предложить какие-то действенные меры, способные предотвратить транслокацию патогенных бактерий (коль скоро их эндогенный ис-

точник уже сформирован)? Наш ответ оптимистически положительный, хотя в настоящее время такие подходы практически не разработаны. Думаем, что, обоснованное с позиций доказательной медицины, внедрение в клиническую практику дисбиозкорректирующих технологий, иммуномодулирующих препаратов и антистрессовых программ способно кардинально переломить ситуацию и обеспечить выраженный профилактический эффект. По крайней мере, имеющиеся сегодня примеры профилактики рецидивов пиелонефрита у детей и послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений у женщин с внутриматочной патологией (миома матки, гиперпластические процессы в эндометрии) при гистероскопии с помощью пре- и пробиотиков вселяют такую уверенность [24, 25].

➤ *Этап колонизации*, сущностью которого является оккупация выжившими патогенами инфицированных органов и тканей с формированием вторичных очагов вегетирования возбудителей. При этом возбудители либо локализуются на поверхности клеточных мембран, либо проникают внутрь клеток, избегая контакта с эффекторами иммунитета. Фиксации на тканевых структурах бактерий способствуют как их физико-химические особенности (гидрофобность) и имеющиеся у них адгезины, так и наличие на клетках макроорганизма соответствующих рецепторов и дефекты механизмов естественного клиренса (в частности, нарушения оттока мочи, желчи и других секретов) [6, 26, 27].

При кажущейся невозможности предотвратить протекающие на этом этапе процессы бактериальной колонизации, тем не менее, их можно минимизировать, обеспечив, например, восстановление механизмов естественного самоочищения органов. В клинической практике этому отводится первостепенное значение при лечении обструктивных форм пиелонефрита, калькулезного холецистита, дакриоцистита и др., когда дренированием органа или устранением каких-либо имеющихся в нем дефектов добиваются нормализации оттока биосекретов. Пока в запасе (или нашли своего широкого клинического хождения) способы ингибирования бактериальной адгезии, которые могут быть направлены как на блокировку рецепторов эукариотических клеток органа-мишени, так и на экранировку лигандов – адгезивных молекул на поверхности патогенов.

➤ *Этап альтерации*, в течение которого происходит вне- или внутриклеточная репродукция возбудителей и выработка ими биоагрессивных суб-

станций (токсины, метаболиты), инициация воспалительной реакции и деструктивно-дистрофических процессов в тканях пораженного органа с явлениями некроза и апоптоза [1, 4]. Этот этап совпадает с периодом разгара заболевания и характеризуется клинической картиной соответствующей инфекционно-воспалительной патологии.

Последние два этапа патогенеза, бесспорно, тесно связаны между собой и разделены лишь потому, что в ряде случаев колонизация патогенами отдельных органов может не сопровождаться выраженным их морфофункциональным нарушением и немедленной манифестацией заболевания; в качестве примера сошлемся на возможность длительной регистрации у некоторых людей бактериурии (признак бактериальной колонизации органов мочевой системы) на фоне отсутствия у них типичных симптомов воспалительной патологии почек и мочевого тракта.

Понятно, что терапевтические усилия на этом этапе должны быть направлены, прежде всего, на купирование воспалительного процесса в пораженном органе и борьбу с общей интоксикацией организма.

➤ *Этап санации*, в ходе которого за счет мобилизации защитных сил макроорганизма или/и в результате корректно проведенного лечения происходит элиминация патогенов из очага инфекции и наступает выздоровление больного. Такой благоприятный исход клинически сопряжен с инволюцией симптомов заболевания и переходом в период реконвалесценции.

Однако «системные» ЭБИ способны принимать и иной характер течения. При недостаточной эффективности терапевтических мероприятий в макроорганизме могут развиваться полиорганные нарушения, несовместимые с жизнью (летальный исход), а сниженная результативность санационных механизмов может привести к затяжному (торпидному) паразитированию возбудителей в тканях (*этап персистенции*) с формированием в пораженном органе очага хронического (латентного или рецидивирующего) воспаления.

Следует учитывать, что элиминация патогенов из инфицированного органа еще не гарантирует стойкого выздоровления, так как при продолжающейся вегетации возбудителей в исходных биотопах сохраняется высокая вероятность реинфицирования внутренней среды макроорганизма и повторного развития вышеописанных событий. Этому способствует формирование при ЭБИ двух "порочных" патогенетических кругов, связанных с транслокацией кишечной микрофлоры (рис. 1) [1, 4]. Дело в том, что при

проникновении в лимфо-кровеносное русло часть микроорганизмов, столкнувшись с эффекторами иммунитета (система комплемента, катионные пептиды, фагоциты), погибает, а образующиеся при этом продукты их разрушения, в том числе такие компоненты клеточной стенки грамотрицательных бактерий, как липополисахариды (ЛПС), вызывают интоксикацию организма. Помимо известных клинических симптомов, ассоциированных с эндоксинемией (лихорадка, изменения системного кровообращения по гипотоническому типу и нарушения микроциркуляции в паренхиматозных органах вплоть до развития “шокового органа” и т.п.), ЛПС обладают иммуносупрессивным действием [23, 28], приводящим к снижению колонизационной резистентности макроорганизма, провоцирующим чрезмерное накопление в кишечнике потенциально патогенной флоры и повышающим риск ее миграции во внутреннюю среду макроорганизма, что, в конечном итоге, способствует пролонгации преморбидного этапа и переходу к этапу транслокации (1 круг). С другой стороны, сохранившие жизнеспособность бактерии неминуемо попадают в печень, где они могут “ускользнуть” от синусоидных (макрофагальных) клеток и проникнуть в желчные пути, а с током желчи попасть в 12-перстную кишку и реколонизировать проксимальные отделы тонкого кишечника. Негативные последствия циркуляции потенциально патогенных бактерий по замкнутой траектории: кишечник - портальная венозная система - печень - желчь - кишечник (2 круг), связаны с тем, что поддерживаются и углубляются дисбиотические нарушения в кишечном микробиоценозе, повышается вероятность многократной транслокации кишечной флоры, увеличивается опасность развития патологического процесса в печени, желчевыводящих путях (абсцесс печени, холецистит, холангит) и других органах, а, кроме того, происходит своеобразная преадаптация патогенов к их паразитированию в тканях макроорганизма, поскольку при движении бактерий по указанному маршруту выживают преимущественно клоны, устойчивые к эффекторам иммунитета [29].

Наличие двух выше описанных порочных кругов определяет необходимость использования в терапевтической практике иммуномодулирующих и гепатопротекторных препаратов, в том числе новых внедряющихся в оборот лекарственных средств, разработанных в ТИБОХ ДВО РАН на основе природного сырья, соответственно Кумазида и Максара [30, 31].

Не маловажную роль в патогенезе ЭБИ, особенно в инициации их «ло-

кализованных» форм, очевидно, играют, так называемые, образраспознающие рецепторы (3 семейства: Toll-подобные рецепторы, Nod-рецепторы и маннозлектиновые рецепторы) эпителиальных клеток и иммунцитов [1, 18, 32-36]. Указанные клеточные рецепторы способны распознавать "молекулярный паттерн" патогенных микроорганизмов, к которым отсутствует местная толерантность (oral tolerance) или по каким-то причинам она снижена, что приводит к критической активации эпителиоцитов и индуцированной выработке различных хемокинов, привлекающих в данный участок клетки естественного иммунитета (нейтрофилы, моноциты и др.) с "выбросом" ими значительного (надпорогового) количества провоспалительных цитокинов, в результате чего формируется локальный очаг воспаления, например в кишечнике в виде энтерита или энтероколита.

Если согласиться с предложенной логикой патогенеза «системных» ЭБИ, неминуемо возникают вопросы о том, каковы главные причины и ведущие факторы риска развития данной патологии. Не приводя развернутой аргументации (она дана в ряде наших публикациях [1, 4, 6]), сошлемся на таблицу 2, где факторы риска ЭБИ классифицированы нами с учетом принципа «их патогенетической причастности» к реализации конкретных этапов патогенеза инфекционно-воспалительного процесса эндогенной природы и сгруппированы в 5 блоков:

1. Факторы, обеспечивающие появление и накопление в биотопах тела человека потенциально патогенных микроорганизмов и, тем самым, участвующие в формировании эндогенного источника возбудителей;

2. Факторы, ослабляющие иммунобиологические барьеры, интенсифицирующие процесс транслокации патогенов из исходного биотопа в кровеносную систему макроорганизма и приводящие к развитию бактериемии, гематогенной диссеминации возбудителей и инфицированию различных органов;

3. Факторы, способствующие фиксации патогенов в инфицированных органах и тканях и облегчающие их колонизацию возбудителями;

4. Факторы, благоприятствующие возникновению в органах и тканях инфекционно-воспалительного процесса и потенцирующие его;

5. Факторы, обуславливающие снижение эффективности механизмов санации органов и создающие условия для персистенции в них патогенов.

При наличии эндогенных источников потенциальных возбудителей ЭБИ основной причиной ("пусковым фактором") возникновения заболевания

являются такие изменения в макроорганизме, которые нарушают в нем "хрупкий" баланс между системой иммунобиологической защиты и потенциально патогенной микрофлорой и активизируют процесс ее транслокации. Из экзогенных факторов к наиболее значимым следует отнести стрессовые воздействия (независимо от их природы), а из эндогенных – дисбиотические сдвиги и нарушения иммунного статуса (независимо от их генеза) [4, 6].

Хорошо известно, что при воздействии на макроорганизм разных (физических, химических, биологических) факторов в нем развиваются однотипные ответные реакции не только нейроэндокринного, но и микроэкологического характера, приводящие к транслокации индигенной флоры, в том числе потенциально патогенных бактерий, во внутреннюю среду организма с возникновением "транзиторной" бактериемии и инфицированием паренхиматозных органов (печень, селезенка, почки и др.). Подобные явления закономерно наблюдаются при действии на макроорганизм ионизирующей радиации, психоэмоциональных нагрузок, тяжелых травмах, в том числе связанных с кровопотерей, ожоговыми поражениями и оперативными вмешательствами, а также при его переохлаждении, иммобилизации и др.

С другой стороны, к ведущим факторам риска развития ЭБИ следует отнести снижение колонизационной резистентности и дисбиотические нарушения микрофлоры, ассоциированные, в частности, с такими ятрогенными воздействиями, как антибиотико- и химиотерапия. Среди факторов риска, "ответственных" за реализацию этапов колонизации, альтерации и персистенции, необходимо, прежде всего, выделить морфофункциональную компрометированность органов-мишеней (затрудненный отток биосекретов, присутствие на клетках рецепторов к адгезинам возбудителей, нарушение внутриорганной лимфо- и гемодинамики и др.), а также снижение местной естественной резистентности ("locus minoris resistentiae") и наличие общей иммунодисфункции (дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов). Совокупность указанных факторов, являясь этиологической основой развития ЭБИ, обеспечивает возможность потенциально патогенной флоре проявить свою "биоагрессивность", снижает эффективность санации пораженных органов и препятствует эрадикации возбудителей из макроорганизма.

Таблица 2. Ведущие факторы риска (ФР) развития эндогенных инфекций [4]

Этапы патогенеза эндогенных инфекций	Результат действия ФР	Группы факторов риска (ФР)	
		Эндогенные ФР*	Экзогенные ФР
1. Вегетирование патогенов в биотопах тела человека (<i>преморбидный этап</i>)	Снижение колонизационной резистентности и формирование эндогенных источников патогенов	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ДБК, ОКИ, ОВИ, патология ЖКТ и печени ✓ Иммунодефицит ✓ Недоношенность, новорожденность 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Контакт (в т.ч. – внутрибольничный) с патогенами ✓ Искусственное вскармливание ✓ Антибиотико- и химиотерапия
2. Миграция патогенов во внутреннюю среду макроорганизма (<i>этап транслокации</i>)	Ослабление иммунобиологических барьеров макроорганизма, развитие бактериемии и инфицирование внутренних органов	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ДБК, ОКИ, ОВИ, патология ЖКТ и печени ✓ Иммунодефицит (в т.ч. – при эндокринопатиях и лейкозах) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Стрессовые воздействия (в т.ч. – переохлаждение, травма и др.) ✓ Антибиотико- и химиотерапия ✓ Экоотоксиканты
3. Фиксация патогенов во внутренних органах и тканях макроорганизма (<i>этап колонизации</i>)	Облегчение колонизации патогенами инфицированных тканей внутренних органов макроорганизма	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Наличие в тканях рецепторов для патогенов ✓ Морфо-функциональные нарушения органа (в т.ч. – при аномалии развития) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Тератогенные факторы при беременности ✓ Стрессовые воздействия
4. Инициация воспаления во внутренних органах макроорганизма (<i>этап альтерации</i>)	Потенцирование воспалительной реакции в тканях инфицированных органов макроорганизма	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Морфо-функциональные нарушения органа ✓ Местный и общий иммунодефицит 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Стрессовые воздействия ✓ Экоотоксиканты с иммунодепрессивным эффектом
5. Элиминация патогенов из органов и тканей (<i>этап санации</i>) или переживание патогенов в них (<i>этап персистенции</i>)	Снижение эффективности механизмов саногенеза и формирование условий для персистенции патогенов во внутренних органах макроорганизма	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Морфо-функциональные нарушения органа (в т.ч. – нарушения лимфо- и гемодинамики в результате склероза) ✓ Местный и общий иммунодефицит 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Экоотоксиканты с иммунодепрессивным эффектом ✓ Антибиотико- и химиотерапия

* *Примечание:* ДБК – дисбактериоз кишечника, ОКИ – острые кишечные инфекции, ОВИ – острые вирусные инфекции, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Вместе с тем ошибочно считать, что причины возникновения ЭБИ кроются только в дефектах антимикробной защиты макроорганизма, и практически любые представители его аутофлоры способны вызвать заболевание.

Фигурантами этого процесса могут выступать лишь бактерии, обладающие определенным набором свойств – биофильем, который позволяет им состояться в качестве возбудителя и реализовать ключевые этапы развития ЭБИ. В биофильях возбудителей ЭБИ приоритетное место по своей патогенетической значимости, безусловно, занимают факторы персистенции (импедины; от лат. *impede* – мешать, препятствовать, задерживать), обеспечивающие "иммунорезистентность" бактерий и их выживание при контакте с гуморальными и клеточными эффекторами антибактериальной защиты хозяина [1, 37-40]. К ним относятся свойства и механизмы бактерий, которые определяют их способность инактивировать факторы противоинфекционной резистентности макроорганизма (в том числе лизоцим, систему комплемента, катионные антимикробные пептиды, иммуноглобулины) и/или детерминируют повышенную устойчивость к ним (в частности серорезистентность и выживаемость в фагоцитах).

В настоящее время у потенциально патогенных микроорганизмов – возбудителей многих неспецифических инфекционно-воспалительных заболеваний выявлен большой арсенал импединов, включающий серорезистентность, антилизоцимный, антикомплемментарный, антилактоферриновый, антиинтерцидный, антитромбодефенсиновый, антииммуноглобулиновый и ряд других признаков [1]. В модельных экспериментах и клинических наблюдениях показана связь этих свойств возбудителей с возникновением и особенностями течения (тяжесть, продолжительность, возникновение осложнений, рецидивирование) инфекционно-воспалительного процесса. Примечательно, что у лиц с хронической патологией во время ремиссии часто сохраняются микроэкологические сдвиги в различных биотопах (кожа, носовая полость, репродуктивный тракт, кишечник), а в соответствующих микробиоценозах нередко регистрируются потенциально патогенные бактерии с выраженными персистентными характеристиками [4, 6]. Накопленный фактический материал дает основание считать, что эти свойства микроорганизмов причастны к реализации всех ключевых этапов развития ЭБИ. Поскольку в процессе развития «системных», да и «локализованных», ЭБИ микроорганизмы неминуемо вступают в контакт с гуморальными и клеточными эффекторами иммунитета и вынуждены от них защищаться, не будет преувеличением рассматривать персистентные свойства бактерий как "каркас" патогенного потенциала возбудителей указанной патологии. Более того, инактивируя гуморально-

клеточные эффекторы защиты хозяина, такие бактерии могут участвовать в формировании дисбаланса иммунной системы и развитии «локального» и/или «системного» иммунодефицита, способствующих их персистенции в макроорганизме [4, 6. 39, 40].

При разработке стратегии борьбы с ЭБИ следует учитывать этиологические, патогенетические и микробиологические особенности данной патологии. Ключевым направлением такой стратегии является совершенствование подходов к терапии и профилактике ЭБИ, а также поиск наиболее эффективных препаратов для их осуществления.

При этом эффективность терапевтических, реабилитационных и профилактических мероприятий выше в тех случаях, когда учитываются особенности этиологии и патогенеза конкретного заболевания у конкретного пациента. Этот тезис в полной мере применим и по отношению к ЭБИ, имея в виду, что лечение должно быть индивидуальным, комплексным, достаточным (но не чрезмерным), и направленным, в первую очередь, на устранение причин, условий и механизмов развития заболевания, то есть этиотропным и патогенетическим.

Этот вопрос достаточно подробно освещен нами в ряде работ [4, 6, 41], поэтому ограничимся лишь самыми общими положениями, очертив контуры и наметив векторы этиопатогенетического лечения больных с указанной патологией, выделив те основные и взаимодополняющие направления, по которым оно должно проводиться (рис. 2).

Итак, лечение ЭБИ включает комплекс мероприятий, состоящий из:

1. *Антимикробной терапии*, ориентированной на уничтожение возбудителей ЭБИ в пораженных органах.

Основная цель – санация органа от возбудителя.

2. *Противовоспалительной (в широком смысле) терапии* различными препаратами, в том числе – детоксикационными, иммуномодулирующими, антиоксидантными и противосклеротическими, а также средствами, улучшающими лимфо- и гемодинамику и функционирование митохондрий клеток пораженных органов и тканей.

Основная цель – купирование деструктивных процессов (тканевой альтерации) в пораженном органе с восстановлением его функций.

3. *Терапии функциональных и органических (обструктивных) расстройств в пораженном органе.*

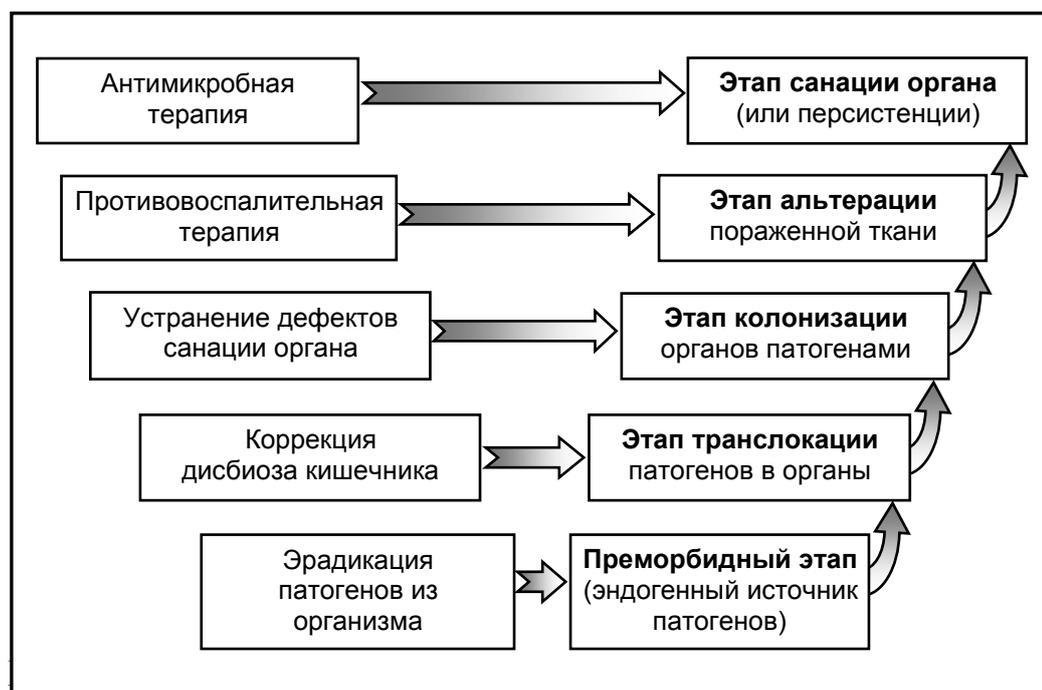
Основная цель – восстановление механизмов естественной санации органа путем устранения причин, способствующих его бактериальной колонизации.

4. *Коррекции дисбиотических нарушений индигенной микрофлоры.*

Основная цель - снижение вероятности транслокации патогенов и, следовательно, реинфицирования органов-мишеней.

5. *Эрадикации потенциальных возбудителей ЭБИ из организма.*

Основная цель - ликвидация эндогенного источника патогенов.



этапам развития ЭБИ.

Глядя на этот рисунок, нетрудно заметить соответствие основных направлений терапии ЭБИ ключевым этапам патогенеза данной патологии, а их последовательность в представленном перечне в инвертированном виде отражает динамику развития указанных заболеваний. И хотя коррекция дисбиотических сдвигов микрофлоры и эрадикация патогенов из организма в этом списке занимают последнее место, вряд ли оно вполне оправдано (Last but not least – *англ.*, последнее по списку, но не последнее по значимости), так как сомнительные успехи в лечении и профилактике ЭБИ, в частности такого распространенного заболевания, как хронический пиелонефрит, на наш взгляд, связаны с чрезмерным упованием на эффективность рекомендуемых антимикробных препаратов в отношении признанных уропатогенов (1), гипертрофированными надеждами на результативность оперативной или медикаментозной коррекции расстройств уродинамики (2) и существующей недооценкой роли нарушений кишечной микрофлоры в этиологии и патогенезе

данных заболеваний (3).

В заключение подчеркнем, что эндогенные бактериальные инфекции (ЭБИ), представляя фундаментальную проблему медицины, требуют дальнейшего совершенствования подходов к терапии и профилактике данной патологии. Намеченные в этой работе пути по их оптимизации являются лишь возможным маршрутом поиска решений указанной задачи.

(Работа выполнена в рамках проекта №12-С-4-1020 Программы совместных исследований учреждений УрО и ДВО РАН).

ЛИТЕРАТУРА.

1. Гриценко В.А., Иванов Ю.Б. Роль персистентных свойств в патогенезе эндогенных инфекций. Журн. микробиол. МЭИ. 2009. 4: 66-71.
2. Гриценко В.А. Внекишечные эшерихиозы как междисциплинарная проблема: Нозология, эпидемиология, патогенез. Эпидем. и инф. бол. 2000. 4: 49-53.
3. Гриценко В.А. Внекишечные эшерихиозы как междисциплинарная проблема: Характеристика возбудителей, факторы риска. Эпидем. и инф. бол. 2000. 6: 52-55.
4. Вялкова А.А., Гриценко В.А. Роль инфекции в развитии соматической патологии у детей. В кн.: Соматические болезни у детей / Под ред. М.С. Игнатовой. М.-Оренбург: ИПК "Южный Урал", 2002: 40-73.
5. Гриценко В.А., Аминин Д.Л., Зурочка А.В., Зурочка В.А., Иванов Ю.Б. Некоторые биологические эффекты иммуномодуляторов естественного и синтетического происхождения *in vitro* как основа создания новых лекарственных средств для борьбы с эндогенными инфекциями. [Электронный ресурс] Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2012, 3: 1-17 (Url: : <http://elmag.uran.ru/magazine/Numbers/2012-3%20/Articles/15GricenkoVA-ADL-ZAV.pdf>).
6. Бухарин О.В., Вальшев А.В., Гильмутдинова Ф.Г., Гриценко В.А., Карташова О.Л., Кузьмин М.Д., Усвяцов Б.Я., Черкасов С.В. Экология микроорганизмов человека. Екатеринбург: УрО РАН, 2006. 480 с.
7. Бондаренко В.М., Грачева Н.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериозы кишечника у взрослых. М.: КМК, 2003. 224 с.
8. Гриценко В.А., Андрейчев В.В., Воронова О.А., Игликов В.А., Захарова М.А. Дисбиотические нарушения микрофлоры урогенитального тракта у мужчин с хроническим трихомониазом и хламидиозом. Соврем. проблемы дерматовенер., иммунол. и врач. косметол. 2011. 3 (16): 27-33.
9. Бондаренко В.М. Роль условно-патогенных бактерий при хронических воспалительных процессах различной локализации. М.: Изд-во «Триада», 2011, 88 с.
10. Nabosa Ju.L., Kogan M.I., Gudima I.A. et al. Harnflora bei gesunden frauen. Archiv EuroMedica. 2011. 1-2: 115 – 117.
11. Набока Ю.Л., Пасечник Д.Г., Коган М.И. и др. Роль неклостридиальных анаэробных бактерий в развитии острого экспериментального пиелонефрита. Инфекция и иммунитет. 2012. 2 (1-2): 302.
12. Венцел Р.П. Внутрибольничные инфекции. М.: Медицина, 1990. 656 с.
13. Eggimann P., Pittet D. Postoperative fungal infections. Surg. Infect. 2006. 7 (2): 53-56.
14. Kolmos H.J. Hospital infections: sources and routes of infection. Ugeskr. Laeger. 2007. 169 (48): 4138-4142.
15. Бухарин О.В., Гриценко В.А., Вялкова А.А., Бирюкова Т.В. Эпидемиологические и клинико-микробиологические аспекты перинатальной инфекционно-воспалительной патологии у новорожденных г. Оренбурга. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2006. 1: 32-37.

16. Swirawa E.G., Rymaschewskij A.N., Naboka Ju.L. et al. Einfluss der Mikroflora verschiedener Biotopen der Schwangeren auf die Darm-vicrobiozonose der Neugeborenen. Archiv Euro Medica. 2011. 1-2: 155-157.
17. Набока Ю.Л., Рымашевский А.Н., Свирава Э.Г., Брагина Л.Е. Формирование микрофлоры пищеварительного тракта новорожденных в динамике. Журн. микробиол. 2012. 3: 65-70.
18. Бондаренко В.М. Роль условно-патогенных бактерий при хронических воспалительных процессах различной локализации. М.: Изд-во «Триада», 2011, 88 с.
19. Бондаренко В.М. Механизмы транслокации бактериальной аутофлоры в развитии эндогенной инфекции. [Электронный ресурс] Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2013. 3: 1-20 (Url: [http://elmag.uran.ru/magazine/Numbers/2013-3/Articles/BondarenkoVM\(2013-3\).pdf](http://elmag.uran.ru/magazine/Numbers/2013-3/Articles/BondarenkoVM(2013-3).pdf)).
20. Гриценко В.А., Дерябин Д.Г., Брудастов Ю.А., Бухарин О.В. Механизмы уропатогенности бактерий. Журн. микробиол. 1998. 6: 93-97.
21. Гриценко В.А., Бухарин О.В., Вялкова А.А. Факторы риска развития пиелонефрита у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1999. 6: 34-40.
22. Бухарин О.В., Гриценко В.А., Вялкова А.А. Факторы уропатогенности бактерий: роль в патогенезе и значение в диагностике пиелонефрита // Нефрол. диализ. 2001. 3 (4). С. 469-475.
23. Борисова Е.В. Роль структурных частей бактериального липополисахарида в его прямой иммуносупрессивной активности. Журн. микробиол. 1998. 6: 20-23.
24. Вялкова А.А., Гриценко В.А., Гордиенко Л.М. Инфекция мочевой системы у детей – новые решения старой проблемы. Нефрология. 2010. 14 (4): 63-76.
25. Гриценко Я.В., Симонов А.А., Гриценко В.А., Константинова О.Д. Оптимизация путей профилактики развития инфекционно-воспалительных осложнений после гистероскопии у женщин с миомой матки и гиперпластическими процессами эндометрия. [Электронный ресурс] Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2013. 3: 1-15 (Url: [http://elmag.uran.ru/magazine/Numbers/2013-3/Articles/GricenkoYV-soavt\(2013-3\).pdf](http://elmag.uran.ru/magazine/Numbers/2013-3/Articles/GricenkoYV-soavt(2013-3).pdf)).
26. Andreu A. Pathogenesis of urinary tract infections. Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. 2005. 23 (4): 15-21.
27. Wiles T.J., Kulesus R.R., Mulvey M.A. Origins and virulence mechanisms of uropathogenic Escherichia coli. Exp. Mol. Pathol. 2008. 85(1): 11-19.
28. Marshall J.C. Lipopolysaccharide: an endotoxin or an exogenous hormone? Clin. Infect. Dis. 2005. 41 (7): 470-480.
29. Гриценко В.А., Брудастов Ю.А., Журлов О.С., Чертков К.Л. Свойства эшерихий, выделенных из организма мышей при бактериальной транслокации после иммобилизационного стресса. Журн. микробиол. 2000. 1: 37-41.
30. Aminin D.L., Pinegin B.V., Pichugina L.V. et al. Immunomodulatory properties of cumaside. Internation. Immunopharmacol. 2006. 6/7: 1070-1082.
31. Саратиков А.С., Чучалин В.С., Ратькин А.В. и др. Гепатопротективные свойства полифенольных комплексов из древесины и клеточной культуры маакии амурской. Бюл. сиб. медицины. 2008. 7 (1): 51-55.
32. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунофизиология эндогенных инфекций (определяющая роль образраспознающих рецепторов). Аллергол. и иммунол. 2006. 7 (2): 207-213.
33. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунофизиология эпителиальных клеток и образраспознающие рецепторы. Физиология человека. 2006. 32 (2): 97-109.
34. Janssens S., Beyaert R. Role of Toll-like receptors in pathogen recognition. Clin. Microbiol. Rev. 2003. 16 (4): 637-646.
35. De la Barrera S., Alemán M., Sasiain Mdel C. Toll-like receptors in human infectious diseases. Curr. Pharm. Des. 2006. 12(32): 4173-84.

36. Opitz B., Hippenstiel S., Eitel J., Suttorp N. Extra- and intracellular innate immune recognition in endothelial cells. *Thromb. Haemost.* 2007. 98 (2): 319-326.
37. Бухарин О.В. Персистенция патогенных бактерий. М.: Медицина, 1999.
38. Бухарин О.В., Гриценко В.А. Влияние in vitro препарата лейкоцитарного катионного белка “Интерцид” на *Escherichia coli*. *Антибиотики и химиотерапия*. 2000. 45. 1: 16-20.
39. Marcus R.J., Post J.C., Stoodley P. et al. Biofilms in nephrology. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2008. 8 (8): 1159-1166.
40. Yang D., Liu Z.H., Tewary P. et al. Defensin participation in innate and adaptive immunity. *Curr. Pharm. Des.* 2007, 13(30): 3131-3139.
41. Вялкова А.А., Гриценко В.А., Зорин И.В., Гордиенко Л.М. К вопросу лечения и профилактики рецидивов инфекции мочевой системы у детей. *Российский вестник педиатрии и перинатологии*. 2010. 55 (6): 77-80.

Поступила 28.09.2013 г.

(Контактная информация: Гриценко Виктор Александрович – д.м.н., профессор, заведующий лабораторией Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН; E-mail: vag59@mail.ru).