

(Продолжение, начало на 1-й стр.)

Разработка, внедрение и широкое применение вакцинных препаратов и этиотропных средств, несомненно, способствовало существенному снижению заболеваемости и летальности от распространенных инфекционных заболеваний, однако они оказались всего лишь тактическим оружием в руках человечества.

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ: ВЗГЛЯД ЧЕРЕЗ ПРИЗМУ ВРЕМЕНИ

Адаптационный потенциал микроорганизмов оказался недооцененным и следствием применения указанных препаратов явилось распространение полирезистентных штаммов возбудителей, селекция определенных их клонов, изменение этиологической структуры инфекционных заболеваний и ряд других негативных последствий.

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

ИСТОРИЯ СТАНОВЛЕНИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ КАК КЛИНИЧЕСКОЙ ДИСЦИПЛИНЫ

Поскольку микроорганизмы появились намного раньше, чем сам человек, в общепатологическом плане **инфекционные болезни представляют собой одну из самых ранних форм патологии человека**, которую есть основания рассматривать как один из наиболее мощных естественных факторов эволюции человека.

Микроорганизмы являются естественными спутниками человечества на протяжении всей его истории, и столь же неизбежными остаются и связанные с ними инфекционные заболевания.

Формирование инфекционных болезней как клинической дисциплины происходило в теснейшей взаимосвязи с развитием научной мысли, а их выделение в самостоятельную дисциплину скорее было социально обусловленным шагом, продиктованным вопросами безопасности людей. Наглядным свидетельством этому служат **опыт разоблачения здоровых и больных людей, впервые примененный в 1377 г. в средиземноморском порту Рагузы (совр. Дубровник, Хорватия) Венецианской Республики** (в период эпидемии чумы в Европе.

В 1423 г. в Венеции на острове была организована одна из первых карантинных станций («lazaretto»). Впоследствии именно венецианская система карантина стала моделью для других Европейских стран, и подобные законы в течение нескольких десятилетий были приняты в Марселе, Пизе и Генуе, а период изоляции был продлен с 30 до 40 дней, что и послужило основанием для появления термина «карантин».

Таким образом, принятая в XV веке в большинстве стран Европы система безопасности, хотя и не имела абсолютно никакого научного обоснования, тем не менее, отводила важнейшему принципу — **разоблачению больных и здоровых людей**, что опередило установление микробного генеза инфекционных заболеваний на несколько столетий (!!!).

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

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

Развитие любой клинической дисциплины происходит не изолированно, а тесным образом взаимосвязано с достижениями в других областях знаний, особенно с фундаментальными науками. Важной вехой на рубеже XVI–XVII веков в подтверждение гипотезы микробной природы инфекционных болезней было открытие линз.

Конструирование микроскопа, несомненно, оказалось революционным открытием, позволившим человечеству осуществлять поступательное движение в познании природы, однако **увидеть не значит понять**. История накопила множество фактов в различных областях науки, свидетельствующих о том, что осознание открытия наступает намного позже самого открытия. Можно даже сказать, что любая первично высказанная идея живет настолько долго, насколько продолжительна жизнь ее автора.

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

...История знает примеры, которые поражают конкретностью суждений и рекомендаций. В этой связи весьма примечательны наблюдения итальянца Agostino Bassi, проводившего свои исследования с конца XVIII века и опубликовавшего их только в

1835 г. Он полагал, что такие заболевания, как натуральная оспа, сифилис, гонорея вызваны растительными или животными паразитами, на которые можно воздействовать введением сулями. Кроме этого он рекомендовал при проведении инокуляции натуральной оспы стерилизацию игл на огне после каждого пациента, указывая на то, что «это убьет все कांगгии».

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

Принципиально вопрос состоял только в том, что это сделает первым.

Как сторонникам научного метода познания природы, нам более всего интересны методические и технологические приемы, позволяющие подтвердить микробную природу инфекционных заболеваний. Однако не вызывает сомнений, что потенциал будущих открытий был заложен именно в предшествующий период. Нам прекрасно известны «постулаты Коха», длительное время считавшиеся классикой «доказательной медицины», однако авторитет Robert Koch затмил имя другого его соотечественника и учителя — профессора анатомии и физиологии Jacob Henle (1809–1885), создавшего теоретическую базу экспериментального доказательства микробной теории инфекционных болезней...

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

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

Однако оставался еще один ключевой вопрос, без ответа на который невозможен был дальнейший прогресс, а именно, почему человек, находящийся в перманентном контакте с микроорганизмами, заболевает только при инвазии строго определенных («специфических») бактерий? Какие факторы и свойства обеспечивают этим бактериям возможность развития инфекционного заболевания?..

Весьма значительный вклад российских ученых в изучение механизмов развития инфекционных заболеваний. Имена многих клиницистов стоят у истоков становления инфекционных болезней как клинической дисциплины, начиная со времен М.Я. Мудрова, Г.А. Захарына, С.П. Боткина, А.А. Остроумова, Н.Ф. Фи-

латова и других. Международное признание получили имена отечественных ученых, работающих на рубеже XIX–XX столетий в институте Пастера, среди которых особое место занимает И.И. Мечников, руководивший одной из ведущих лабораторий института, в которой работали, стажировались многие наши соотечественники.

Таким образом, уже в начале XX столетия были определены основные критерии, позволяющие определить границы для выделения инфекционных заболеваний, которые, кстати, остаются действующими до сих пор.

На сегодняшний день сложилась достаточно парадоксальная ситуация. Ряд заболеваний человека, инфекционная природа которых была установлена относительно недавно (например, хеликобактерная инфекция, болезнь Уиппла и др.), оказались в зоне компетенции иных клинических специалистов, в результате чего произошло разделение инфекционных болезней на «инфекционные» и «неинфекционные». В научном понимании подобное подразделение не имеет ни смысла, ни объяснения.

Мы оказались заложниками классических представлений об инфекционных заболеваниях, критерии которых первоначально были определены по степени их контагиозности, т.е. эпидемической опасности для окружающих... Хотя накопилось достаточное количество научных данных, требующих более широкого взгляда, на инфекционную патологию, в частности, с общепатологических позиций.

Исходя из этого можно заключить, что формирование инфекционных болезней как клинической дисциплины до сих пор окончательно не произошло, и в настоящее время происходит накопление принципиально новых сведений о роли возбудителей инфекционных заболеваний в общей патологии человека, логическим завершением чего следует ожидать разработку новых концепций относительно роли и значения микроорганизмов как в общей патологии человека (а не только при инфекционных формах), так и в естественных (физиологических) условиях развития.

Принципиально новыми тенденциями в эволюции наших представлений об инфекционных заболеваниях является расширение границ инфекционной патологии, прежде всего за счет открытия новых возбудителей и установления их роли в развитии заболеваний, ранее считавшихся неинфекционными, и определение значения возбудителей инфекционных заболеваний в хронической патологии человека.

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



БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЭНДОТОКСИНЫ

Исключительное значение в понимании механизмов развития инфекционных заболеваний сыграло открытие **бактериальных токсинов**.

Р.Коч в 1884 г. на одной из своих лекций, обсуждая механизмы развития холеры, высказал суждение, что характер обнаруживаемых патолого-анатомических изменений у экспериментальных животных при внутрибрюшинном введении культуры холерного вибриона позволяет предположить роль бактериальных ядов. Сама по себе эта мысль не была революционной, поскольку исследования по изучению растворимых токсинов в то время уже проводились как в Берлине, так и в Париже, однако она нацелила Рихарда Пфейффера, ученика Р.Коха, на более детальное изучение патогенеза холеры.

Именно в результате этой работы была описана «токсическая субстанция», связанная с телом микробной клетки... «Проведя серию изящных экспериментов, основанных на глубоком проникательном анализе, Пфейффер сформулировал концепцию эндотоксина как яда, который тесно связан с микробной клеткой, высвобождаемого только после ее гибели, вызывая развитие патологических реакций.

Завершить изучение химической структуры эндотоксина и определить оптимальные методы его экстракции стало возможным лишь в 50-е годы, однако это не прояснило ситуацию, а скорее, сделало этот биополимер еще более загадочным. Оставалось совершенно непонятным, каким образом эндотоксины обладают таким удивительно неправдоподобным спектром биологической активности, включающим, с одной стороны, участие в развитии инфекционных заболеваний, индукцию лихорадки, ДВС-синдрома и шока, а с другой, являются мощным стимулятором иммунной системы, повышающим резистентность организма к инфекции, способствуя

спираль этих работ шла параллельно достижениям в области **всех фундаментальных наук**, а оригинальная литература год за годом, как в зеркале, отражала уровень потенциальных возможностей проводимых исследований. Интенсивность проводимых исследований постоянно возрастала, поскольку их результативность имела непосредственное прикладное значение, в частности, в разработке способов и методов диагностики, лечения и профилактики состояний, в развитии которых ведущую роль играют ЛПС.

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

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

W.H.Welch в 1888 г. (цит. по Atkins E., 1984) одним из первых высказал предположение, что микробные агенты вызывают развитие лихорадки не прямым путем, способствуя высвобождению «ферментов», возможно из лейкоцитов, которые уже непосредственно воздействуют на ЦНС. W.Menklin в 40-х годах XX столетия сформулировал гипотезу, согласно которой действие эндотоксина (ЛПС) на организм опосредовано медиаторами, которые вырабатываются клетками организма.

Особое значение в доказательстве правильности выдвинутой гипотезы отводилось экспериментальным работам по индукции лихорадки. В одном из первых фундаментальных исследований, выполненных Bennett I.L. и Beeson P.B. в 1953 г., было доказано, что при введении лабораторным животным кристаллического экстракта острого воспалительного экссудата («Menkin's пирексин») и различных микробных агентов, в их крови обнаруживается «лейкоцитарный пироген».

70–80-е годы ознаменовались детальным изучением молекулярных механизмов регуляции клеточных функций организма под действием эндотоксинов. Особое место в этих исследованиях занимали работы по изучению роли проталландинов, увеличению синтеза которых при экспериментальных грамотрицательных инфекциях было установлено в работах R.A. Giannelis (1973–1979). В эти годы именно проталландинам отводилась ведущая роль в развитии воспалительной реакции, индуктированной бактериальными эндотоксинами.

В 1976–1982 гг. нами была проведена серия клинико-экспериментальных исследований, посвященных уточнению значения проталландинов в развитии синдрома интоксикации при острых кишечных инфекциях. В частности, было установлено, что эндотоксины энтеробактерий способны значительно усиливать биосинтез проталландинов из арахидиновой кислоты (С.Г. Пак, М.Х. Турьянов, 1979), который, в свою очередь, опосредует развитие функциональных расстройств со стороны гемостаза, гемодинамики и других систем макроорганизма. Логическим завершением этой серии работ явилось обоснование раннего использования ингибиторов биосинтеза проталландинов в терапии больных с эндотоксинемиями (С.Г. Пак с соавт., 1988).

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

По мере расширения наших представлений относительно механизмов действия бактериальных ЛПС неоднократно предпринимались попытки применения различных классов фармакологических препаратов, точкой приложения которых были «ключевые звенья патогенеза» эндотоксинемий.

Хотя проводимые клинико-экспериментальные исследования и давали определенные надежды терапевтической эффективности применения этих препаратов при эндотоксинемиях, тем не менее, ни один из них не стал препаратом выбора. Эти исследования можно рассматривать как продолжение увлекательного поиска «золотой пули» (по Paul Ehrlich) и создания «чудо-лекарств», как еще совсем недавно называли антибактериальные препараты. Однако, на самом деле, они служат отражением степени и глубины наших представлений о хитросплетениях патогенетических механизмов развития инфекционных заболеваний.

И следует признать, что чем глубже мы познаем механизмы развития инфекционных заболеваний, тем яснее и отчетливее понимаем, что универсального лекарства быть не может.

«Золотым ключом» в решении проблемы повышения эффективности проводимых нами терапевтических и профилактических мероприятий при инфекционных заболеваниях является комплекс



ное изучение инфекционного процесса с обязательным учетом функционального естественных (природных) защитных систем макроорганизма.

ИНФЕКЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС КАК ОБЩЕПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ФЕНОМЕН

За относительно короткий исторический период научного изучения инфекционных болезней, по мере накопления фактического материала, менялись наши концептуальные представления о механизмах развития инфекционных болезней. На заре становления инфекционных болезней как клинической дисциплины доминирующими были представления о главенствующей роли возбудителей в развитии заболевания, поскольку факторы патогенности микробов («вирулины», «агрессины», токсины) рассматривались как абсолютный и инвариабельный признак, т.е. присущий всем представителям данного вида бактерий. Кстати, именно на этих принципах и были основаны постулаты Koch-Henle.

Позднее, хотя и стали признавать значение состояния макроорганизма в развитии инфекционных заболеваний (Smith T., 1913), тем не менее, ведущая роль все же оставалась за микробным фактором. Так, по мнению T.Smith, патогенные микробы обладают «наступательными» и «оборонительными» функциями, что отличает их от непатогенных, и благодаря которым, в конечном итоге, определяется

исход взаимодействия в системе «паразит-хозяин». H.Zinsser одним из первых в 1914 г. классифицировал все микроорганизмы на три группы: (1) чистые сапрофиты; (2) чистые паразиты и (3) паразиты, которые имеют низкие инвазивные свойства и способны вызывать развитие заболевания только в некоторых случаях.

Таким образом, основная масса исследований, проводимых в начале XX столетия, была ориентирована на доказательство причастности к развитию инфекционных заболеваний ограниченной группы возбудителей, обладающих всеми вирулентными свойствами, определяющих их контагиозность.

Данный принцип и был положен в основу выделения инфекционных заболеваний как самостоятельной и даже в определенной степени «изолированной» области клинической медицины, чтобы концептуально определить характер развивающегося инфекционного процесса.

Вплоть до 80-х годов XX столетия основным акцент в изучении патогенеза инфекционных болезней делался именно на острые формы заболевания, тогда как состояния, сопровождаемые длительной персистенцией возбудителя (носительство, хронические формы), оставались «белым пятном», а практиковавшиеся методы их лечения практически ничем не отличались от терапии острых форм заболевания.

Огромное значение в осмыслении и понимании характера инфекционного заболевания имели общепатологические теории, значение которых состояло в попытках объяснения патологических состояний с точки зрения регуляторных процессов макроорганизма. Claude Bernard (1813–1878), проводя свои исследования в области физиологии, одним из первых высказал идею и предпринял попытку ее обоснования относительно того, что все жизненные процессы в организме имеют только одну цель — поддержание постоянства внутренней среды.

... Благодаря этим теоретическим исследованиям патологические процессы макроорганизма, в частности инфекционные заболевания, стали рассматривать как «...динамический, развивающийся [процесс] со своей причиной и следствием» (А.Ф. Филиппин), «...физиологические защитные и патологические реакции, возникающие в определенных условиях внешней среды в ответ на воздействие патогенных микробов» (А.Ф. Филиппин, Г.П. Руднев).

Планируя проведение научных исследований на нашей кафедре, мы исходили из системного взгляда на изучение проблемы синдрома интоксикации, рассматривая изменение активности различных гуморальных регуляторных систем не только

непосредственно с функциональным состоянием органов и систем, но и в неразрывной взаимосвязи между собой.

Наибольшее внимание нами было уделено системам гемостаза и гемодинамики, функциональное состояние которых обеспечивает адаптивное функционирование жизнеобеспечивающих систем макроорганизма (Беликов Д.В., 1990). В частности, нами в клинко-экспериментальных исследованиях

была установлена стадийность в изменении плазменного и клеточного звеньев гемостаза и микроциркуляции в зависимости от выраженности интоксикационного синдрома (Ибрагимов Б.М., 1982; Убеева И.П., 1982; Турьянов М.Х., 1983).

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

На ранних стадиях развития синдрома интоксикации под действием эндотоксинов происходит активация фактора Хагемана (XII фактора свертывания), который является ключевым ферментом, связывающим в единую функциональную полисистему свертывающую, противосвертывающую и калликреин-кининовую системы, функциональное состояние которых определяет параметры кардиогемодинамики (Мамаева Л.В., 1984; Малов В.А., 1984). В работе Д.Б. Цукерман (1988) было установлено, что при сальмонеллезе эндотоксин является пусковым фактором в цепи морфофункциональных реакций тромбоцитов (агрегация, образование и секреция 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 тромбоскана А2 (Студенникова Л.Н., 1991) и циклических нуклеотидов (Абидов М.Т., 1986) в сыроворотке крови.

В последние годы в результате проводимых экспериментальных исследований получены принципиально новые данные, позволяющие существенно расширить наши представления о взаимодействии гуморальных регуляторных систем в развитии воспалительной реакции макроорганизма в ответ, в частности,

на бактериальные эндотоксины. Новизной современного взгляда является то, что они базируются на единстве механизмов инициации каскада патологических изменений и тесном взаимодействии воспалительной, коагуляционной и эндотелиально-клеточной дисфункции, представляющих собой единый блок патофизиологических реакций.

Распространение же в регуляции взаимодействия систем свертывания и воспаления приводит к системному микротромбообразованию, которое лежит в основе развития органов, определяющих их контагиозность.

Данный принцип и был положен в основу выделения инфекционных заболеваний как самостоятельной и даже в определенной степени «изолированной» области клинической медицины, чтобы концептуально определить характер развивающегося инфекционного процесса.

Вплоть до 80-х годов XX столетия основным акцент в изучении патогенеза инфекционных болезней делался именно на острые формы заболевания, тогда как состояния, сопровождаемые длительной персистенцией возбудителя (носительство, хронические формы), оставались «белым пятном», а практиковавшиеся методы их лечения практически ничем не отличались от терапии острых форм заболевания.

Огромное значение в осмыслении и понимании характера инфекционного заболевания имели общепатологические теории, значение которых состояло в попытках объяснения патологических состояний с точки зрения регуляторных процессов макроорганизма. Claude Bernard (1813–1878), проводя свои исследования в области физиологии, одним из первых высказал идею и предпринял попытку ее обоснования относительно того, что все жизненные процессы в организме имеют только одну цель — поддержание постоянства внутренней среды.

... Благодаря этим теоретическим исследованиям патологические процессы макроорганизма, в частности инфекционные заболевания, стали рассматривать как «...динамический, развивающийся [процесс] со своей причиной и следствием» (А.Ф. Филиппин), «...физиологические защитные и патологические реакции, возникающие в определенных условиях внешней среды в ответ на воздействие патогенных микробов» (А.Ф. Филиппин, Г.П. Руднев).

Планируя проведение научных исследований на нашей кафедре, мы исходили из системного взгляда на изучение проблемы синдрома интоксикации, рассматривая изменение активности различных гуморальных регуляторных систем не только

(Окончание на 8-й стр.)