Авторское мнение

Исторические аспекты диагностики и лечения туберкулеза

Субботина В.Г., Сушкова Н.В., Осколкова А.И., Майер И.С.

ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России

Поступила в редакцию 04 октября 2022 г., Принята в печать 13 октября 2022 г.

© 2022, Субботина В.Г., Сушкова Н.В., Осколкова А.И., Майер И.С.
© 2022, Психосоматические и интегративные исследования

Резюме:

На протяжении сотен лет туберкулез был приговором. Открытие Ведущей причиной смертности от инфекционных заболеваний в мире, опережая ВИЧ/СПИД и COVID-19 является туберкулез, который в 1993 году Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) объявлен национальным бедствием. Подчеркивая значимость этой проблемы, 24 марта объявлен ВОЗ всемирным днем борьбы с туберкулезом. Это заболевание было известно со времен египетских фараонов. Основные клинические признаки туберкулеза (кашель, мокроту, кровохарканье и истощение) перечисляет великий средневековый ученый Абу Али Хусейн Ибн Сина. В середине XVI века об инфекционной природе туберкулеза сделал предположение Джилорамо Фрокасторо. Рене Лаэннек описал туберкулезный бугорок, который стал основным признаком туберкулеза. Р. Кох в 1882 г. выделил возбудителя туберкулеза, за это открытие был награжден Нобелевской премией по физиологии и медицинестрептомицина несколько остановило его распространение. А. Кальметт и К. Герен разработали вакцину, названную БЦЖ, введение которой в практику значительно снизило заболеваемость туберкулезом.

В 2021 году в Центре Гамалеи создали вакцину МИР 24, которая может быть использована не только для профилактики туберкулеза, но и его лечения.

Ключевые слова: туберкулез, Рене Лаэннек, Роберт Кох, А. Кальметт, К. Герен, вакцины БЦЖ, МИР 24, профилактика.

Библиографическая ссылка: Субботина В.Г., Сушкова Н.В., Осколкова А.И., Майер И.С. Исторические аспекты диагностики и лечения туберкулеза. Психосоматические и интегративные исследования 2022; 8: 0401.

Author's opinion

Historical aspects of tb diagnosis and treatment

Subbotina V.G., Sushkova N.V., Oskolkova A.I., Mayer I.S.

FBGOU VO Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky Ministry of Health of Russia

Received on 04 October 2022, Accepted on 13 October 2022

© 2022, Subbotina V.G., Sushkova N.V., Oskolkova A.I., Mayer I.S.
© 2022, Psychosomatic and Integrative Research

Summary:

The leading cause of death from infectious diseases in the world, ahead of HIV/AIDS and COVID-19 is tuberculosis, which was declared a national disaster by the World Health Organization (WHO) in 1993. Emphasizing the importance of this problem, March 24 has been declared World Tuberculosis Day by WHO. This disease has been known since the time of the Egyptian pharaohs. The main clinical signs of tuberculosis (cough, sputum, hemoptysis and exhaustion) are listed by the great medieval scientist Abu Ali Hussein Ibn Sina. In the middle of the XVI century, Girolamo Fracastoro made an assumption about the infectious nature of tuberculosis. Rene Laennec described a tuberculosis tubercle, which became the main sign of tuberculosis. R. Koch in 1882 identified the causative agent of tuberculosis, for this discovery he was awarded the Nobel Prize in Physiology and Medicine. For hundreds of years, tuberculosis has been a verdict. The discovery of streptomycin somewhat stopped its spread. A. Calmette and K. Guerin developed a vaccine called BCG, the introduction of which into practice significantly reduced the incidence of tuberculosis.

In 2021, the MIR 24 vaccine was created at the Gamalei Center, which can be used not only for the prevention of tuberculosis, but also for its treatment.

Keywords: tuberculosis, Rene Laennec, Robert Koch, A. Calmette, K. Guerin, BCG vaccines, MIR 24, prevention.

Cite as Subbotina V.G., Sushkova N.V., Oskolkova A.I., Mayer I.S. Historical aspects of tb diagnosis and treatment. Psychosomatic and Integrative Research 2022; 8: 0401.

Введение

Самое древнее и широко распространенное заболевание – туберкулез, история борьбы с которым насчитывает не одно тысячелетие. Но и по сей день туберкулез остается ведущей причиной смертности от заболеваний инфекционной природы, опережая ВИЧ/СПИД и COVID-19. Скрытая форма этой болезни, проявиться может в любой момент и встречается минимум у 25% всего населения земли. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) обозначила проблему туберкулеза как одну из глобальных проблем в области здравоохранения. С этого момента усилия и противостояния недугу увеличились, а статистика заболеваний туберкулезом снизилась. По данным Росстата в 2019 г. выявлено около 10 млн. новых случаев заболевания в так называемой «активной» фазе. На конец 2020г в России туберкулезом заболевало в среднем 129 человек на каждые 100000 населения. При этом средняя цифра заболеваемости падает примерно на 1 – 2% в год [1]. В 1993 году Всемирной организацией здравоохранения туберкулез был объявлен национальным бедствием, а день 24 марта – Всемирным днем борьбы с туберкулезом, утвержденным для того, чтобы напомнить обществу о глобальной проблеме в области здравоохранения. Символом дня была выбрана ромашка, как символ «чистого дыхания».

1 мая 1908 года в Швеции впервые был отмечен день белой ромашки. В знак солидарности с больными туберкулезом мужчины вдевали белую ромашку – символ любви, уязвимости, ранимости и вместе с тем растительного антибиотика, входящего в состав средств народной медицины, применявшихся для лечения туберкулеза – в петлицы или привязывали к головным уборам, женщины же – к платью. Вырученные средства от продажи цветов направлялись на помощь больным. Праздник дня белой ромашки, но не столь массово отмечался и в других странах Европы, например, в Женеве (Швейцария) на первомайских собраниях трудящихся примерно с 1900 года. В последующие годы этот праздник распространился практически на все скандинавские страны.

Цель исследования: обобщение литературных данных об истории открытия возбудителя туберкулеза, методов его лечения и привлечения внимания медицинского сообщества врачей к проблеме туберкулеза, который является по настоящее время одной из ведущих причин смертности от инфекционных заболеваний.

Материал и методы исследования

Предметом данного сообщения явился анализ данных литературы об истории открытия возбудителя туберкулеза и методах его лечения на различных этапах развития общества.

Результаты исследования и их обсуждение

Об этой болезни было известно еще со времен египетских фараонов, признаки туберкулеза костей, суставов были обнаружены у их мумий. В одном из первых в истории медицины источнике «Веды» (III тыс. до н.э.) – представлены отдельные сведения о туберкулезном процессе. В «Кодексе Хаммурапи» (II тыс. до н.э.), своде законов Вавилонии, описывая заранее заболевание с лихорадкой – «легочная чахотка», дающее право мужчине на развод с женщиной, заболевшей ею. Догадываясь о заразности этого заболевания лиц даже с подозрением на «легочную чахотку» изолировали с целью избежать заражения здоровых людей.

Следует отметить, что под «чахоткой» в древности, в Средневековье, а также в XIX веке, подразумевали не только туберкулез, а длинный ряд заболеваний, протекавших с температурной реакцией: это были катары верхних дыхательных путей, пневмонии, нейросифилис и др. Анализируя ретроспективно сохранившиеся труды врачей (от Гиппократа, безымянных ученых Древнего Востока до XIX века – периода открытия туберкулеза) совершенно очевидно, что распространенность и смертность от туберкулеза во все времена были очень большими. По данным разных источников сегодня треть населения планеты инфицирована палочкой Коха, а новые случаи заражения происходят каждую секунду.

Классические описания легочного туберкулеза были сделаны еще античными авторами. Гиппократ и Гален описывали туберкулез под именем «чахотки», что в переводе с древнегреческого обозначало «увядание, иссушение». Основные клинические признаки туберкулеза (кашель, мокроту, кровохарканье и истощение) перечисляет великий средневековый ученый Абу Али Хусейн Ибн Сина. Джилорамо Фракасторо первым в середине XVI века в работе «О контагии, контагиозных болезнях и лечении» (1546 г.) указывает на инфекционную природу туберкулеза.

В разное время подходы к лечению туберкулеза были неоднозначными: человечество прошло путь от попыток вылечить болезнь сваренном в молоке с сахаром мхом, настойкой дегтя, сном в коровнике и даже смехом. Верным способом излечения считалось прикосновение короля, но не к больному, а к монетке, которую передавали несчастному. Эдуард I так «исцелял» до двух тысяч больных в год. Гален рекомендовал лечение чахотки прогулками на свежем воздухе, красным вином, морскими путешествиями и молоком, что во второй трети XIX века порождает моду на воды, морские курорты и санатории, находящиеся в горах.

Существовали и лекарственные протоколы лечения больных с разными стадиями «чахотки», которые помогали снять и облегчить симптомы. В 1800-е годы кашель пытались уменьшить кровопусканием, разжижить мокроту –лекарством из смеси паприк, лука и аммониака (эта растительная смола и сейчас входит в состав некоторых отхаркивающих средств), а пищеварение улучшали с помощью кислых сиропов и горьких отваров. С запущенной формой «чахотки» боролись «гнилью внутренних соков», а также с помощью хинина и вяжущих средств – смолы и камфоры; головную боль и бессонницу снимали настоями из наперстянки, болиголова, красавки и опия. Умирающим пациентам медики прописывали банки, а также препараты ртути и уксусно-свинцовой соли: больной зачастую умирал раньше (т.к. симптомы отравления появлялись намного раньше), чем улучшение самочувствия.

© 2022, LLC Science and Innovations, Saratov, Russia

Врачи также решались и на более серьезные меры. Одной из причин кровохарканья считался «нарыв в легких», который нужно было разрушить и очистить. Для этого на грудную клетку или спину человека ставили «нарывный» пластырь или искусственно старались вызывать появление язвы с нагноением между ребрами пациента. Врачи сообщали больному, что слишком маленькие язвы не принесут ему пользы и вообще «средства, причиняющие небольшую боль, будут наименее и полезны». Те пациенты, которые боялись данного вмешательства, могли пройти другой путь: кричать, смеяться, а также нюхать уксус или проехаться в телеге по рытвинам, чтобы внутренний нарыв вскрылся самостоятельно от механического сотрясения легких.

Прорыв в осознании природы туберкулеза происходит в XIX веке, когда в 1819 году французский анатом и врач Рене-Теофиль Лаэннек описывает туберкулезный бугорок, который стал основным признаком туберкулеза. Русский ученый и выдающийся хирург Пирогов Н.И. в 1852 году указал на инфекционную природу данного заболевания.

Немецкий микробиолог Роберт Кох в 1881 г. приступил к изучению проблемы туберкулеза, т.к. представлялось, что предотвратить развитие туберкулеза намного проще, чем долго и мучительно лечиться. Будучи уверенном в микробном происхождении заболевания, Р. Кох поставил задачу найти возбудителя главного «убийцы» того времени. Он многократно и тщательно исследовал ткани, мокроту, плевральную жидкость больных, находящихся на лечении в клинике Шарите и зараженных эмпирическим путем лабораторных животных. Сам заражается туберкулезом, но к счастью, избегает тяжелого течения. Микроб-возбудитель долго не был обнаружен. Тогда Р. Кох стал применять различные красители и их комбинации для окраски препаратов и только проведение опыта 271-й использованной новой комбинации смеси реактивов обнаружил на коричневом фоне разрушенных клеток легочной ткани ярко-синие слегка изогнутые палочки. Он обнаружил возбудителя туберкулеза! В марте 1882 года Р. Кох представил свои выводы на ежемесячной встрече общества физиологов в Берлине. Аргументами, подтверждающими его выводы, были следующие, названные в последствии триадой Коха: 1) При любой форме туберкулеза выявляется один и тот же возбудитель – бацилла Коха; 2) Возбудитель, введенный в организм лабораторного животного, вызывает туберкулез; 3) Ни при каком другом заболевании такой возбудитель не выделяется. В честь ученого открытый им возбудитель туберкулеза был назван «бациллой Коха» (по современной классификации «микобактерия туберкулеза»). В 1905 году за исследования и открытия, касающиеся этиологии и лечения туберкулеза, Р. Кох был награжден Нобелевской премией по физиологии и медицине.

Увеличение численности городов, а также скученность населения и крайне низкая санитарная культура привели к тому, что в XVIII–XIX веках туберкулез нанес беспрецедентный удар по человечеству, собирая жертвы среди разных слоев населения. Среди великих людей длинную вереницу пострадавших составили: Александр Куприн и Джордж Байрон, Ги Мопассан и Вальтер Скотт, Никола Паганини, Федор Достоевский, Фредерик Шопен, Виссарион Белинский, Антон Чехов, Максим Горький и многие-многие другие.

К началу XX века туберкулез оставался широко распространенным заболеванием. В 1900 году во Франции умирали 473 человека на 100 тысяч жителей, в Австрии – 379, а в Швеции – 311 и т.д. На фоне продолжающегося экономического роста до первой мировой войны в отдельных странах наблюдается снижение смертности от туберкулеза (Берлин, Амстердам, Копенгаген, Великобритания) и этот показатель стабилизируется в Осло, Париже, Вене, Хельсинках [2].

Лечение туберкулеза – сложная миссия. Основные препараты – антибиотики. Приговором туберкулез перестал быть в 1943 году в связи с открытием Зельманом Ваксманом антибиотика стрептомицина, который позволил остановить более быстрое распространение туберкулеза, но ненадолго, т.к. в дальнейшем стала развиваться антибиотикорезистентность и встал вопрос о поиске новых способов лечения [3]. До этого болезнь лечили исключительно хирургическим путем. К этому времени человечество накопило большой опыт в борьбе с тяжелыми инфекционными заболеваниями, такими как оспа и дифтерия, путем вакцинации. Актуальным стал вопрос о разработке вакцины от туберкулеза.

Вакцина БЦЖ – единственный препарат, который применяют до настоящего времени для профилактики туберкулеза. Вакцину разрабатывали в Институте Л. Пастера в Лилле в период с 1908 по 1921 год Альбертом Кальметом (1863 – 1933) и Камилем Гереном (1872 – 1961). Итогом этой многолетней деятельности явился полученный авирулентный штамм, получивший название БЦЖ (BCG, BacilleCalmette–Guerin). В 1921 году в парижской больнице «Шарите» вакцина БЦЖ впервые вводится новорожденному, чья мать через несколько часов после его появления на свет умирает от туберкулеза [4].

В 1925 году Кальмет передал свою вакцину в СССР профессору Льву Тарасевичу. Это событие имело политическое значение, поскольку демонстрировало дипломатическое доверие между Францией и СССР. Штамм БЦЖ, полученный в ходе работы группы Л.А. Тарасевича, был назван BCG – 1 Russia.

Всего через три года обнаружилось, что смертность от туберкулеза снижается в группах привитых детей, а в 1928 году было рекомендовано вакцинировать БЦЖ новорожденных детей из «группы риска».

С середины 1950-х годов вакцинация новорожденных вакциной БЦЖ становится обязательной не только в Советском Союзе, но и во многих других странах мира, прежде всего европейских, исключением стали Нидерланды. В 1948 году первой из неевропейских стран обязательную вакцинацию вводит Индия, Бразилия – в 1967 году, позднее Сингапур, Малайзия и другие. До 1962 года БЦЖ вводилась новорожденным перорально (через рот), но позже был разработан внутрикожный метод введения. При отсутствии противопоказаний у новорожденных БЦЖ делают внутрикожно в первые 3 – 7 дней в плечо, а при наличии отрицательной пробы Манту – повторно в 7 и 14 лет проводят повторную иммунизацию. Прививка делается на 3 – 4 сутки после рождения, только с согласия матери, оформленного письменно в истории развитии новорожденного. После операции кесарева сечения по показаниям срок пребывания матери с ребенком в родильном учреждении увеличивается до семи дней. Следовательно, БЦЖ могут сделать позже на 2 – 4 дня. Если у ребенка имеются противопоказания (временных или постоянных) у ребенка ему дается медотвод, который оформляется при выписке из роддома. В будущем, если противопоказаний у ребенка уже нет – его будут вакцинировать по индивидуальному графику. БЦЖ должна вводиться разобщенно от всех других вакцин, в индивидуальный день. Важно знать, что провести ее нужно как можно раньше на первом году жизни ребенка, чтобы начал формироваться иммунный ответ. Сомнительная

© 2022, ООО «Наука и инновация», Россия, г. Саратов

или положительная реакция Манту у детей после прививки БЦЖ говорит о том, что противотуберкулезный иммунитет выработался и ревакцинация не требуется. В 1985 году для иммунизации ослабленных (недоношенных) новорожденных в СССР была предложена вакцина БЦЖ-М (более «щадящая», доза в которой вдвое уменьшена), позволяющая снизить риск возникновения возможных осложнений у иммунизированных [5].

Сегодня во всем мире проходят иммунизацию более 100 миллионов новорожденных.

В конце 1990-х годов несколько европейских государств прекращают использовать вакцину БЦЖ для массовой иммунизации населения, сославшись на небольшую заболеваемость туберкулезом, что, как показало время в дальнейшем, было преждевременным и очень ошибочным.

В 1907 году австрийский иммунолог Клеменс Пирке разрабатывает накожную туберкулиновую пробу, а французский медик Шарль Манту предложил более действенную внутрикожную или подкожную пробу, которые в течении целого столетия остаются основными методами диагностики туберкулеза у детей и лишь сравнительно недавно стали уступать свои позиции более современному диаскин-тесту.

Немецкий физик Вильгельм Конрад Рентген в 1885 году открывает миру Х-лучи. Через год, в 1886 году, итальянские ученые Бателли и Карбассо предлагают использовать рентгенологическую методику не только для диагностики переломов костей, но и в диагностике туберкулеза легких. До сих пор модернизированная методика флюорографии продолжает оставаться одним из основных способов массовой рентгенодиагностики туберкулеза легких.

Самой острой проблемой иммунизации является то, что иммунитет, который сформировался после введения БЦЖ, со временем может заметно снизится, через 25 лет практически исчезнуть, а ревакцинация помогает далеко не всегда. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью представляет собой кризисную ситуацию и угрозу безопасности здравоохранения. Одна из причин ограниченной эффективности БЦЖ скрывается в особенностях иммунного ответа на эту прививку, которую не стоит недооценивать. Пусть она не может всецело защитить организм человека от туберкулеза, зато заметно снижает риск развития осложнений от данного заболевания (например, туберкулезного менингита).

Мировой спрос на вакцину продолжает расти: в 2015 году он составлял 152,2 млн. доз, а в 2019 – 325 млн. доз. Это говорит о том, что пока туберкулез не будет полностью уничтожен, человечество на Земле будет нуждаться в вакцине, будь то БЦЖ или другой, разрабатываемый более улучшенный препарат, который более надежно будет защищать организм от туберкулеза [6].

В 2021 году в Центре им. Гамалеи создали мощное оружие против микобактерий – возбудителей туберкулеза – вакцину МИР 24. Это не замена вакцине БЦЖ, выпущенной ровно 100 лет назад, а дополнение к ней. Новая вакцина усилит эффект БЦЖ и может быть использована не только для профилактики туберкулеза, но и его лечения. В Центре Гамалеи считают, что препарат поступит в массовое производство в течение ближайших двух лет.

Заключение

Целиком и полностью ликвидировать туберкулез довольно трудно. Это связано как со сложностями диагностики, лечения заболевания, так и с неимением надежной вакцины, которая бы значительно снизила вероятность заболеть. Необходимо помнить, что туберкулез это контролируемое, т.е. управляемое инфекционное заболевание и проведение четких и активных мероприятий по профилактике туберкулеза (раннее выявление больных, вакцинация детского населения, обсервация бактериовыделителей, проведение противоэпидемических мероприятий, прохождение взрослым населением ежегодного флюорографического обследования) позволят достичь значительного уменьшения распространенности этого серьезного заболевания. Сдержать распространение туберкулеза одними усилиями медицинского невозможно. Необходим сопряженный подход к решению этой проблемы с привлечением административных ресурсов, всех неравнодушных ведомств, общественных организаций и меценатов [7]. Исключительно совместными усилиями можно достигнуть положительных сдвигов в решении данной проблемы. Именно поэтому важнейшей задачей здравоохранения в рамках целей в области устойчивого развития по данным ВОЗ является прекращение эпидемий туберкулеза к 2030 году.

Миру остается ждать разработки новых лекарств, вакцин и надеяться, что туберкулезные микобактерии не придумают окружные пути раньше нас [8].

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Список литературы

1. Богородская Е.М., Стерликов С.А., Попов С.А. Проблемы формирования эпидемиологических показателей по туберкулезу. Проблемы туберкулеза и болезней легких 2008; 7: 8-14.
2. Вартанян Ф.Е., Шаховский К.П. Туберкулез: проблемы и научные исследования в странах мира. Проблемы туберкулеза 2002; 6: 48-50.
3. Эргешов А.Э., Пунга В.В., Русакова Л.И., Стерликов С.А., Якимова М.А. Туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза в Российской Федерации. Вестник Авиценны 2018; 2: 314 – 319.
4. Punam Mangtani, Ibrahim Abubakar, Cono Ariti, Rebecca Beynon, Laura Pimpin Protection by BCG Vaccine Against Tuberculosis: A Systematic Review of Randomized Controlltd Trials. Clinical Infectious Diseases 2014; 58: 470 – 480.
5. Севостьянова Т.А., Аксенова В.А., Белиловский Е.М. Вакцинопрофилактика туберкулеза в мегаполисе: ее эффективность и возникающие проблемы. Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2016; 3: 49 – 59.
6. Бородулина Е.А., Скворцова Е.С., Бородулин Б.Е., Вдовушкина Е.С. Проблема уголовно-исполнительной системы России (туберкулёз). Медицинский альманах 2014; 2 (32): 24 – 29.
7. Бурыхин В.С., Должанов А.А. Проблема туберкулёза в системе ФСИН России. Актуальные проблемы деятельности подразделений УИС: сборник материалов 2014: 477.

© 2022, LLC Science and Innovations, Saratov, Russia

8. Субботина В.Г., Сушкова Н.В., Ильин А.А.. и соавт. Борьба с туберкулезом: от Роберта Коха до наших дней. В сборнике: Наука и инновации – современные концепции. Сборник научных статей по итогам работы Международного научного форума. Отв. Редактор Д.Р. Хисматуллин. Москва, 2022: 102 – 109.

Авторы:

Субботина Вера Григорьевна – к.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского, e-mail: sersubbotim@rambler.ru, 8-905-328-58-95

Сушкова Наталья Владимировна – к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского, e-mail: ekimova82@inbox.ru; 8-927-106-83-33

Осколкова Анна Ивановна – д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского; e-mail: kodochigovaai@yandex.ru; 8-917-985-32-85

Майер Илья Сергеевич – студент 4-го курса педиатрического факультета, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского; e-mail: ekimova82@inbox.ru; 8-927-106-8333

© 2022, ООО «Наука и инновация», Россия, г. Саратов