

УПРАВЛЕНИЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

ИСТОРИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА – ОСНОВНЫЕ ВЕХИ

Баласанянц Г.С., Шульгина М.В.

В преддверии Международного дня борьбы с туберкулезом целесообразно вспомнить основные вехи борьбы человечества с туберкулезом. История туберкулеза – история роста знаний человечества, смелых и неожиданных открытий, результатов напряженной многолетней работы, жестоких разочарований. В статье приводятся только даты и описание событий, в некоторых случаях их краткая история.

460-370 годы до н.э. Клинические проявления фтизиса (чахотки) описаны Гиппократом в 1 й книге Корпуса «Эпидемии».

Около 174 года до н.э. – Клариссимус Гален описывал туберкулез и рекомендовал для лечения таких больных свежий воздух, молоко и морские путешествия.

496 – 1700 (?) годы – Прикосновению монархов из династии Капетингов, а позже и из других европейских династий приписывается способность излечивать золотуху или скрофулу: *«Король тебя коснется, Господь тебя излечит»*. Первым целителем выступил французский король Хлодвиг I. Последний случай «королевского лечения», по-видимому, произошел в Англии, при королеве Анне.

1679 – французский анатом Сильвий (F. Sylvius de Boe) в книге *Opera Medica* описал поражения легких и других органов у больных, умерших от чахотки, и употребил слово «бугорок» (tuberculum).

1699 – издание эдикта республики Лукка (современная Италия, Тоскана), в котором говорилось: *«... здоровью человека больше не должны угрожать объекты, оставшиеся после смерти больного чахоткой. Имена больных должны сообщаться властям, и должны предприниматься меры обеззараживания...»*

1720 – английский врач Бенжамин Мартен в своей работе «Новая теория чахотки» предположил, что туберкулез может вызываться *«изумительно маленькими живыми существами, которые, когда они попадают в тело человека, могут вызывать поражения и симптомы заболевания»*. Он также утверждал: *«Следовательно, очень вероятно, что при обычном разделении постели с больным чахоткой, совместных трапезах, или беседах, настолько близких, что можно вдохнуть часть выдыхаемого им воздуха, здоровый человек может заразиться чахоткой»*.

1816 – 1819 – французский врач Рене Лаэннек, изобретший стетоскоп, предложил аускультацию с применением стетоскопа для прослушивания звуков легкого и сердца. В 1818 году он представил результаты своих исследований при применении стетоскопа Академии наук в Париже. В 1819 году им была опубликована двухтомная монография «Аускультации или трактат о диагностике заболеваний легких и сердца»

1839 – Немецкий терапевт Иохан Шенляйн (J. Schonlein) предложил термин «туберкулез».

1854 – Герман Бремер (H. Bremer) представил докторскую диссертацию с амбициозным названием «Туберкулез – излечимое заболевание», и в том же году основал первый санаторий для больных туберкулезом в Гордердорфе (Богемия) среди еловых лесов. Пациентам предоставлялось усиленное питание, они проводили много времени на балконах, на свежем воздухе. Сам Г. Бремер, будучи студентом, изучавшим ботанику, заболел туберкулезом. Его врач рекомендовал ему переехать в регион с благоприятным климатом. Он выбрал Гималаи, где мог продолжить свои ботанические исследования. Он вернулся домой через несколько лет излеченным, и начал изучать медицину.

1858 – врач Нестор Васильевич Постников открыл близ Самары первый в России кумысолечебный санаторий.

1865 – в середине XIX века французский морской врач Жан-Антуан (J.-A. Villemin) наблюдал заражение туберкулезом матросов от одного из них,

который уже был болен. Чтобы доказать инфекционную природу туберкулеза, Вильмен собирал мокроту больных и пропитывал ею подстилку для морских свинок. Животные умирали от туберкулеза. Свои исследования Ж.А. Вильмен изложил в докладе Парижской академии наук 5 декабря 1865 г.: *«Туберкулез - специфическое заболевание, его причиной является инфекционный агент. Туберкулез принадлежит к числу вирулентных заболеваний и должен быть причислен к той же нозологической группе, что и сифилис, и сар»*. Однако спустя 3 года Парижская академия приняла резолюцию, в которой отвергалась точка зрения Ж.А. Вильмена. Наиболее убежденным противником инфекционной природы туберкулеза был Рудольф Вирхов – основатель так называемой клеточной (клеточной) патологии, в которой болезненные процессы сводятся к изменениям в жизнедеятельности элементарных мельчайших частей животного организма — его клеток.

1879 – Инфекционную природу туберкулеза подтвердил патолог Джулиус Конгейм (J. Cohnheim) в опытах на животных (1879). Кусочки органов больных туберкулезом он вводил в переднюю камеру глаза кролика, где и наблюдал образование туберкулезных бугорков.

1880-1890 – разработка первых вакцин против сибирской язвы, холеры кур и, позднее, бешенства Луи Пастером (Louis Pasteur). Эти работы имели значение, которое трудно переоценить, для всего последующего развития инфектологии.

1882 – немецкий бактериолог Роберт Кох (R. Koch) открыл возбудителя туберкулеза, который был назван бациллой Коха (БК). Это событие было расценено мировой общественностью как одно из наиболее выдающихся открытий человечества. Р. Кох обнаружил возбудителя туберкулеза при микроскопическом исследовании мокроты больного туберкулезом после предварительной окраски препарата везувином и метиленовым синим. На заседании физиологического общества в Берлине 24 марта 1882 г. Кох сделал доклад «Этиология туберкулеза», в котором предоставил возможность увидеть возбудителя чахотки под микроскопом

всем желающим. В этом же докладе он сформулировал принципы «получения доказательств того, что тот или иной микроорганизм вызывает определённые заболевания» (ПОСТУЛАТЫ КОХА). В 1905 году за «исследования и открытия в области туберкулеза» "*(for his investigations and discoveries in relation to tuberculosis)* Роберт Кох был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине.

1882 – К. Форланини (С. Forlanini) впервые сообщил об использовании искусственного пневмоторакса при лечении больных легочным туберкулезом. На 6 Конгрессе терапевтов в Риме в 1895 он сообщил уже о нескольких случаях применения этого метода. Этот метод получил широкое распространение в мире. В России А. Н. Рубель применил наложение искусственного пневмоторакса в 1910 г., а в 1912 г. опубликовал первую в мире монографию об этом методе лечения больных туберкулезом.

1882- Франц Циль (F. Ziehl) и Фридрих Нельсон (F. Neelsen) предложили эффективный и специфичный метод окраски кислотоустойчивых микобактерий туберкулеза. Они определили способность к кислотоустойчивому окрашиванию как характерный для бацилл Коха признак.

1883 – И.И. Мечников сформулировал фагоцитарную теорию иммунитета. Он показал, что фагоциты играют ключевую роль в формировании противотуберкулезного иммунитета. Выделив лейкоциты двух типов, он назвал одни из них макрофагами. Макрофаги являются необходимым звеном в формировании иммунологической толерантности. Взаимодействие между туберкулезной палочкой и макрофагами инициирует базисный для туберкулеза процесс — воспаление гранулематозного типа. И.И. Мечников установил полиморфизм МБТ в отличие от Р. Коха, который считал ее мономорфной.

1886 – 1907 – Хирурги Генрих Квинке (H. Quincke, Германия), Эдуардо де Серенвилл (E. de Serenville, Швейцария), Джон Мерфи (J.V. Murphy, США), Лудольф Брауэр (L. Brauer, Германия), рекомендовали

уменьшать объем грудной полости и добиваться коллапса легочной ткани, пораженной туберкулезом, путем резекции участков ребер. Хирург Карл Шпенглер (C. Chpengler) назвал эту операцию торакопластикой.

1890 – Роберт Кох сообщил об открытии средства для лечения туберкулеза – туберкулина. На конгрессе врачей в Берлине он сообщил об этом средстве, которое якобы может сделать неуязвимым восприимчивых к туберкулезу животных и излечить их от туберкулеза. «Возможно, — сказал Кох, — это средство окажется полезным и людям». Туберкулин Коха был водно-глицериновой вытяжкой туберкулезных культур. Использование препарата для лечения людей было начато сразу, и в широких масштабах. Это привело к тяжелым последствиям – препарат не только не предотвращал и не излечивал туберкулез, но и оказался токсичным. Негативный опыт введения в практику туберкулина Коха лег в основу разработки правил введения в широкую клиническую практику новых лекарственных средств, принятых медицинским сообществом в настоящее время.

1887 – в Эдинбурге (Шотландия) Робертом Филипсом (R. Philips) был открыт первый противотуберкулезный диспансер (от франц. dispenser — избавлять, освобождать). В этом новом учреждении оказывалась больным не только медицинская, но и социальная помощь. Из правил первого диспансера: *«Сестры социальной помощи посещают больного на дому и прилагают меры по гигиеническому воспитанию самого больного, его семьи и улучшению домашней обстановки»*. В 1901 г. А. Кальметт открыл диспансер в Лилле (Франция). Диспансер занимался, в основном, диагностической и консультативной работой. В 1903 году первый диспансер был открыт в Германии. В России, в 1909 г. в Москве открыли первую бесплатную амбулаторную лечебницу для больных туберкулёзом. В ней безвозмездно работали 16 врачей, которые, наряду с лечебной работой, проводили большую профилактическую работу среди населения.

1895 – 1896 – открытие рентгеновских лучей Вильхемом Рентгеном (W.K. Röntgen) Первой рентгенограммой стала рентгенограмма кисти руки

его жены, сформированное на фотографической пластине открытыми лучами. Первым медицинским применением рентгеновских снимков был снимок, сделанный Дж. Холл-Эдвардсом (J. Hall-Edwards) в Бирменгеме – снимок руки его ассистента в воткнутой иглой. В этом же году Дж. Холл-Эдвардсом впервые применил рентгеновские снимки при планировании хирургической операции. Таким образом, врачебная практика обогатилась объективным, ценным методом для диагностики и контроля при лечении больного туберкулезом. В 1901 году В. Рентген был первым, кто был удостоен Нобелевской премии по физике «как признание чрезвычайных возможностей, которые предоставило открытие им выдающихся лучей, названных его именем». В. Рентген отказался от патентования своего открытия, поскольку считал, что все человечество должно получить выгоду от этого открытия.

Приблизительно к 1905 году врачи-фтизиатры могли поставить диагноз «туберкулез» или «чахотка» по изменениям в легких, выявленных при рентгене грудной клетки пациента и обнаружении бацилл Коха в мокроте.

Конец 19- начало 20 веков – Первые врачебные конференции и съезды по вопросам борьбы с туберкулезом состоялись во Франции, Англии, Германии. В России в 1899 г. на VII Пироговском съезде врачей в Казани была создана постоянная комиссия по изучению туберкулёза.

1902 – в Берлине была проведена первая международная конференция, посвященная туберкулезу. Было создано Центральное Бюро по предотвращению туберкулеза, которое стало прообразом Международного Союза по борьбе с туберкулезом. Союз был создан в 1920 году, на первой послевоенной конференции представителями 31 страны. В 1910 г. в России была создана Всероссийская лига по борьбе с туберкулезом — общественная организация, существовавшая в основном на благотворительные средства. Первым председателем правления лиги был В. А. Воробьев (1864—1951) — выдающийся терапевт и фтизиатр, один из организаторов Всесоюзного общества фтизиатров. Она занималась сбором средств на борьбу с

туберкулезом, регистрацией больных, организацией туберкулезных санаториев, амбулаторий и больниц, санитарным просвещением населения. Лига располагала 43 амбулаторными противотуберкулезными учреждениями и 18 стационарами на 308 коек.

1904 – опубликованы оригинальные работы А. И. Абрикосова, в которых приводилось детальное описание морфологических очаговых изменений в легких при начальных проявлениях легочного туберкулеза (очаг Абрикосова).

1907 – детский врач из Вены Ш. Пирке (С. Pirquet) предложил кожную пробу с туберкулином для выявления инфицированных людей. Он ввел понятие об аллергии и явился основоположником туберкулинодиагностики. Туберкулин Ш. Пирке отличался по способу получения и по составу от туберкулина Р. Коха.

1908 – 1919 – французские исследователи Альберт Кальметт (Albert Calmette) и Камилл Герен (Camille Guerin) путем многократных (230) последовательных пассажей микобактерий бычьего вида (*Mycobacterium bovis*) нескольких пересевов на искусственной среде добились снижения вирулентности бациллы Коха и увеличения ее иммуногенных свойств. Это позволила создать применяемую и сегодня вакцину БЦЖ. Вакцинный штамм был назван «бациллы Кальметта — Герена» (BCG, Bacilles Calmette — Guerin). Вакцина БЦЖ впервые была привита новорожденному ребенку в 1921 г.

1 мая 1908 года – в Швеции впервые был проведен день Белой ромашки, ставшей символом борьбы с туберкулезом. В России первый Туберкулезный день, или День Белой ромашки, был проведен 20 апреля 1911 г. В этот день в Москве и Петербурге на площадях, улицах, в магазинах, трамваях, учреждениях были расклеены 1000 плакатов, розданы 22 000 плакатов-летучек и 100 000 листов, в которых содержались сведения о причинах туберкулеза, мерах его предупреждения. Для получения денежных средств была организована массовая продажа целлулоидного цветка — белой

ромашки, которая стала эмблемой борьбы с туберкулезом. В Москве и Петербурге в этот день было собрано более 150 000 р. Московская секция Пироговского общества финансировала проведение таких дней в Ярославле и Костроме, где были организованы местные общества по борьбе с туберкулезом. Сейчас День борьбы с туберкулезом отмечается во всем мире 24 марта. Дата приурочена к дате представления в 1882 году Р. Кохом доклада об обнаружении возбудителя туберкулеза.

1910 – Шарль Манту (С. Mantoux) и Феликс Мендель (F. Mendel) предложили внутрикожный метод введения туберкулина, который в диагностическом плане оказался чувствительнее накожного, предложенного Ш. Пирке.

1912 – Чешский патологоанатом Антон Гон (А. Ghon) в 1912 г. описал очаг первичного поражения легких при туберкулёзе, названный очагом Гона.

1918 – издан декрет правительства России о создании комиссии по туберкулёзу. В том же году в Москве при областном отделе здравоохранения был открыт первый в стране научно-исследовательский институт туберкулёза. Теперь это НИИ фтизиопульмонологии Первого государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

1921 – в Москве был создан Государственный туберкулёзный институт Наркомздрава РСФСР. В настоящее время этот институт называется Центральным научно-исследовательским институтом туберкулёза РАМН. Затем в Москве и других городах страны были открыты и в течение разного времени функционировали ещё 13 научно-исследовательских институтов туберкулёза.

Начиная с 1922 г. финансирование всех противотуберкулёзных учреждений в Советском Союзе осуществлялось за счет государственного бюджета.

1923 – В Советском Союзе основан научно-практический журнал «Вопросы туберкулёза», который существует уже 90 лет и в настоящее время выходит под названием «Туберкулёз и болезни лёгких».

1925 – А. Кальметт передал профессору Л. А. Тарасевичу штамм вакцины БЦЖ, зарегистрированный в нашей стране как БЦЖ-1. Начался период экспериментального и клинического изучения вакцины БЦЖ-1. В 1928 г. было рекомендовано вакцинировать БЦЖ новорожденных из очагов туберкулезной инфекции. С 1935 г. вакцинацию начали проводить в более широких масштабах. С середины 50-х годов вакцинация новорожденных стала обязательной в городах и в сельской местности

1930 – 1939 – Бразильский ученый М. Авгеи предложил флюорографию как массовый метод обследования и раннего выявления туберкулеза легких. В нашей стране этот метод начал применяться для обследования населения начиная с середины 30х годов. Для выявления ранних и скрыто протекающих форм туберкулеза флюорографию стали использовать с 1947—1948 гг. С 1961 г. в стране проводили сплошные массовые флюорографические обследования населения с целью выявления туберкулеза и другой патологии органов грудной полости.

1940 – Селман Ваксман (Selman A. Waksman) и его сотрудники в Рутгерском университете в Нью-Джерси открыли первый антибиотик с противотуберкулезной активностью – актиномицин. К сожалению, его высокая токсичность не позволила применить его для лечения людей или животных. Систематический скрининг почвенных бактерий и грибов на способность продуцировать вещества в антибактериальной активностью велся в лаборатории С. Ваксмана начиная с 1914 года.

1943 – Селман Ваксман (Selman A. Waksman) и его сотрудник Альберт Шац (A. Schatz) открыли стрептомицин – антибиотик с высокой активностью в отношении *M. tuberculosis* и сравнительно низкой токсичностью. 20 ноября 1944 году стрептомицин был впервые применен для лечения больного туберкулезом в критическом состоянии. Стрептомицин был впервые применен в Советском Союзе в 1943 году, препарат был закуплен в США для лечения академика Отто Шмидта. Массовый выпуск стрептомицина в

Советском Союзе был начал в 1947 году, благодаря работам академика Зинаиды Виссарионовны Ермольевой.

1948 – начало применения как противотуберкулезного препарата пара-аминосалициловой кислоты (ПАСК). ПАСК был открыт шведским ученым Йоргеном Лехманом (Jorgen Lehmann) в 1944. Ученый искал неметаболизируемый аналог салициловой кислоты, которая активно потреблялась микобактериями туберкулеза: такой аналог мог быть токсичным для микобактерий. Таким препаратом стала пара-аминосалициловая кислота.

1952 – открыта противотуберкулезная активность изониазида.

1954 – открыта противотуберкулезная активность пиразинамида.

1955 – начало применения циклосерина.

1958 – начало применения этионамида

1954 – 1977 – формирование эдинбургского метода организации лечения больных туберкулезом, заключающегося в повышенном внимании к наблюдению за лечением, включавшего в том числе посещение пациентов на дому районными медсестрами, а также концепции комбинированного применения трех лекарственных препаратов. Метод был разработан сэром Джоном Крофтоном (John Crofton) и его коллегами, работавшими на медицинском факультете Эдинбургского университета.

1962 – открыта противотуберкулезная активность этамбутола

1963 – открыта противотуберкулезная активность рифампицина.

1960 – 1980 – Разработка основных принципов стратегии DOTS Карлом Стибло (K. Stiblo). Стратегия построения противотуберкулезной программы означает лечение больных туберкулезом, применяя определенные курсы химиотерапии и обеспечивая непосредственное наблюдение за приемом химиопрепаратов. Стратегия была разработана на основании эдинбургского метода и разработок К. Стибло Международным Союзом по борьбе с туберкулезом в 80х годах прошлого века, и была рекомендована как основная стратегия борьбы с туберкулезом ВОЗ в 1993 г. Сейчас стратегия ДОТС и ее

более современная модификация, предложенная ВОЗ, применяется в большинстве стран мира.

1990 – начало применения фторхинолонов для лечения туберкулеза

1998 – окончена расшифровка генома *Mycobacterium tuberculosis H37Rv*. Геном содержит более 4 млн нуклеотидов и 4 тыс. генов. С помощью баз данных установлены функции около 70% генов.

2006 – 2010 – молекулярно-генетические тесты, основанные на амплификации ДНК (Hain test и GeneXpert) рекомендованы для диагностики туберкулеза.

2012 – регистрация Росздравнадзором Перхлорона как препарата для лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью.

2012 – регистрация препарата Бедаквилина FDA (Food and drug administration), США. В 2013 препарат рекомендован ВОЗ для лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью.

2014 – Европейское медицинское агентство (European Medicine Agency) одобрило применение Деламаида для лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. Препарат рекомендован ВОЗ для лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью.

Список литературы

1. Авербух Л.Г. Туберкулез: Этапы борьбы, обретения и потери // Одесса: Изд-во "Оптимум", 2005, 352 с.
2. Каганович Р.Б. Из истории борьбы с туберкулезом в дореволюционной России// М.: Издательство АМН. – 1952. – 320 с.
3. Капков Л.П. Туберкулез в России 20 века // Научные труды (к 75-летию ведущего противотуберкулезного учреждения г. Москвы). Сборник трудов под ред. В.И.Литвинова. – М.: Медицина и жизнь. – 2001. – С.59-60.
4. Холмовская М.Б. Исторический очерк развития медико-биологического учения о туберкулезе // М., 1997. - 247 с.

5. Coar, T. The aphorisms of Hippocrates with a Translation into Latin, and English// Gryphon Editions, Birmingham, AB, - 1982 -340p.
6. Cole S.T., Brosch R., Parkhill J., Garnier T., Churcher C., Harris D., Gordon S.V., Eiglmeier K., Gas S. et al. Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence //Nature. 1998 - 393(6685)-537-44.
7. Daniel, T.M. Captain of death: the story of tuberculosis // University of Rochester Press, Rochester, NY- 1997- 296 pp.
8. Daniel, T.M. Pioneers of medicine and their impact on tuberculosis // University of Rochester Press, Rochester, NY - 2000 -255 pp.
9. Daniel T.M. The history of tuberculosis// Respiratory Medicine- 2006-v. 100, pp. 1862–1870 <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2006.08.006> (дата доступа: 16 марта 2015)
10. *Gradmann C. Robert Koch and the white death: from tuberculosis to tuberculin//, Microbes and Infection – 2006 -V. 8, №1, - 294-301*
11. Meade, R.H. A history of thoracic surgery// ed.Charles C. Thomas, Springfield, IL - 1961 – 933 p.
12. Murray J.F. A century of tuberculosis // Am J Respir Crit Care Med.- 2004 - 169(11), -1181-1186.
13. Warren P. The evolution of the sanatorium: the first half-century, 1854-1904// Can Bull Med Hist. - 2006 -23(2) – 457-476.
14. Yablonskii P.K., Vigel A.A., Galkin V.B., Shulgina M.V. Tuberculosis in Russia. Its history and its status today// Am J Respir Crit Care Med - 2015- 191(4), 372-376.