

## Дифтерия. Начало большого пути

А. И. Данилов, А. В. Литвинов

Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск, Россия

В 2011 году исполнилось 110 лет, с тех пор, как была вручена первая нобелевская премия в области медицины и физиологии Э. Берингу «за работу по сывороточной терапии, главным образом за ее применение при лечении в дифтерии, что открыло новые пути в медицинской науке и дало в руки врачей победоносное оружие против болезни и смерти». Созданная им в 1913

году вакцина, способна обеспечивать продолжительный активный иммунитет в отношении этого заболевания. В последствие на основе исследований Э. Беринга были разработаны научно обоснованные санитарно – эпидемиологические методы изоляции больных дифтерией.

**Ключевые слова:** Нобелевская премия, дифтерия, сывороточная терапия, Э. Беринг.

### Diphtheria: the Beginning of a large Way

A.I. Danilov, A.V. Litvinov

Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

In 2011, it was 110 years since the first Nobel Prize in Physiology and Medicine was awarded to the E. Bering «for his work on serum therapy, mainly for its use in the treatment of diphtheria, which opened up new directions in medical science and given into the hands of doctors victorious arms against illness and death». The vaccine,

created by Bering, was able to provide stable active immunity against this disease. As well, later on the basis of Bering's research infection control measures for patients with diphtheria were developed.

**Key words:** Nobel prize, diphtheria, serum therapy, E. Behring.



В 2011 году исполнилось 110 лет с тех пор, как была вручена первая Нобелевская премия в области медицины и физиологии Эмилю Берингу «За работу по сывороточной терапии, главным образом за ее применение при лечении дифтерии, что открыло новые пути в медицинской науке и дало в

руки врачей победоносное оружие против болезни и смерти». Созданная Эмилем Берингом в 1913 году вакцина способна обеспечивать продолжительный активный иммунитет в отношении этого заболевания.

Первые упоминания о дифтерии имеются в трудах Гиппократ (460-377 до н.э.), в которых он описал развитие парезов и параличей лицевой мускулатуры, мягкого неба и верхних конечностей.

В XVII веке эпидемия дифтерии свирепствовала в Европе, в XVIII веке она проникла на Американский континент. Отдельные проявления болезни в ее начальной стадии дали основание в течение столетий называть ее также горловой ангиной (жабой). В XVIII веке болезнь начали называть «крупом», в России же ее именовали «горляной». Подробное описание клиники болезни дал в 1826 году французский врач Пьер Бретонно (1778–1862). Он первый указал на связь поражения гортани с крупом (воспалительным ее сужением) и назвал болезнь «дифтеритом». Позже его ученик, терапевт Труссо, предложил термин «дифтерия», который применяется и по сегодняшний день.

В переводе с греческого *diphthera* означает «пленка». Серовато-белого цвета со сладковато-гнилостным запахом пленка образуется на слизистой оболочке зева, миндалин, гортани и глотки, носа, может спускаться вниз по трахее и вызывать сужение верхних дыхательных путей, истинный дифтеритический круп, опасный развитием асфиксии, удушья. Но не только этим опасна дифтерия. Известный по картине Рембрандта, голландский анатом Ван Тульп (1593–1676) впервые указал на одновременное угрожающее жизни поражение сердечной мышцы. Классическое описание дифтеритического миокардита дал Сергей Петрович Боткин (1832–1889).

Клинически достоверную картину дифтерии гортани описал в своем произведении французский писатель Густав Флобер (1821–1880), потерявший

от дифтерии двух своих близких родственников и переболевший в детстве ею сам («Маленький пациент лежал тихо на подушке с повернутой набок головкой, вздрагивая постоянно бровями, в то время как крылья носа дрожали, расширяясь. Его лицо было бледно, как простыня, а из горла при каждом вдохе исходил хриплый свист, который становился все короче и более сухим, почти с металлическим оттенком. Затем наступали опять страшнейшие приступы удушья, его грудь подергивалась в судорогах, в момент же передышки живот втягивался, как будто после быстрого бега он должен был задохнуться. Затем он погружался вновь в подушки с запрокинутой кзади головкой и широко раскрытым ртом».).

Описание картины дифтерии имеется также в рассказе «Попрыгунья» Антона Павловича Чехова (1860–1904), который, будучи сам врачом, умел отличить тонкие детали клинического течения болезни. Рассказ основан на факте, имевшем место в Москве. Доктор Дымов пытался спасти ребенка от удушья путем отсасывания ртом через трубочку дифтерических пленок из гортани, заразился при этом сам и умер на шестые сутки болезни. Таким же образом заразился дифтерией и Михаил Булгаков, что явилось причиной привыкания его к наркотикам, которые он использовал в лечении.

Возбудитель болезни был впервые выявлен в 1883 году цюрихским патологоанатомом Э. Клебсом. Тем не менее, истинную роль в развитии дифтерии он не смог доказать, не имея возможности выделить бактерии в чистом виде. Это удалось сделать в следующем году ученику Роберта Коха Фридриху Леффлеру (1852–1915). Он же установил, что микроб не распространяется в организме и высказал предположение, что бактерии выделяют яд, который распространяется из очага воспаления и оказывает токсическое действие на весь организм. Впоследствии это было подтверждено в 1888 году учеником Луи Пастера Эмилем Ру и его коллегой по работе в Швейцарии Александром Йерсенем, которые выделили в свободном от бактерий фильтрате культуры экзотоксин, способный вызывать в эксперименте клинику дифтерии.

Важнейшим событием в истории борьбы с дифтерией явилось открытие немецким бактериологом Эмилем Берингом лечебной сыворотки [1]. Немецкий бактериолог Эмиль Адольф фон Беринг родился в семье школьного учителя Августа Георга Беринга и его второй жены Августины Беринг. Он был старшим из двенадцати детей. Отец мальчика надеялся, что его сын выберет одну из традиционных для семьи профессий – теологию или педагогику. Вследствие этого в 1885 году Беринг поступает

в гимназию в Хоенштейне (Восточная Пруссия), где у него проявляется интерес к медицине. Однако понимая, что семья не может позволить себе послать его учиться в высшее медицинское учебное заведение, Беринг решает поступать в Кенигсбергский университет на курс теологии. Во время обучения в университете один из его гимназических учителей договорился о посещении им Военно-медицинского колледжа при Институте Фридриха Вильгельма в Берлине, где велось бесплатное обучение будущих военных хирургов. Э. Беринг поступает в колледж в 1874 году и заканчивает его в 1878 году. Через два года он сдает государственные экзамены по медицине, а в 1881 году получает назначение на должность ассистента хирурга в Позене (ныне Познань, Польша) [2].

Согласно существовавшему в то время положению после получения медицинского образования Э. Беринг должен был отслужить в прусской армии. Проходя службу в кавалерийском полку в Позене и будучи врачом батальона, он заинтересовался применением дезинфицирующих средств в боевых условиях при лечении инфекционных заболеваний. Особый интерес проявлял он к йодоформу (желтому кристаллическому веществу, имеющему сильный запах и содержащему около 95% йода), применявшемуся для лечения ран и сифилитических язв. Первоначальные исследования йодоформа в клинической практике привели его к заключению об эффективности данного соединения.

В 1883 году Э. Беринга переводят на службу в Винциг (Силезия). Через четыре года он поступает в Боннский фармакологический институт, где продолжает исследования в области дезинфицирующих средств. Позднее, в 1888 году, он устраивается на неполный рабочий день в Институт гигиены в Берлине, которым руководил Роберт Кох. После демобилизации работает в институте как исследователь с полным рабочим днем [3].

Во время работы в институте исследования Э. Беринга были сконцентрированы на изучении столбняка и дифтерии – двух различных заболеваний, которых объединяло одно характерное свойство: оба они заканчивались смертельным исходом, несмотря на то что больные были инфицированы относительно небольшим количеством бактерий. Более того, важные симптомы (поражение нервной системы в случае столбняка и поражение сердечно-сосудистой системы при дифтерии) не зависели от способа инфицирования. Опасность столбняка и дифтерии была связана с их способностью продуцировать токсины, что было установлено Пьером Ру (Франция) и Фридрихом Леффлером (Германия). Беринг предположил, что лечение дифтерии может

быть успешным в случае нейтрализации токсина, секретируемого дифтерийными бактериями, т.е. при проявлении естественной защитной реакции человеческого организма.

В 1890 году в Институте гигиены Э. Беринг совместно с японским ученым Сибасабуро Китасато установил, что иммунитет кроликов и мышей, которые были иммунизированы против столбняка, зависит «от способности бесклеточной жидкости крови оставаться интактной по отношению к токсическому веществу, вырабатываемому бактериями столбняка». Применив это открытие к дифтерии, Э. Беринг продемонстрировал, что неиммунизированные животные могут быть защищены от токсина дифтерийных бактерий с помощью инъекций антитоксина иммунизированных животных. Он считал, что с появлением предложенной им сывороточной терапии «возможность излечения больных от тяжело протекающих болезней не может уже более отрицаться». Однако Э. Берингу и его коллегам по Институту гигиены пришлось столкнуться с трудностями в производстве дифтерийного антитоксина в количествах, необходимых для медицинской практики. Одновременно работавший в том же институте Пауль Эрлих сделал несколько важных изобретений, среди которых было создание крупномасштабного производства антитоксина на основе сыворотки лошади и методов по стандартизации образцов сыворотки [4].

В 1894 г. Э. Беринг оставляет Институт гигиены и переходит в университет Галле, а в следующем году – в Марбургский университет. Несмотря на возможность успешного применения дифтерийного антитоксина при лечении детей, прежде считавшихся смертельно больными, серьезная проблема использования антитоксина продолжала существовать и ее никак не удавалось быстро решить: антитоксин вызывал пассивный иммунитет (антитела, содержащиеся в сыворотке, образовывались клетками животных, а не самого пациента). В результате этого антитоксин обеспечивал иммунитет только лишь на короткое время и должен был вводиться как можно скорее после инфицирования. К тому времени, когда появлялись симптомы дифтерии, введение антитоксина было неэффективным, что приводило к смерти пациента. Э. Беринг настойчиво продолжал свои исследования по дифтерии на протяжении нескольких десятилетий, пока в 1913 году не создал вакцину, обеспечивающую продолжительный активный иммунитет против этого заболевания [5,6].

Первая Нобелевская премия в области медицины и физиологии была присуждена в 1901 году Э. Берингу «За работу по сывороточной терапии,

главным образом за ее применение при лечении дифтерии, что открыло новые пути в медицинской науке и дало в руки врачей победоносное оружие против болезни и смерти» [2]. В Нобелевской лекции Э. Беринг официально признал, что сывороточная терапия была основана на теории, предложенной Ф. Леффлером в Германии и Э. Ру во Франции, согласно которой бактерии Леффлера не сами по себе вызывают дифтерию, а вырабатывают токсины, которые способствуют развитию болезни». По мнению Э. Беринга, без этой предварительной работы Ф. Леффлера и Э. Ру не было бы сывороточной терапии дифтерии.

Первый нобелевский лауреат в области медицины и физиологии умер 31 марта 1917 года от скоротечной пневмонии в Марбурге. За свои заслуги в области медицинской науки Эмиль Беринг был удостоен дворянского звания, являлся кавалером

французского «Ордена почетного легиона и железного креста», членом тайного совета Пруссии. Его имя носит «Dade Behring» в Марбурге – крупнейшая в мире компания, занимающаяся исключительно клинической диагностикой.

Как и многие другие инфекции, дифтерия является весьма опасным заболеванием, а успехи в ее лечении и профилактике – заслуга многих поколений врачей и исследователей. В СССР впервые массовая иммунизация против дифтерии была проведена в 1930–1932 гг. С 1940 года иммунизация в нашей стране стала обязательной и вскоре была широко внедрена в практику здравоохранения. Впоследствии на основе исследований Э. Беринга были разработаны научно обоснованные санитарно-эпидемиологические методы изоляции больных дифтерией.

### Литература

1. Литвинов А. В., Литвинова И. А. Нобелевская плеяда медицинский открытий, 2008; 4.
2. Ноздрачев А. Д., Марьянович А. Т., Поляков Е. А., Сибаров Д. А., Хавинсон В. Х. Нобелевские премии по физиологии или медицине за 100 лет, 2002.
3. Левин Э. Селестиальные близнецы, 2006; 104-125.
4. Поль де Крайф. Охотники за микробами, 1957.
5. Behring E. Allgemeine Therapie der Infektionskrankheiten, 1890.
6. Behring E. Die praktischen Ziele der Blutserumtherapie, 1892.