

БРЮШНОЙ ТИФ — ЗЛОВЕЩИЙ СПУТНИК

КАРАНТИН

«Рекомендуются следующие прививки...» – такое упоминание мелким шрифтом вы можете встретить в путеводителе, собираясь в отпуск в экзотическую страну. Пробежав взглядом список рекомендаций, взгляд упрется в слова – «брюшной тиф». Зачем вам прививки от забытой болезни, которой не болел никто из ваших знакомых? Ошибка будет в самом вопросе. С чего вы взяли, что брюшного тифа нет среди нас? И сегодня от этой болезни умирают люди. Брюшной тиф был, есть и будет угрозой, которая ждет своего часа и возможности. Корни его истории уходят в далекое прошлое нашего вида, и она не закончилась с приходом таких благ цивилизации, как гигиена и антибиотики, но обрела новое будущее

ЧЕЛОВЕЧЕСТВА



Ключевые слова: история науки, брюшной тиф, *Salmonella typhi*, эпидемии, антибиотики, вакцины.
Key words: history of science, typhoid fever, *Salmonella typhi*, antibiotics, vaccines

Брюшной тиф вызывается бактериями из рода *Salmonella*. И сальмонеллы, и их родственники *эшерихии*, к которым принадлежит широко известная *кишечная палочка*, населяют большинство кишечника на планете. Вот только *E. coli* и ее собратья по большей части полезные симбионты, помогающие переваривать пищу. А род сальмонелл занимается противоположным, выкашивая целые популяции видов. И человек не является исключением.

Классификация современных сальмонелл основана на изучении их антигенной структуры и очень сложна, но с точки зрения заразности медиков интересуют две самостоятельные формы (вида): *S. enterica* и *S. bongorica*. Это близнецы с разной специализацией: первый вредит теплокровным, второй – холоднокровным рептилиям и рыбам (Fookes *et al.*, 2011). Учитывая возраст разделения от общих предков (около 100 млн лет назад), не исключено, что где-то в меловом периоде самые устрашающие ящеры могли страдать от самой устрашающей диареи, вызванной доисторическим сальмонеллезом.

Среди *S. enterica* мы обнаружим 2,5 тыс. серотипов или разновидностей, специализирующихся на видовом разнообразии нашей планеты. Большинство из них, попав в наш организм, вызывает похожие последствия и симптомы, объединенные под общим названием страшного заболевания – брюшной тиф.

«Суп из монстров, обычно называемый водой Темзы». Гравюра У. Хита, 1828 г.
© CC-BY-4.0; Wellcome Library, London

В глубинах античности

Античность относительно бедна на описания заболеваний, но это не из-за нежелания или ненаучности подхода древних, а из-за схожести симптомов и невозможности разделить патологии. Да и кто будет подробно описывать единичные случаи болезней, когда речь идет о бедном гражданине Спарты, а не о личности масштаба и размаха Цезаря.

К счастью для ученых, тиф не выбирает жертв, исходя из их значимости. Так, непрерывную, казалось бы, череду завоеваний Александра Великого прервала, по-видимому, или сальмонелла, или малярийный плазмодий (Cunha, 2004). Болезнь длилась с 29 мая по 10 июня 323 г. до н.э., а дело происходило в Вавилоне, где наиболее вероятными инфекционными болезнями в то время были малярия и тиф. Но дальше в диагнозе Александра все непросто.

Первые системные описания симптомов брюшного тифа дал знаменитый Гиппократ: основными из них являются лихорадка, нарушения сознания, вздутие живота, бледно-розовая сыпь и, конечно же, диарея (Khosla, 2008). В случае Александра у нас есть лишь несколько симптомов: холодный пот, лихорадка, слабость и бред в последние дни жизни.

Но до появления медицинских термометров в первой половине XVIII в. понятие лихорадка была оценочной характеристикой, записанной со слов свидетелей. И Гиппократ, и Арриан, и Плутарх использовали слово «лихорадка» в самом разном контексте. Достаточно принять, что в описании была сделана небольшая неточность (например, не указана периодичность подъема температуры), и мы будем вынуждены оставить только малярию. Но на основе описанных симптомов ученые все же склоняются к тифу (Emmeluth, 2004).

Когда заболел основатель Римской империи Гай Октавиан Август, у нас осталось описание тяжелой лихорадки без озноба или пауз, слабости и болей в животе. В 23 г. до н.э. ко двору заболевшего Августа вызвали Антония Муса, врача для богатых, прописывавшего болезным вельможам ароматические масла и прогулки на свежем воздухе. Антоний рекомендовал холодные ванны, компрессы и обильное питье. И через пару недель императору действительно стало легче (Prioreschi, 1998).

Чума Афин

Самым ярким примером массовых случаев заболевания брюшным тифом в период античности служит «чума Афин» (430—426 гг. до н.э.), изменившая облик Эллады и, по мнению некоторых историков, послужившая одной из причин заката эллинской цивилизации. В Афинах она унесла каждую четвертую жизнь. До сих

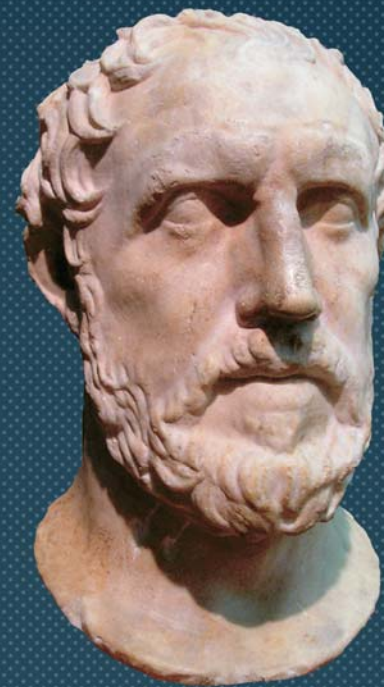
пор причина этой эпидемии – предмет тысяч научных споров и десятков не менее спорных диссертаций. Но постараемся объективно взглянуть на известное нам сегодня.

За необходимым материалом нам, во-первых, придется спуститься в яму для массовых захоронений на древнем кладбище Керамейкос в Афинах. Датировано оно около 430 г. до н.э., периодом разгара эпидемии. Во-вторых, познакомимся с описанием эпидемии, данной Фукидидом – древнегреческим историком, ученым и философом, который сам переболел и выздоровел (Burns, 2010). Определяя свою цель как «отыскание истины», Фукидид называл себя «врагом анекдотов, вымыслов, поэтических прикрас», заявляя, что «не стремится к занимательности», и противопоставлял свой труд произведениям поэтов и «логографов», бездумно записывающих факты.

По словам Фукидида, болезнь «исходила из Эфиопии, будучи завезенной к грекам через Египет и Ливию». Он связывает ее с наплывом беженцев и военных и скверной гигиеной. Саму же чуму описывает как «настолько сильную и смертельную, что никто не мог вспомнить подобной нигде ранее». Все начиналось с «сильной боли в голове, покраснения и воспаления глаз, затем внутреннее горло и язык становились кроваво-красными, а дыхание – шумным и неприятным. После этого следовали чихание и охриплость, вскоре после этого боль вместе с сильным кашлем проникала в грудь. И когда оно обосновывалось в животе, начиналась рвота, с большим мучением происходила желчная чистка... Внешне тела зараженных не были ни слишком горячими, ни слишком бледными... Но внутренний жар был невыносим, они не могли стерпеть и самой легкой льняной одежды, ничего, кроме наготы... Многие обладали неутолимой жаждой... спали от бессилия... Большинство умирали от внутреннего жара в течение 7–9 дней... но если болезнь отступала, то она больше к этому человеку не возвращалась...» (*The History of the Peloponnesian War...*, 1989, p. 115–118).

В 1994–1995 гг. на месте массовых захоронений удалось обнаружить останки примерно полутора сотен афинян, похороненных в братской могиле – простой яме неправильной формы. Тела погибших образовали более пяти последовательных слоев. В нижних слоях большинство лежали упорядоченно, с головами, направленными в одну сторону. Верхние же представляли настоящую груды тел. Поспешный и нерелигиозный способ погребения вкупе с датировкой говорит, что это эпидемический могильник, а не военное захоронение. В последнем случае более вероятны индивидуальные могилы или кремация. Кроме того, братские могилы вообще довольно редки в древнегреческом мире.

Для исследования у трех случайно выбранных останков взяли зубную пульпу, не подверженную гниению



Бюст крупнейшего древнегреческого историка Фукидида. Королевский музей Онтарио. Public Domain

и к тому же стерильную, где и были обнаружены фрагменты микробной ДНК (Paragrigorakis *et al.*, 2006). Их удалось расшифровать и сравнить с геномами современных микроорганизмов. Результаты показали наибольшее (до 93%) совпадение с бактерией *Salmonella enterica*, серотип *typhi* (тиф). Совместив эти данные с рассказами Фукидида и других авторов, мы можем поставить ретроспективный диагноз: брюшной тиф.

Впрочем, касательно данного исследования имеется много всевозможной критики. В условиях антисанитарии в закрытом городе может вспыхнуть десяток эпидемий разных болезней, сливающихся в общий мор. Хватит ли трех зубных пульп, чтобы определить причину чумы Афин – крупнейшей эпидемии античности? Возможно, да, а возможно, и нет, но одно мы знаем точно: тиф участвовал в этой «пляске смерти».

«Война – отец всего» (Гераклит)

Но что ускользнуло от внимания военного историка, так это связь болезни с войной. До того, как тиф попал в город, он путешествовал не сам по себе, а вместе с армиями. А уж армия, заключенная в городе среди тысячного гражданского населения, раскрывала эпидемический потенциал заболевания в полном объеме.

Керамейкос – знаменитое древнее кладбище в древних Афинах. Фото DerHexer. © CC-BY-4.0





Рисунок и описание мандрагоры – иллюстрация из рукописи VII в. *De Materia Medica* древнегреческого военного врача Педания Диоскорида. Национальная библиотека (Неаполь). Public Domain

(Belfiglio, 2017). При лихорадке рекомендовали пажитник, который обычно использовали при болезнях лошадей. От жара назначали укроп, от головной боли – ромашку (Bell, 2005). А Квинт Гарgiliй Марциал, систематизировавший правила и способы выращивания лекарственных растений, по сути, продвинул на шаг вперед фармакологию (Sprutt, 2016).

Фантастические по новаторству и детализации идеи римских медиков далеко опередили свое время, а заложенные ими основы гигиены и научный подход постепенно отделяли эффективные лекарства и меры от неэффективных. Первые лечебные средства по своему составу были близки к тем, что стали использовать позднее. Тот же пажитник, к примеру, действительно обладает противовоспалительным эффектом, а богатая салицилатами кора ивы спустя столетия превратилась в аспирин.

Римские врачи ничего не слышали о микробиологии, но знали, что болезни могут передаваться от одного человека к другому. И анализировали пути их передачи и распространения.

Этому во многом способствовал научный обмен. Многие доктора того времени получали образование в медицинских школах в Книде, Афинах и других городах Греции, а также в Египте. На основе методов дедукции в этих школах родились идеи о существовании патогенных микроорганизмов. В I в. до н.э. Марк Терентий Варрон писал: «Существует патоген, живой он

слишком мал, чтобы быть замеченным; он входит в тело через рот и нос, размножается и производит многие заболевания, устойчивые к лечению».

Наблюдение Фукидида, что оправившиеся от чумы афиняне больше не заболевали и могли помогать больным без риска для жизни, было очень важным. И римское научное сообщество не обошло его стороной. Не имея средств различать вирусы и бактерии и лишь в смутных теориях догадываясь о существовании микромра, римские пионеры науки тем не менее начали строить первые теории иммунитета.

Первым человеком в мире, который воспользовался идеей иммунизации, стал царь Митридат Понтийский. Он отыскивал среди переболевших солдат выздоровевших или незаболевших и проверял их невосприимчивость при контакте с больными. В итоге 15 добровольцев с врожденным / приобретенным иммунитетом были направлены в госпиталь во время эпидемии тифа.

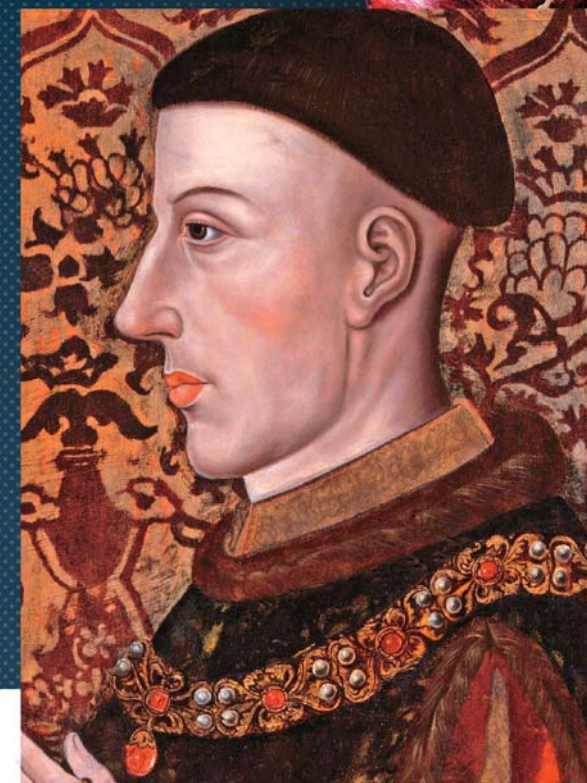
Но все, что знали и развивали римские врачи, все те основы, которые были заложены греческими медицинскими школами, на долгое время уйдет в небытие вместе с распадом Римской империи. А всем, кто следует за ними, придется начинать сначала.

Лихорадка «по Шекспиру»

Эпоха переселения народов и средневековая медицина практически ничего не привнесли в борьбу с тифом. На долгое время болезнь получила абстрактное название «лихорадка», смешавшись с десятком подобных заболеваний, в том числе сыпным тифом. Нет ни детального описания масштабных эпидемий, ни датированных захоронений... Но тиф никуда не делся, и истории любых длительных скоплений людей в одном месте упорно о нем напоминают. Особенно хорошо это видно на примерах знаменитых осадных сражений.

Апогеем всех средневековых войн стала Столетняя война между Англией и Францией, а самым ярким ее событием – сражение при Азенкуре. Следы нашего патогена мы найдем, если обратимся к одной из осад, предшествовавших этой битве. Речь идет об осаде Арфлера в Нормандии, буквально в двух шагах от Азенкура. Возглавлял поход и осаду Генрих V, тот самый принц, прожигатель жизни и друг Фальстафа из произведений Шекспира.

В августе 1415 г. восьмидесятысячная армия осадила портовый Арфлер с гарнизоном в сто человек. Город сдался в сентябре того же года, но при этом в одном месте более месяца простояли несколько тысяч человек и лошадей. За это время Генрих потерял четверть своей армии: причина – кровавый понос и лихорадка. Все военные подразделения, проводившие осады и в эпоху Античности, и в Средние века, сталкивались с этой неизменной троицей проблем: холера, дизентерия и тиф,



Король Генрих V. Картина неизвестного художника, XVI в. Британская королевская коллекция. Public Domain

или, говоря средневековым языком, лихорадка, понос и сыпь. И неважно, чья это была армия: Эдуарда III во время осады Кале в 1346 г. или крестоносцев в 1097 г. под Антиохией (Riley-Smith, 2003).

Но осада Арфлера – пример не случайный. Армию Генриха во многом сократили рациональные действия осажденных, а вовсе не эпидемиологическая случайность. Когда войска подходили к городу, горожане открыли шлюзы близлежащей плотины, затопив окрестные поля. Осада в затопленной местности стояла Генриху чуть ли не всей компании: болезнь забрала даже таких высокопоставленных людей, как Ричард Кортни, епископ Норвич, и как минимум полторы тысячи больных солдат пришлось отправить домой (Curry, 2015; Prestwich, 1996; Sumption, 1990).

В чем же состоял урок этой осады, который так и не был вынесен? Основной способ распространения тифа – орально-фекальный. Грязная вода или овощи, удобренные канализационными стоками, – вот верный способ спровоцировать эпидемию.

Но чтобы бороться с болезнью, нужно сначала поставить диагноз. Для этого необходимо отделить все похожие заболевания и возбудителей и создать единую



Портретная группа самых выдающихся деятелей Лондонского королевского общества по развитию знаний о природе – одного из старейших научных обществ в мире. Гравюра на дереве, 1885 г. © CC-BY-4.0

концепцию заболевания, в рамках которой можно будет заняться изучением ее патогенеза и поиском лекарств.

Но пройдет еще 250 лет, прежде чем в 1659 г. английский доктор Томас Уиллис, один из основателей Лондонского королевского общества, точно опишет брюшной тиф, основываясь исключительно на клинических наблюдениях за своими пациентами. И таким образом заложит следующий, после Фукидида, камень в научный фундамент понимания болезни (Emmeluth, 2004).

Новым болезням – новые доктора

Постепенное нарастание темпов индустриализации общества в Новое время сопровождалось своими плюсами и минусами. Перенаселение, голод, новые болезни из колоний, с одной стороны, и расцвет научной мысли –

с другой. Все это было смешано, и из этой смеси возник фундамент новой медицины.

Новые болезни – новые ученые. Пьер Шарль Александр Луи, французский врач, заложивший основы эпидемиологических исследований, первым ввел стандартизацию ведения историй болезни, создал таблицы и инструкции по их заполнению. Этот скрупулезный и дотошный доктор одним из первых описал характеристики и симптомы брюшного тифа в соответствии с собственноручно разработанными стандартами.

Систематизированные материалы по тифу создали отличную базу для его изучения, но по-прежнему не хватало деталей пазла, а именно базовых знаний, откуда берется тиф. Многие признавали связь между тифом и загрязненной пищей или напитками, но не понимали, как именно переносится болезнь. Например, американский санитарный инженер Джордж Сопер считал, что виной всему служит один из видов

пресноводных моллюсков, и активно боролся с этими моллюсками.

Первые шаги в определении путей распространения и механизмов передачи тифа сделал английский сельский врач Уильям Бадд (Mooghead, 2002). В 1838 г., во время вспышки брюшного тифа в местной деревне он пришел к выводу, что «яды» размножаются в кишечнике больных, присутствуют в их выделениях и могут передаваться здоровым через загрязненную воду. Для предотвращения дальнейшего распространения заболевания он предложил строгую изоляцию больных.

В 1841 г. Бадд переехал в Бристоль, где начал карьеру хирурга. В это время в Лондоне и других крупных городах Англии свирепствовала холера, при том что многие доктора не могли отличить ее от тифа. В свое время английский врач Джон Сноу очень подробно изучал вспышку холеры на Брод-стрит в Лондоне, когда погибло больше 500 человек. Именно с его подачи научный мир получил определения «очаг инфекции», «двойной слепой эксперимент», узнал про фекальный способ распространения холеры и тифа через канализацию. Бадд, базируясь на своей теории и познакомившись с эссе Сноу об эпидемии холеры, принял меры для защиты водоснабжения Бристоля от фекальных вод. Согласитесь, это звучит разумнее, чем борьба с улитками. Бадд декларировал важность работ и других ученых, своих бристольских коллег-врачей Фредерика Бриттана и Джозефа Гриффитса Суэйна, которые пытались опровергнуть господствующую в то время теорию, согласно которой причиной заболеваний являются плохие миазмы в воздухе.

То, что на основе исследований Бадда и Сноу наконец-то были сделаны выводы и начали строить водочистные сооружения, не обычный вывод из научной работы, а, скорее, следствие накопившегося вороха проблем. Ко второй половине XIX в. индустриализация и рост городов привели к значительному ухудшению санитарных условий в урбанизированной местности. Когда в 1858 г. умер английский принц Альберт, возникло подозрение, что причиной его смерти стал брюшной тиф. Его смерть сдвинула этот камень преткновения, с одной стороны, заставив исследовать причины возникновения этой болезни, с другой – запустив масштабную реконструкцию канализации.

Но дифференцировать тиф без понимания того, как выглядит патоген и где его искать, было нелегко. Однако ученые не сдавались. Изменения на слизистой оболочке кишечника в 1816–1819 гг. обнаружил выдающийся французский врач Пьер Фидель Бретонно. Ряд точных описаний брюшного тифа добавил в 1837 г. американец Уильям Герхард, который разделил тип на сыпной и брюшной, тщательно классифицировав симптомы (Smith, 1980). К сожалению, научное сообщество того времени не признало такое разделение и все еще

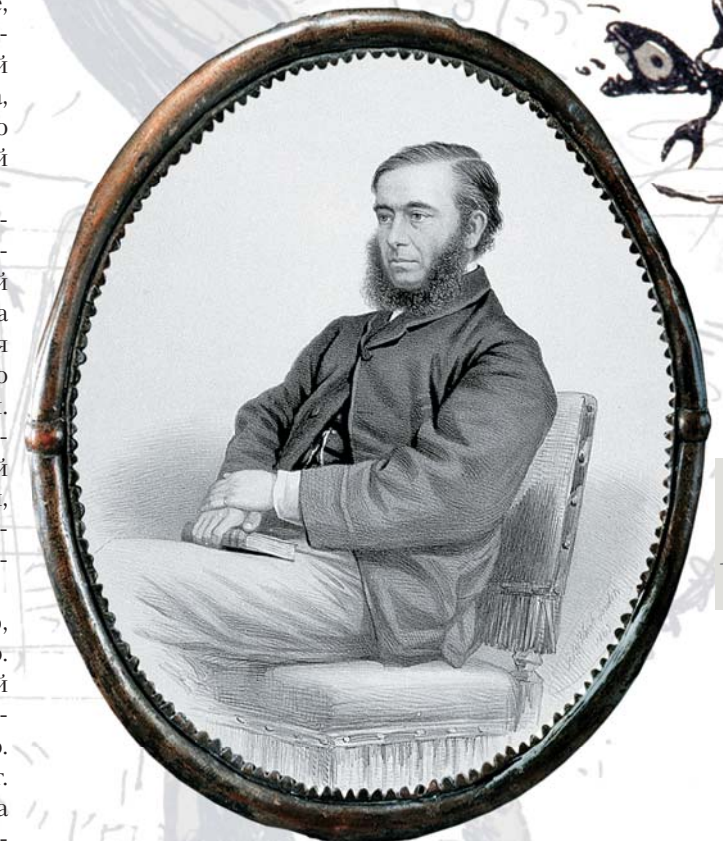
считало тиф единым заболеванием. Хотя сыпной тиф вызывают совсем другие микроорганизмы – риккетсии, которые еще только предстояло изучить.

К концу XIX в. про тиф знали практически все: как заболеть, сколько болеть, какие будут симптомы – практически все, кроме самого главного: что это такое?

Сдвинуть дело не удалось, пока Джозеф Листер в 1830 г. не изготовил микроскоп с точкой точной фокусировки исходного изображения, куда мог поместиться любопытный глаз ученого. Вторая проблема осталась в детализации: разрешение изображения оставалось на уровне изобретателя микроскопа Левенгука, пока в 1870-х гг. Эрнест Аббе не стал использовать иммерсионные линзы с водой и маслом. Так появился фокус, а четкость изображения увеличилась десятикратно (Gaffky, 1884).

Немецкая «сборная»

С усовершенствованием технологий удалось наконец сдвинуть и проблему идентификации возбудителя брюшного тифа: в 1880 г. немецкий бактериолог Карл Эберт нашел и описал потенциального виновника – палочкообразную бациллу. Через четыре года этот вывод



Портрет английского врача У. Бадда. Литография А. Б. Блэка, 1862 г. © CC-BY-4.0



Немецкий врач и бактериолог Г. Гаффки. Институт Роберта Коха (Берлин). © CC-BY-SA 3.0 de

подтвердил его соотечественник Георг Гаффки, с подачи которого бактерия получает имя *Eberthella typhi* (Struck, 1881). Бинго! Теперь мы точно знаем врага в лицо.

Как только бактерия была идентифицирована, диагностика брюшного тифа стала намного проще. Достаточно было взять больного с симптомами, описанными Герхардом, поискать в его биоматериалах с помощью линзы Листера бактерию, описанную Эбертом, а потом свериться с уточнениями Гаффки. И диагноз готов: тиф!

Чтобы продвинуться дальше хотя бы на шаг, нужна была сама бактерия, в прямом смысле слова. Гаффки научился выделять ее из материалов, взятых у больных.

Но он бы не смог сделать это в одиночку – здесь мы имеем дело с немецкой школой эпидемиологов. Гаффки работал под руководством знаменитого Роберта Коха, получившего Нобелевскую премию за открытие туберкулезной палочки, а одним из ассистентов Коха был Юлиус Петри, изобретатель «чашки Петри» для культивирования микроорганизмов. Гаффки посвятил годы совершенствованию методов культивирования бактерий в чашках Петри, наполняя их желатином, чтобы увеличить их численность, или фенолом – чтобы убить.

Наследие Коха и его команды осталось жить. Рихард Пфейффер и Вильгельм Колле, ученики и ассистенты

Коха, в 1896 г. доказали, что прививка убитыми бактериями приводит к появлению у пациента иммунитета к брюшному тифу. Ученые ввели убитые фенолом бактерии тифа в добровольца, проследив за его иммунологической реакцией, фактически создав одну из первых инактивированных вакцин (Groeschel and Hognick, 1981). Спустя почти 2 тыс. лет после Митридата Понтийского и всего несколько месяцев раньше, чем это удалось сделать британцу, сэру Алмроту Райту. На конференции в Нью-Йорке в 1913 г. американский военный врач Фредерик Рассел заявил, что публикация исследований Пфайффера и Колле предшествует статье Райта, отдав пальму первенства немцам.

В США вакцина появилась благодаря работам Расела только в 1909 г. В этой гонке американцы серьезно отставали от европейцев, а это была именно гонка. Военные конфликты в мире не прекращались, и эпидемиологическая обстановка в пострадавших городах не могла измениться мгновенно. В конце XIX в. смертность от брюшного тифа в одном Чикаго составляла около 65 на 100 тыс. человек в год.

Тифозная Мэри

Но даже имея микробиологические знания и рабочую вакцину, ученые были далеки от полного понимания механизма возникновения болезни. А такие сюрпризы, как история Мэри Маллон, ставили в тупик и повергали в ужас несколько поколений ученых умов (Marineli et al., 2013).

Мэри приехала в США из Ирландии и зарабатывала на жизнь, работая кухаркой. 4 августа 1906 г. она устроилась в семью банкира Уоррена, снимавшего дом в фешенебельном районе на Лонг-Айленде. И случилось поразительное: при отсутствии в то время в городе эпидемии тифа с 27 августа по 3 сентября в семье заболели сразу 11 человек.

Владельцев дома этот факт крайне озаботил, и они наняли медиков для поиска возможных причин. Расследование возглавил санитарный инженер Джордж Сопер. Побывав на предыдущих местах ее работы, он узнал, что за последние пару лет она уже восемь раз меняла работодателя и каждый раз увольнялась, когда вокруг начинали болеть тифом (Bull, 1939). По ходатайству Сопера Мэри была арестована. Анализ показал настолько высокий уровень носительства инфекции, что газеты дали ей прозвище «тифозная Мэри». Ее изолировали в отдельном доме на территории больницы Риверсайд, так далеко от массовых скоплений людей, как это было возможно.

Но история на этом не закончилась. После жалоб Мэри в прессу на несправедливое заточение с нее сняли ограничения при условии добровольного отказа от профессий, связанных с кулинарией. Мэри



согласилась и исчезла. Чтобы в 1915 г. «дебютировать» как причина новой эпидемии тифа в одном из роддомов, где она только среди персонала заразила 25 человек. В итоге ее вернули обратно, практически в заточение, где она и провела остаток жизни.

Но ее пример вскрыл большую проблему в необходимости расследования подобных эпидемий от начала и до конца, включая поиск «нулевого» пациента. Все это привело к ужесточению мониторинга заболеваний тифом и системности в наблюдениях. Мэри умерла в 1938 г. – к этому году в США было найдено и заключено под принудительную опеку 237 скрытых носителей тифа (Marineli et al., 2013).

Но если к концу XIX в. уже существовала вакцина и имелись методы предотвращения и распространения заболевания, то почему Мэри не была вылечена и не вернулась в социум?

В 1896 г. французский бактериолог Джордж Видаль сообщил миру, что он разработал экспресс-тест на брюшной тиф с использованием сыворотки переболевших пациентов. Проще говоря, теперь можно было легко выяснить, есть ли у вас иммунитет или вас надо прививать.

Антибиотики или вакцины?

Поиски эффективного лекарства от тифа затянулись до 1947 г., когда был открыт антибиотик *хлорамфеникол*. Уже в 1951 г. была опубликована его химическая структура и способы синтеза, что сделало его первым синтетическим антибиотиком в мире массового производства. Хлорамфеникол – препарат широкого спектра действия – хорошо работал и против брюшного тифа, снизив смертность среди заболевших почти в шесть раз. К сожалению, оказалось, что он имел побочные эффекты, гораздо более тяжелые, чем те, что встречаются в современных аннотациях (Emmeluth, 2004).

Но что хуже всего, стало сбываться предсказание Райта: у возбудителя тифа очень быстро начала формироваться устойчивость к антибиотикам (Hogwood, 2007). В 1948 г. хлорамфеникол

Статья, посвященная М. Маллон – «Тифозной Мэри», была опубликована 20 июня 1909 г. в газете *The New York American*. Public Domain





Русский врач-терапевт и общественный деятель С. П. Боткин (Botkin, 1893). Public Domain

По мере роста уровня вакцинации и образованности индекс заболеваемости в России неуклонно падал. В 1913 г. на 100 тыс. человек приходилось 24,2 заболевших тифом, а в 1936 г. – уже только 9,2 (Демографическая модернизация России..., 2006). В предвоенный 1940 г. этот индекс возрос, но с 1960-х гг. снова начал снижаться, дойдя к 1986 г. до рекордно низких 5 человек на 100 тыс. человек (Народное хозяйство СССР..., 1987)

был впервые использован для лечения брюшного тифа, а уже через четверть века устойчивость к нему была выявлена во время вспышек болезни в Мексике, Индии, Вьетнаме, Таиланде, Корее и Перу (Multidrug-resistant typhoid..., 1996).

В наши дни 27 млн человек ежегодно заболевают брюшным тифом, причем около 200 тыс. умирают (речь идет почти исключительно о развивающихся странах) (Crump et al., 2004). Из-за легкой доступности безрецептурных антибиотиков все эти миллионы больных активно их используют. Число больных, помноженное на неконтрольное самолечение, вот причина возникновения резистентности бактерий к лекарственным средствам. Сегодня, спустя 70 лет от начала эры антибиотиковой терапии, мы вынуждены использовать новые препараты: фторхинолоны второго поколения и цефалоспорины третьего поколения.

Но лечение тифа даже самыми «свежими» антибиотиками часто оказывается неэффективным. Например, у пациентов с желчнокаменной болезнью сальмонеллы участвуют в формировании на желчном пузыре биопленки, хорошо защищенного разновидового микробного сообщества, члены которого приобретают невосприимчивость к разным видам лечения. И в этом случае победить болезнь практически невозможно. В составе биопленок патоген может «спать» несколько лет, прежде чем человек снова заболит, как, например, это происходит в случае с туберкулезом. Развитие подобных свойств у сальмонелл ничем хорошим человечеству не светит.

При этом действенность новых препаратов постоянно снижается. Так, цефиксим, цефалоспорин третьего поколения, рекомендованный ВОЗ, не только более дорогой, но и относительно менее эффективный по сравнению с более «старыми» антибиотиками (Basnyat, 2007).

На сегодня единственным реальным средством уберечься от тифа является вакцинирование. С того времени, когда вакцинацию производили бактерией, убитой подогретым фенолом, наука не стояла на месте. Например, фенол заменили на ацетон.

До 1860-х гг. в России не признавали разделение тифа на сыпной и брюшной. Что и неудивительно: вши и другие паразиты, обычные для того времени, смазывали симптоматику.

Российские врачи получали свой первый опыт за рубежом. Например, С. П. Боткин, фактически заложивший основы эпидемиологического сообщества в России, стажировался у самых именитых врачей в Кенигсберге, Вюрцбурге и Берлине. Он начал масштабные исследования в России не только тифа, но и скарлатины, дифтерии, натуральной оспы и холеры.

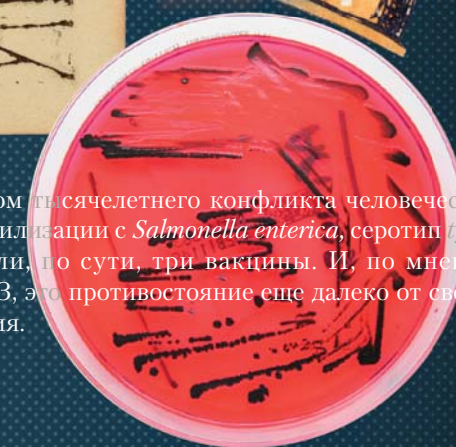
Ученики Боткина продолжили его исследования, не опережая немцев, но и не уступая им. Н. А. Виноградов, профессор, а затем декан Казанского университета, опубликовал результаты своих собственных исследований тифа: «О лечении перемежающейся лихорадки холодной водой» (1860), «О гнездовой пигментации кожи при затяжной перемежающейся лихорадке» (1884). Огромный вклад в выделение сыпного тифа в период сербско-турецкой войны внес В. Т. Покровский, сам скончавшийся от этой болезни.

В 1896 г. в Томске была создана первая в Сибири станция по изготовлению лечебных сывороток. В предвоенные годы там производилось до 30 видов вакцин, сывороток и анатоксинов. Уже во время Первой мировой войны было налажено масштабное производство тройной вакцины тифо-паратифозно-дизентерийного назначения



Гравюра «Смерть Аурелия Кабальеро от желтой лихорадки в Веракрусе» Худ. Х. Г. Посада, 1892! Музей Метрополитен (Нью-Йорк). Public Domain

Сальмонеллы, растущие на агаре в чашке Петри. В присутствии сероводорода бактерии восстанавливают соли железа до сульфида, поэтому колонии окрашены в черный цвет. © CC-BY-2.0



Цельноклеточную вакцину на основе убитой ацетоном бациллы создали почти одновременно в Англии и Германии. Она оказалась лучше, потому что при этом не разрушался полисахарид Vi, с помощью которого бактерии тифа инкапсулируются в неблагоприятных условиях, обеспечивая себе выживание в организме пациента. Артур Феликс и его коллеги из Института Листера в Лондоне доказали наличие серологического ответа против этого полисахарида при брюшном тифе (Felix et al., 1935).

В 1960 г. эта вакцина успешно прошла масштабные клинические испытания в Югославии, СССР, Польше и Гайане. Она и до сих пор кое-где используется, но в большинстве стран от нее отказались из-за побочных эффектов, так как почти у каждого третьего вакцинированного она вызывала симптомы, присущие этому заболеванию.

Из-за побочных эффектов и низкой эффективности «убитых» вакцин, а также растущей устойчивости к антибиотикам возникла необходимость в более надежных средствах защиты. Ученые направили усилия на создание вакцины, основанной на живых бактериях, которая вызывала бы больший иммунный ответ. Так как дикий штамм представляет для здорового человека существенную угрозу, к 1983 г. был выведен ослабленный штамм, у которого были изменены гены, ответственные за выработку полисахарида Vi. Вакцина Ty21a стала первой живой пероральной вакциной против тифа. Она доказала свою эффективность и была лицензирована в 56 странах Азии, Африки, США и Европы (Levine et al., 1999).

Итогом тысячелетнего конфликта человеческой цивилизации с *Salmonella enterica*, серотип *typhi* стали, по сути, три вакцины. И, по мнению ВОЗ, это противостояние еще далеко от своего завершения.

Литература
Emmeluth D. Typhoid fever. Broomall, United States, 2004. 112 p.

Khosla S. N. Typhoid fever its cause, transmission and prevention. New Delhi Atlantic Publ., 2008. 248 p.

Papagrigrorakis M. J. et al. DNA examination of ancient dental pulp incriminates typhoid fever as a probable cause of the Plague of Athens // Int J Infect Dis. 2006. V. 10 (3). P. 206–214.

Crump J. A., Luby S. P., Mintz E. D. The global burden of typhoid fever // Bull World Health Organ. 2004. V. 82. P. 346–353.

WHO, 2003. Background document: The diagnosis, treatment and prevention of typhoid fever. World Health Organization, Geneva.

WHO, 2007. Typhoid fever. World Health Organization.

Михаил Глухарев, автор русскоязычного научно-популярного блога ScientaeVulgaris, посвященного медицине, естественно-научным и гуманитарным наукам