

Научный подвиг военного микробиолога: к 50-летию опыта самозаражения псевдотуберкулезом

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург

Резюме. На протяжении почти 80 лет псевдотуберкулез с момента открытия его возбудителя в 1884 г. считали только зоонозом. Случаи заражения человека регистрировались очень редко и обычно заканчивались летально. В середине XX в. в Европе были описаны спорадические случаи псевдотуберкулеза человека с поражением мезентериальных лимфоузлов и симптомами острого аппендицита. С 1959 г. на Дальнем Востоке Союза Советских Социалистических Республик стали ежегодно регистрировать эпидемические вспышки нового инфекционного заболевания в организованных коллективах с единым типом питания. Болезнь получила название «Дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка», но ее возбудитель оставался неизвестным. В 1966 г. военноморской микробиолог В.А. Знаменский впервые в мире выделил из фекалий этих больных псевдотуберкулезный микроб. Однако авторитетные ученые не поверили материалам провинциального микробиолога. Чтобы представить убедительные доказательства этиологической роли выделенного микроба при скарлатиноподобной лихорадке, В.А. Знаменский в январе 1967 г. заразил себя культурой микроба, выделенного от больного. Через 6 дней развилась тяжелая септическая форма скарлатиноподобной лихорадки и он был госпитализирован в Военно-медицинскую академию им. С.М. Кирова, где был обследован и успешно излечен.

Ключевые слова: псевдотуберкулез, псевдотуберкулезный микроб, дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка, опыт самозаражения, Знаменский, *Yersinia pseudotuberculosis*, мезентериальные лимфоузлы, врач-бактериолог.

50 лет назад, 17 июня 1967 г. члены диссертационного совета Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМА) несколько часов горячо обсуждали доложенную малоизвестным флотским врачом-бактериологом кандидатскую диссертацию «К вопросу об этиологии дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки». По предложению председателя – начальника кафедры общей и военной эпидемиологии члена-корреспондента Академии медицинских наук Союза Советских Социалистических Республик (СССР), профессора, генерал-майора медицинской службы И.И. Рогозина – большинством голосов приняли необычное решение: ходатайствовать перед Высшей аттестационной комиссией СССР о присуждении Владимиру Алексеевичу Знаменскому сразу ученой степени доктора медицинских наук. Автор исследования представил неопровержимые доказательства обнаружения до сих пор неизвестной и оказавшейся довольно распространенной клинико-эпидемиологической формы псевдотуберкулеза у людей на Дальнем Востоке страны. Однако чтобы оценить значение этого события надо вернуться в последнюю четверть XIX века.

Первыми наиболее полно описали псевдотуберкулезный микроб французские ученые L. Mallassez и W. Vignal [11], выделившие его от ребенка, погибшего, как полагали, от туберкулеза.

В печени, легких, селезенке и других органах морских свинок, павших после заражения этим штаммом, были многочисленные гранулемы, внешне сходные с

туберкулезными. Однако вместо ожидаемых палочек Коха обнаружили короткие грамотрицательные коккобациллы.

Заболевания животных, имитирующие патоморфологическую картину туберкулеза, получили название «псевдотуберкулез», а открытый французами микроб – *Bacterium pseudotuberculosis rodentium* [14], (современное наименование – *Yersinia pseudotuberculosis*).

Первый этап изучения псевдотуберкулеза длился почти 70 лет. Его итог к началу 50-х годов XX в. можно сформулировать следующими положениями:

- псевдотуберкулез – строго зоонозная инфекция, которая у многих видов животных протекает как естественное носительство, переходя иногда в острое заболевание;

- редчайшие за весь период наблюдения случаи псевдотуберкулеза у человека относятся к медицинской казуистике, подавляющее число таких заболеваний обычно заканчивается летальным исходом. Рассмотрев 30 описанных в мировой литературе случаев заболеваний, В.М. Туманский [8] после строгого отбора счел несомненно доказанными только 12, при которых выжил только один человек.

Таким образом, к началу 1950-х годов среди микробиологов и эпидемиологов сложилось прочное убеждение в том, что псевдотуберкулез не имеет медицинского значения. Вместе с тем большое сходство его возбудителя с чумным микробом всегда интриговало микробиологов.

Главным результатом второго этапа изучения этой инфекции в 50-х годах XX в. было расширение представлений о проявлениях псевдотуберкулезной инфекции у человека. Немецкие исследователи W. Masshoff и W. Dolle [12], W. Knapp и W. Masshoff [10] описали аппендикулярную форму, обусловленную инфицированием мезентериальных лимфоузлов в илеоцекальном углу.

Неопровержимым доказательством псевдотуберкулезной этиологии заболевания считали высеив псевдотуберкулезных бактерий из пораженных лимфатических узлов или аппендикса и обнаружение в крови соответствующих антител к нему в реакции агглютинации. В СССР первые спорадические случаи этой лабораторно подтвержденной формы псевдотуберкулеза человека были зарегистрированы Г.В. Ющенко и Р.И. Кузмайте [9].

Эти факты немного поколебали бытовавшее мнение о казуистичности случаев заражения человека псевдотуберкулезом, однако до признания медицинской актуальности псевдотуберкулеза было еще далеко.

Третий, современный этап изучения псевдотуберкулеза начался на рубеже 1950–1960-х гг. и имеет точную географическую привязку – Дальний Восток СССР. Началось все с возникновения весной 1959 г. в одной из воинских частей Владивостока крупной вспышки не вполне понятного инфекционного заболевания у более 300 молодых мужчин в возрасте от 18 до 26 лет. Тяжесть течения болезни заставила госпитализировать в стационар 200 больных, где их тщательно обследовали. В очаге вспышки военные врачи Тихоокеанского флота провели эпидемиологическое расследование, позволившее предположить массовое употребление в пищу творога, зараженного каким-то патогенным микробом.

В самом начале у большинства больных доминировали типичные симптомы скарлатины: лихорадка, мелкоточечная экзантема на коже, бледный носогубный треугольник, «малиновый язык», ангина и подчелюстной лимфаденит. Прилетевший через несколько дней из Ленинграда начальник кафедры инфекционных болезней ВМА, генерал-майор медицинской службы, профессор П.А. Алисов увидел уже совсем другое – желтушность склер и кожи, увеличение печени, жалобы на абдоминальные боли и болезненность в суставах. Вскоре выявилась еще одна особенность – у некоторых пациентов рецидивы инфекции приводили к повторной (до 3–4 раз) госпитализации.

Поэтому диагноз «скарлатина» профессор отверг и посоветовал продолжить клиническое наблюдение, расширив спектр лабораторных исследований для установления природы инфекции. Несмотря на все усилия, никакие патогенные микробы не удалось выделить.

Поскольку в мировой литературе подобное заболевание у молодых здоровых мужчин ранее не было описано, материалы изучения этой вспышки были опубликованы И.И. Груниным, Г.П. Сомовым и И.Ю.

Залмоверовым [1] в Военно-медицинском журнале. Авторы назвали эту самостоятельную, по их мнению, нозологическую форму новой инфекции «дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка» (ДСЛ).

Владивостокская эпопея привлекла внимание медицинских специалистов всего Дальнего Востока, аналогичное заболевание, в основном в виде крупных вспышек, было зарегистрировано в Приморском и Хабаровском краях, Амурской и Магаданской областях, на Сахалине и в Чукотском автономном округе. Все это время истинная природа ДСЛ оставалась неясной, результаты исследований различных материалов от нескольких тысяч больных дали весьма противоречивую информацию: в публикациях сообщалось о причастности к возникновению ДСЛ энтеровирусов групп ЕСНО и Коксаки, аденовирусов, вирусов геморрагических лихорадок, эризипелотрикс, спирохет. Казалось, что расшифровка природы ДСЛ зашла в тупик.

Ретроспективный взгляд на хронологию последующих событий позволяет с полной уверенностью утверждать – решающий перелом в этом деле произошел в 1965–1966 гг. благодаря озарению и упорству военно-морского врача-микробиолога Владимира Алексеевича Знаменского. Прав был великий Луи Пастер в своем утверждении «*Dans les champs de l'observation le hasard ne favorise que les esprits préparés*» (франц. – «При исследовании удача сопутствует лишь умам подготовленным!»).

В это время выпускник Военно-морской медицинской академии 1952 г. майор медицинской службы В.А. Знаменский работал над кандидатской диссертацией, посвященной применению метода флуоресцирующих антител для дифференцирования возбудителей чумы и псевдотуберкулеза. Он уже знал из литературы об абдоминальной форме псевдотуберкулеза.

Знакомясь с материалами обследования больных ДСЛ, Знаменский обратил внимание на нередкую регистрацию у них аппендицита. Хирургическое вмешательство не обнаруживало характерного воспаления червеобразного отростка, но зато всегда наблюдали гипертрофированные регионарные мезентериальные лимфоузлы. Связав между собой эти данные, В.А. Знаменский в 1965 г. решил попробовать выделить псевдотуберкулезный микроб из фекалий больных ДСЛ с помощью «холодовой» методики Paterson и Cook, которая помогла микробиологам Владивостока изолировать 8 штаммов из 150 удаленных аппендиксов [6, 13]. И это вполне удалось. Спустя год появилась первая публикация об этом в местном сборнике 2. Именно в это время автор этих строк, служа в инфекционном госпитале флота, получил от Знаменского выделенный им штамм, на основе которого вскоре разработал эритроцитарный антигенный диагностикум для серологической диагностики псевдотуберкулеза [5]. В крови больных ДСЛ были обнаружены высокие титры антител к этим бактериям и доказательный прирост титра в динамике. Все это позволило В.А. Знаменскому утверждать, что «дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка» и есть ранее неизвестная мировой

науке и, возможно, основная клинико-эпидемиологическая форма псевдотуберкулеза.

Подобное категорическое утверждение вызвало резкий отпор со стороны некоторых авторитетных ученых. Основным аргумент оппонентов сводился к тому, что такого не может быть, так как описанная в литературе симптоматика псевдотуберкулеза существенно отличалась от таковой при ДСЛ. Кроме того, никто еще не наблюдал эпидемических вспышек этой инфекции, встречались только спорадические случаи заболевания. Поэтому редакция «Журнала микробиологии, эпидемиологии и иммунологии» (ЖМЭИ) отказалась печатать статью В.А. Знаменского и А.К. Вишнякова о псевдотуберкулезной этиологии ДСЛ, поскольку рецензенты сочли заключение авторов ошибочным и основанным на недостоверных результатах исследований.

Оценив ситуацию как тупиковую и будучи абсолютно уверенным в своей правоте, Знаменский решился на рискованный шаг – поставить на себе во время отпуска опыт заражения выделенным возбудителем для воспроизведения ДСЛ. Эксперимент он предполагал провести в ВМА, где могли бы провести необходимые лабораторные исследования и объективно задокументировать клиническую картину заболевания. Однако ему в этом было отказано: кому нужен гарантированный летальный исход в своей клинике?

Тогда он был вынужден начать свой опыт в номере гарнизонной гостиницы Ленинграда, где временно поселился. Там в ночь со 2 на 3 января 1966 г. он принял внутрь первую заранее приготовленную заражающую дозу в 300 млн микробных клеток живой культуры из штамма, выделенного от больного ДСЛ. Поскольку через двое суток признаков заболевания еще не было, отважный экспериментатор выпил с разрывом в 2–3 дня еще две порции взвеси псевдотуберкулезных микробов в изотоническом растворе. Суммарная доза составила около 1 млрд живых микробных клеток. В итоге на шестые сутки после начала заражения он заболел.

Сначала это были симптомы общей интоксикации – лихорадка с высокой температурой, ознобом и ломотой в мышцах, тошнота, головная боль. На другой день появилась боль в правом подреберье (поражение печени?). В таком состоянии больного офицера уже вынуждены были госпитализировать в клинику инфекционных болезней ВМА. Когда появилась скарлатиноподобная сыпь, все инфекционисты, бывавшие на Дальнем Востоке, узнали один из самых характерных признаков ДСЛ.

Поскольку течение болезни стало приобретать угрожающий характер (менингит, септическая форма) и был риск летального исхода, врачи настаивали начать лечение. Однако пациент разрешил антимикробную терапию только после проявления развернутой клинической картины заболевания, изоляции возбудителя из слизи зева и фекалий и регистрации доказательных серологических сдвигов. Удалось выделить и гемокультуру (после пассажа через организм лабораторного животного).

Получив эту информацию, редакция ЖМЭИ исправила свою ошибку и в том же году опубликовала ранее отвергнутую статью [3]. Несколько позже в журнале «Советская медицина» появилась статья с описанием течения болезни, а также результатов клинических и лабораторных исследований [4].

Этот героический опыт военного врача-микробиолога дал первое неопровержимое доказательство этиологической роли псевдотуберкулезного микроба (современное наименование – *Yersinia pseudotuberculosis*) в возникновении эпидемических вспышек ДСЛ и спорадических случаев этого заболевания. Так было опровергнуто мнение о том, что псевдотуберкулез у человека является редким заболеванием, в основном встречающимся в хирургической практике и не представляющим интерес для здравоохранения.

Кроме того, было показано: при псевдотуберкулезе именно полиморфизм симптоматики и является характерной клинической «меткой» заболевания, много десятилетий маскировавшей от врачей истинную природу этой инфекционной болезни под ложными диагнозами скарлатины, гепатита, аппендицита, полиартрита, энтерита и ряда других болезней.

Последовавшими после этого исследованиями на обширных территориях не только Дальнего Востока, но и в других регионах СССР была расшифрована природа многих групповых и крупных эпидемических вспышек псевдотуберкулеза в организованных коллективах с общественным типом питания. Выявление этого заболевания зависело от знания инфекционистами и эпидемиологами основных клинико-эпидемиологических проявлений псевдотуберкулеза и умения микробиологов применять эффективные бактериологические и серологические методы диагностики инфекции. Именно этим объясняется начавшаяся вскоре регистрация скарлатиноподобных и желтушных форм псевдотуберкулеза на Северо-Западе страны, Урале и в Восточной Сибири.

Как видим, история учения о псевдотуберкулезной инфекции весьма необычна. Академик Российской академии медицинских наук Г.П. Сомов [6], в этой связи писал: «По существу псевдотуберкулез был открыт трижды: первый раз – когда был выделен возбудитель и его связали с определенной патологией у животных (1883–1953), второй – когда была установлена роль псевдотуберкулезного микроба в патологии органов брюшной полости человека (1953–1965), и третий – когда полностью была раскрыта клинико-эпидемиологическая картина этой болезни и завершено создание учения о псевдотуберкулезной инфекции у человека». Последнее было достигнуто после комплекса масштабных исследований по этой проблеме, которые с конца 1960-х годов возглавил бывший главный эпидемиолог Тихоокеанского флота, профессор Г.П. Сомов, объединивший усилия ученых Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии, флота и города Владивостока. Их коллективный вклад в науку и ме-

дицинскую практику был отмечен Государственной премией СССР в 1989 г.

Литература

1. Грунин, И.И. Дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка / И.И. Грунин [и др.] // Воен.-мед. журн. – 1960. – № 8. – С. 62–66.
2. Знаменский, В.А. К характеристике псевдотуберкулезных культур, выделенных от больных дальневосточной скарлатиноподобной лихорадкой / В.А. Знаменский [и др.] // В кн.: Юбил. конф., посв. 25-летию Владивост. НИИЭМ. – Владивосток. – 1966. – С. 93.
3. Знаменский, В.А. Этиология дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки / В.А. Знаменский [Знаменский В.А. Заболевание человека псевдотуберкулезом (опыт самозаражения) / В.А. Знаменский [и др.] // Журн. микроб., эпидем., иммуноб. – 1967. – № 2. – С. 125–130.
4. Королюк, А.М. Реакция непрямой гемагглютинации при псевдотуберкулезе (дальневосточной скарлатиноподобной лихорадке) / А.М. Королюк // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол. – 1967. – № 1. – С. 121–125.
5. Михайлова, О.А. Случаи обнаружения возбудителя псевдотуберкулеза у людей / О.А. Михайлова [и др.] // Юбил. научн. конф., посвящ. 25-летию ВладНИИЭМ. – Владивосток. – 1966. – С. 98–99.
6. Сомов, Г.П. Псевдотуберкулез / Г.П. Сомов [и др.] – М., 2001. – 255 с.
7. Туманский, В.М. Псевдотуберкулез / В.М. Туманский – Изд. 2-е, М.: Медгиз. – 1958. – 82 с.
8. Ющенко, Г.В. Случаи мезентериального лимфаденита, вызванного возбудителем псевдотуберкулеза / Г.В. Ющенко [и др.] // Журн. микроб., эпидем., иммуноб. – 1964. – № 5. – С. 96–99.
9. Knapp, W. Zur Aetiologie der abszedierenden retikulozytären Lymphadenitis, einer praktisch wichtigen, vielfach unter dem Bilde einer akuten Appendicitis verlaufenden Erkrankung / W. Knapp [et al.] // Deutsche medizinische Wochenschrift. – 1954. – Vol. 79. – P. 1266–1271.
10. Malassez, L. Sur le microorganisme de la tuberculose zoogloieque / L. Malassez // Archives de Physiologie – 1884. – Vol. 4. – P. 81–105.
11. Masshoff, W. Über eine besondere form der sogenannt mesenterialen Lymphadenitis / W. Masshoff // Virsh. Arch. – 1953. – Bd 323. – № 6. – S. 664–684.
12. Paterson, J. A method for the recovery of Pasteurella pseudotuberculosis from faeces / J. Paterson [et al.] // J. Path. Bact. – 1963. – Vol. 85. – P. 241–242.
13. Pfeiffer, A. Über die Bacille pseudotuberculosis bei Nagethieren / A. Pfeiffer // Leipzig, 1989. – Vol. 1. – p. 48–52.

A.M. Korolyuk

Scientific heroism of a military microbiologist: to the 50th anniversary of self-inoculation with *Y. pseudotuberculosis*

Abstract. For almost 80 years since the discovery of *Y. pseudotuberculosis*, the causative agent of pseudotuberculosis, the disease was considered a zoonosis. Cases of human infection were very rare and usually lethal. In the middle of XX century, cases of human pseudotuberculosis with involvement of mesenteric lymph nodes and symptoms of acute appendicitis were described in Europe. Since 1959, annual epidemic outbreaks of a new infectious disease have been reported in the Far East of the Union of Soviet Socialist Republics among individuals in organized groups, who consumed the same type of food. The disease was called «Far Eastern scarlet-fever-like fever», but its causative agent was not known. In 1966, a naval microbiologist V. Znamensky for the first time in the world isolated *Y. pseudotuberculosis* from feces of such a patient. However, scientific leaders of that time were not convinced by this finding of a provincial microbiologist. To provide a direct evidence that the microbe is a cause of the scarlet-like fever, in January 1967, V. Znamensky self-inoculated *Yersinia* culture isolated from a patient. Six days later, he developed a severe septic form of scarlet-like fever and was hospitalized to the Military Medical Academy, where he was examined and successfully treated.

Key words: pseudotuberculosis, Far Eastern scarlet-fever-like fever, Znamensky, self-inoculation, *Yersinia pseudotuberculosis*, mesenteric lymph nodes, bacteriologist.

Контактный телефон: +7-911-741-86-85; e-mail: microb3@mail.ru