

# История создания вакцин и вакцинации. Часть III. Бешенство и туберкулез

**А.А. Сидорчук**, доктор ветеринарных наук, профессор кафедры эпизоотологии и организации ветеринарного дела ([saa48@mail.ru](mailto:saa48@mail.ru)).

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии — МВА имени К.И. Скрябина» (109472, г. Москва, ул. Академика Скрябина, д. 23).

В статье изложены исторические этапы создания вакцин против двух опаснейших болезней, которым после открытия микробной теории были посвящены усилия ученых — бешенства и туберкулеза. Описаны основные достижения Л. Пастера и этапы истории создания им и его соратниками вакцины против бешенства, которое стало венцом его научной карьеры и послужило толчком к развитию различных направлений вакцинологии. Показано тесное сотрудничество в этой области медиков и ветеринаров и выдающаяся роль Пастера. Указаны современные направления и успехи борьбы с этой смертельной болезнью.

Представлены также этапы разработки вакцин против туберкулеза на основе открытий Р. Коха и его последователей. Отмечены успехи борьбы с туберкулезом животных, основанные на создании туберкулина для диагностики болезни, успехи по профилактике туберкулеза у людей с применением вакцины БЦЖ после многолетней работы по ее созданию, исторические этапы ликвидации туберкулеза животных в ряде стран на протяжении XX века. Обсуждаются попытки применения БЦЖ-вакцины в ветеринарии по аналогии с медицинской практикой и вопросы, связанные с отказом от массовых вакцинаций крупного рогатого скота.

**Ключевые слова:** бешенство, вакцинация, Луи Пастер, туберкулез, Роберт Кох, вакцина БЦЖ.

## History of Vaccines and Vaccination. Part III. Rabies and tuberculosis

**A.A. Sidorchuk**, DVM, PhD, D.Sc., professor, Department of Epizootology & veterinary affairs.

Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology named after K.I. Skryabin (23a, Ac. Skryabin str., Moscow, 109472).

The article describes the historical stages of creating vaccines against two of the most dangerous diseases, which, after the discovery of the microbial theory, were devoted to the efforts of scientists — rabies and tuberculosis. The lecture describes the main achievements of L. Pasteur and the stages of the creation of a rabies vaccine by him and his team, which became the crown of his scientific career and triggered the development of various areas of vaccinology. Close cooperation in this area of physicians and veterinarians and the outstanding role of Pasteur is shown. The current trends and successes of fighting this deadly disease are indicated. The stages of the development of vaccines against tuberculosis based on the discoveries of R. Koch and his followers are also presented. The successes of combating animal tuberculosis based on the creation of tuberculin for diagnosing the disease, successes in preventing tuberculosis in humans with the use of BCG vaccine after many years of work on its creation, and historical stages of eliminating animal tuberculosis in a number of countries over the 20th century are noted. Attempts to use BCG vaccine in veterinary medicine, by analogy with medical practice, and issues related to the rejection of mass vaccination of cattle are discussed.

**Keywords:** rabies, vaccination, Louis Pasteur, tuberculosis, Robert Koch, BCG-vaccine

**Сокращения:** БЦЖ — вакцина против туберкулеза (от лат. *Bacillus Calmette–Guerin*, «бацилла Кальметта-Герена»), приготовленная из штамма ослабленной живой коровьей туберкулезной палочки (лат. *Mycobacterium bovis* BCG), ВОЗ — Всемирная Организация Здравоохранения, МЭБ — Международное Эпизоотическое Бюро, ЮНИСЕФ — Международный чрезвычайный детский фонд ООН (англ. United Nations International Children's Emergency Fund; франц. Fonds des Nations unies pour l'enfance).

### Вакцинация против бешенства

Бешенство (лат. *rabies*, устарев. — водобоязнь, гидрофобия) — природно-очаговое особо опасное смертельное инфекционное заболевание, вызываемое вирусом бешенства *Rabies virus*, рода *Lyssavirus* семейства *Rhabdoviridae*.

В 1879 г. Луи Пастер, успешно завершив исследования созданием вакцин против холеры кур, антракса (сибирской язвы) и рожи свиней, сконцентрировал свое

внимание на хотя и редкой, но неизменно смертельной болезни — бешенстве.

Луи Пастер — гениальный французский ученый, химик по образованию, основатель науки бактериологии (микробиологии). Три поколения его предков были дубильщиками кожи. Л. Пастер стал сначала профессором физики, затем химии и, наконец, заинтересовался микробами. Он прославился еще до того, как приступил к изучению инфекционных болезней человека и животных: вначале, разработав способ предотвращения прокисания вина (путем нагревания его до определенной температуры, что убивало винные дрожжи) и придумав тем самым *пастеризацию*; и затем, когда разработал способ контроля болезни шелкопряда, вызываемой микроскопическим грибом. В процессе этих исследований он открыл *анаэробные бактерии*, способные жить без кислорода, *подвижные бактерии* — *вибрионы*; обнаружил способность некоторых бактерий длительно существовать в *споровой форме* и высокую устойчивость этих спор.

Однако именно исследование бешенства стало самым большим успехом Л. Пастера и его учеников и соратников. «Если бешенство определяется как действие микроскопического организма, то возможно скоро естественные ресурсы науки могут найти способ для ослабления «вируса» этой ужасной болезни, а после этого использовать вначале для защиты собак, а затем для защиты людей», — размышлял Л. Пастер. Идея заключалась в том, чтобы в сотрудничестве с ветеринарами создать вакцину для людей против болезни, которая поражала в основном животных. Как известно, люди инфицируются только случайно и не участвуют в поддержании естественной инфекции; заражаясь, человек не передает болезнь другому человеку.

Во времена Л. Пастера ветеринары уже считали очень важным изучение бешенства. Они пытались контролировать болезнь в городах и сельской местности, проводя посмертную диагностику бешенства у собак в случае укусов людей. Они также использовали собак для экспериментальных исследований.

Еще в 1813 г. удалось заразить собаку слюной бешеной собаки. В 1822 г. было доказано, что слюна собак или животных других видов, больных бешенством, заразна. Серия исследований ученых начала XIX века подтвердила инфекционность слюны бешеных животных.

Так, ветеринарный врач **П.В. Галтье** (P.V. Galtier, 1846–1908) из Лионской ветеринарной школы, ученик Огюста Шово (Auguste Chauveau), в 1879 г. показал, что собаки в условиях лаборатории могут передавать бешенство кроликам, у которых развивается паралитическая форма болезни. В 1881 г. П.В. Галтье доказал, что при заболевании бешенством после инкубационного периода различной длительности поражается нервная система. Он предложил заменить эксперименты на опасных бешеных собаках и дорогих овцах опытами на неопасных и дешевых кроликах. Кроме того, при заражении кроликов инкубационный период короче. Вскоре, после изучения иммунитета при бешенстве у овец, которым вводили кровь от собак, больных бешенством, П.В. Галтье выдвинул идею о предотвратительном (профилактическом) лечении, до того как наступит поражение нервных центров, что является лечением болезни.

Л. Пастер с помощью своего сотрудника П. Роукса воспроизвел результаты П.В. Галтье и пошел дальше.

В 1881–1882 гг. Л. Пастер и его ученики **Шарль Шамберлан** (Charles Chamberland), **Эмиль Ру** (Emile Roux) и **Луи Тюиллье** (Louis Thuillier) принялись модифицировать методику П.В. Галтье по заражению нервных тканей (материал вводили непосредственно в мозг после трепанации черепа). Последовательным пассажем на собаках они получили «вирус» максимальной вирулентности при фиксированном инкубационном периоде около 10 суток. Работа с суспензией мозга, по сравнению с манипуляциями с зараженной слюной, а также интрацеребральные пассажи оказались более продуктивными.

Несмотря на то, что ученым не удалось обнаружить патогенный агент (вирус), пассажи были успешными, хотя аттенуировать возбудителя не удалось. Тогда Л. Пастер решил экспериментировать со спинным мозгом кроликов. Он думал, что высушивание спинного мозга в течение 6...10 дней и более приведет к аттенуации возбудителя и сделает возможным иммунизацию. Исследователи ослабляли вирулентность возбудителя косвенным методом — путем пассажей через кроликов. Такой способ аттенуации был предложен Эмилем Ру. Он состоял в суспензировании спинного мозга кроликов, больных бешенством, в теплой сухой атмосфере, во флаконе, до медленного усыхания, то есть использовали животных как живую питательную среду. И действительно последующие введения суспензии высушенного спинного мозга кроликов стали защищать собак от бешенства. Таким образом, был получен аттенуированный вирус, ослабленный настолько, что его можно было использовать как вакцину. Это был научный прорыв.

Последующие эксперименты показали, что введение собакам последовательно спинного мозга «повышающейся вирулентности» приводит к устойчивости животных к абсолютно смертельному вирусу. Собак после этого можно было безопасно заражать уличным вирусом.

Этот метод, несмотря на то, что эксперименты на собаках к этому времени еще не были полностью завершены, Л. Пастер успешно применил к юноше Йозефу Мейстеру 6 июля 1885 г. Это был первый случай успешной вакцинации человека против бешенства. Подобная вакцина долгое время использовалась для защиты как животных, так и людей, пока не были разработаны современные вирусные вакцины.

Важно отметить, что все эксперименты по бешенству проводились в постоянном сотрудничестве с ветеринарами и медиками, и хотя в памяти человечества осталось в основном имя Л. Пастера, клинические находки (ноу-хау) ветеринаров обеспечили очень важную составляющую на всех стадиях этих экспериментов, тем более что именно бешенство животных было краеугольным камнем всей программы по борьбе с бешенством людей. В частности ветеринарный врач **Эдмон Нокар** (Edmond Nocard), ставший впоследствии директором Альфортской ветеринарной школы, неумоимо работал вместе с Л. Пастером и его группой, вначале в лаборатории, а затем в Пастеровском институте.

Успех антирабической вакцинации привел к основанию Пастеровского института в Париже, который приобрел статус международного центра. Пастеровские институты, созданные по всему миру, стали центрами борьбы с бешенством.

Важно отметить, что заслуги Л. Пастера не ограничились созданием микробной теории и основ вакцинопрофилактики инфекционных болезней. Он воспитал плеяду блестящих исследователей — ученых с мировым именем, внесших неоценимый вклад в развитие

биологической и микробиологической науки. Среди них Марсель Мерье, Амадей Боррель, Эрнест и Август Фернбахи, Альбер Кальметт, Эмиль Ру, Эдмон Нокар, Гастон Рамон, Шарль Шамберлан, Илья Мечников, Николай Гамалея и др.

Несмотря на надежды Л. Пастера, бешенство — одна из самых древних и опаснейших болезней — все еще не ликвидировано. В мире в настоящее время насчитывается более 500 млн собак. Около 3,5 млн человек получают постэкспозиционную вакцинацию, как правило, после укусов. Тем не менее, до 35 тыс. человек умирают от бешенства каждый год, в основном в развивающихся странах.

Известно, что резервуаром вируса бешенства служат не только домашние хищники, но и многие дикие животные, такие как лисы, летучие мыши и др. Так, в Европе основным резервуарным видом для бешенства является рыжая лисица, а также быстро размножающаяся в последние годы енотовидная собака. В Северной Америке в группу резервуарных видов на Среднем Западе входят скунсы, а на востоке и юго-востоке страны — активно мигрирующие еноты.

Данные обстоятельства привели к разработке в XX веке новой стратегии борьбы с бешенством животных — оральной вакцинации дикой фауны. Первая оральная вакцина из живого аттенуированного вируса, предназначенная для лисиц, была разработана в Швейцарии. Метод оказался достаточно эффективным и в последующие годы стал широко применяться вначале в западноевропейских странах, а затем и в странах Восточной Европы. Это позволило ликвидировать бешенство на территории ряда государств.

В последние годы во многих странах, в том числе в России, проводят исследования по разработке более безопасных генно-инженерных вакцин, в частности для вакцинации летучих мышей и диких животных (лисиц). Так, например в 1994 г. в США были проведены полевые испытания генно-инженерной вакцины против бешенства, содержащей оральный вакцинный вирусный гликопротеин в виде приманки и предназначенный для диких енотов с целью создания барьера из вакцинированных животных. Предварительные испытания были проведены ранее в безлюдной части Нью-Джерси. Результаты показали, что почти все образцы приманок были съедены в течение недели, три четверти из них — енотами. Хотя бешенство енотов было распространено в ряде восточных штатов страны и вызывало серьезные опасения владельцев кошек, сообщений о заболеваниях среди них не было.

## Вакцинация против туберкулеза

Туберкулез (от лат. *tuberculum* — бугорок) — широко распространенное в мире инфекционное заболевание человека и животных, вызываемое различными видами микобактерий из группы *Mycobacterium tuberculosis*.

Туберкулез известен с древности. Современная наука располагает данными, что эта болезнь существует с неолитических времен. Туберкулез свиней был описан еще Аристотелем, а первые описания бычьего туберкулеза были сделаны в XII веке.

Развитие интенсивного скотоводства в конце XVIII начале XIX вв. и появление культурных пород крупного рогатого скота привело к распространению этой так называемой «жемчужной болезни». Вначале считали, что туберкулез животных и человека — одна и та же болезнь, хотя у животных он был распространен шире.

Важнейший вклад в изучение болезни на первоначальном этапе внес знаменитый немецкий ученый **Роберт Кох** (Heinrich Hermann Robert Koch). Изучение туберкулеза, помимо других заслуг, является его основным научным достижением. В 1882 г. Роберт Кох описал бактерию, вызывающую туберкулез у людей, и показал, что как у людей, так и у животных, в частности крупного рогатого скота, болезнь вызывает эта кислотоустойчивая бактерия. Однако его концепция идентичности возбудителя для животных и людей была небезупречна даже в тот начальный период интенсивного изучения болезни. Проблема была решена позже американским микробиологом **Теобальдом Смитом** (Theobald Smith), который впоследствии открыл возбудитель туберкулеза лихорадки. Он разработал метод дифференциации видов возбудителя туберкулеза по их биологическим свойствам и различной патогенности для лабораторных животных — метод, который используется до сих пор.

После установления бактериальной природы туберкулеза исследователи с энтузиазмом стали заниматься разработкой вакцины против этой опасной зоонозной болезни. Сам Р. Кох первым пытался создать вакцину против туберкулеза. Хотя туберкулин, который Р. Кох в 1897 г. предлагал для вакцинации против туберкулеза, для этой цели был не пригоден, но препарат, который он создал, оказался бесполезен. Это всем известный туберкулин (используемый в аллергической пробе), который и стал главным помощником в борьбе с туберкулезом.

**Эмиль фон Беринг** (Emil Adolf von Behring) также занимался разработкой вакцины. Получив Нобелевскую премию за создание сыворотки против дифтерии, он потратил эти деньги на изучение туберкулеза крупного рогатого скота и разработал первую вакцину против этой болезни «bovovaccine» на основе высушенной человеческой бактерии сниженной вирулентности в 1902 г.

В начале XX века во многих странах начались программы ликвидации туберкулеза, основанные на аллергических исследованиях животных с помощью туберкулина. Первым регионом на Европейском континенте была Скандинавия. В результате процент реагирующих животных к 1930 г. упал в Дании с 40 % и Швеции с 29 % до 2,5 % то есть в 10...15 раз. К 1933 г. сотни стад были свободными от туберкулеза.

В США была развернута наиболее интенсивная программа ликвидации туберкулеза после того, как ветеринарным специалистам удалось убедить общественность и власти страны в необходимости борьбы с этой коварной болезнью. Борьба основывалась на обязательном исследовании животных туберкулиновой пробой и выбраковкой положительно реагирующих. Несмотря на принятие в конце 20-х годов локальных законодательных актов, а затем и федерального закона об обязательной туберкулинизации, в ряде штатов страны фермеры выступали против этой процедуры и даже оказывали вооруженное сопротивление, так как данные мероприятия приносили им убытки. Для реализации закона в неблагополучные графства приходилось направлять национальную гвардию, и американские ветеринары проводили свою работу под охраной солдат. Этот эпизод даже вошел в историю американского Среднего Запада под названием «коровья война». Усилия не пропали даром. В 1931 г. исследовали 13,8 млн животных в более чем 1 млн стад; 207 тыс. реагирующих животных были выведены из производства. В результате в 1933 г. тысячи стад и 7 штатов США были оздоровлены от туберкулеза крупного рогатого скота.

Во Франции в 1904 г. ветеринары Анри Валле (Henri Vallee) и Россиньоль (Rossignol) (сын ветеринарного врача, который ранее организовал Л. Пастеру испытание вакцины против антракса) провели испытание вакцины против туберкулеза на крупном рогатом скоте. Результат оказался сомнительный. Защита была короткая и не постоянная. Четверть животных оказались не защищенными. А. Кальметт, работавший в пастеровском институте в Лилле, постоянно интересовался этими исследованиями, которые свидетельствовали, что в некоторых случаях скрытые инфекции могут быть результатом перезаражений, действующих как аттенуированные вакцины (относительно последних А. Кальметт полагал, что они обеспечивают защиту).

В течение последующих лет научные исследования в области вакцинации против человеческого и бычьего туберкулеза постоянно переплетались.

Как теперь известно, иммунитет при туберкулезе вырабатывается весьма специфично, чем значительно отличается от особенностей иммунитета при других классических инфекциях. Успешная вакцинация людей против туберкулеза до настоящего времени основывается на исторической вакцине Кальметта и Герена (BCG) — результате сотрудничества медиков и ветеринаров.

В 1897 г. микробиолог **Альбер Кальметт** (Albert Calmette 1863–1933) и ветеринарный врач, ученик Э. Нокара, **Камиль Герен** (Camille Guerin 1872–1961) начали работать вместе, сначала в Лилле, а затем в институте Пастера в Париже. Бактерии туберкулеза бычьего типа, изолированные Э. Нокаром из материала, взятого из вымени коровы, больной туберкулезом, были выращены ими путем пассажей на глицериновой желчной картофельной среде, в результате чего получена аттенуированная форма. Идея использовать бычью желчь в культуральной среде была заимствована у вышеупомянутого А. Валле, который использовал освобожденные от липидов бактерии в своих опытах по вакцинации. Эти бактерии на протяжении 13 лет — с 1908 по 1921 гг. — прошли 230 последовательных пассажей и показали отсутствие восстановления вирулентности на чувствительных животных. Полученный вакцинный штамм был назван BCG (Bacillus Calmett et Guerin).

В 1921 г. сразу после Первой Мировой войны было проведено два строго контролируемых эксперимента по вакцинации коров. Вместе со своими коллегами Henri Vallee, назначенный директором Альфортской ветеринарной школы, испытали вакцину BCG в Нормандии. Они вводили вакцину разными способами. Эксперимент не дал полной ясности. Коровы не приобрели 100%-ю защиту даже при очень тщательном проведении опытов на ферме с очень хорошим ветеринарно-санитарным состоянием.

Параллельно с этим, также во Франции, было проведено первое клиническое испытание вакцины БЦЖ на новорожденных детях. После серии исследований на различных восприимчивых к туберкулезу животных (кроликах, морских свинках, коровах, обезьянах и птицах) А. Кальметт и К. Герен решились в 1921 г. совместно с педиатром Бенжаменом Вайль-Алле (B. Weill-Halle) на вакцинацию новорожденного ребенка в семье, неблагополучной по туберкулезу. Вакцину вводили с ложечки в рот. В дальнейшем такой метод вакцинации стали использовать в ряде больниц Парижа.

Впоследствии А. Кальметт продемонстрировал снижение в течение нескольких последующих лет смертности от туберкулеза у детей, привитых его вакциной, и использовал это как аргумент для вакцинации коров. Но БЦЖ-вакцина в стадах крупного рогатого скота давала

результат, далекий от удовлетворительного, хотя показала отсутствие способности восстанавливать вирулентность и генетическую стабильность, что дало возможность успешно использовать данный штамм в медицине.

Однако и в медицине не обошлось без неудач. После инцидента в г. Любеке (Германия) в 1929 г., когда более сотни вакцинированных детей умерли, и было не ясно, что это: реверсия штамма или контаминация вакцины вирулентным возбудителем, возникли сомнения по применению вакцины как людям, так и животным. В США никогда не использовали вакцину БЦЖ, даже после рекомендаций ЮНИСЕФ по вакцинации детей во всем мире.

Несмотря на отдельные неудачи, постепенно вакцинация детей в очагах туберкулеза стала применяться массово, а впоследствии, после усовершенствования метода путем подкожных инъекций, — во многих странах мира, в том числе в СССР.

Как ни странно, несмотря на успехи в медицине человека, в отношении вакцинации животных против туберкулеза дела обстояли не столь успешно. В 1928 г. международная ветеринарная комиссия, представленная специалистами Франции, Германии, Австрии, Италии, Нидерландов и Польши, рекомендовала распространить применение вакцины БЦЖ на крупный рогатый скот. Многочисленные исследования, проведенные по инициативе МЭБ во многих странах в период 1930–1948 гг., показали ее недостаточную эффективность. Например, во Франции законодательством от 1933 г. использование вакцины БЦЖ для защиты животных от туберкулеза оставлено на усмотрение фермеров. В итоге Генеральная ассамблея МЭБ в 1948 г. не рекомендовала вакцинацию для ликвидации туберкулеза животных.

В целом в ветеринарии БЦЖ-вакцина использовалась длительно после Второй Мировой войны, но не полномасштабно, а в комплексе со систематическим убоем туберкулезных животных (по так называемому методу датского ветеринара Банга) и выплате компенсаций фермерам. Аргумент для ее ограниченного применения состоит не только в том, что вакцинация давала недостаточный эффект, но и в том, что туберкулиновый тест не давал возможность различать аллергические реакции у инфицированных и вакцинированных животных. В частности, Франция, столкнувшись с проблемой экспорта мяса от вакцинированных животных, в конечном счете остановила использование вакцины на животных в 1954 г. Учитывая это, в большинстве стран мира на долгое время отказались от применения вакцин в программах с туберкулезом животных, сосредоточившись на исследованиях (туберкулинизации) и убое больных и положительно реагирующих животных.

На протяжении XX века к идее вакцинации животных против туберкулеза с использованием вакцины БЦЖ в нашей стране возвращались неоднократно, однако широкой поддержки в ветеринарном сообществе страны она не получила.

В настоящее время вакцинация крупного рогатого скота против туберкулеза не нашла применения в ветеринарной практике ни в одной стране мира, хотя исследования в этом направлении проводятся достаточно интенсивно. Туберкулез людей, по мнению ВОЗ, также остается глобальной проблемой медицины, и в частности, в России.

Парадоксально, но факт — вакцина, полученная из возбудителя туберкулеза крупного рогатого скота, нашла применение в медицине, но не в ветеринарии. До настоящего времени БЦЖ-вакцина остается непревзойденным препаратом, и это все, что есть в наличии для вакцинации против туберкулеза.