

Обзоры, рецензии, рефераты и пр.

Новейшие достижения в области этиологии инфлюэнцы.

Н. В. Каган.

Пандемии инфлюэнцы, или—как эту инфекцию часто называют—грипа,—известны человечеству давно. Они уносят с собой громадное количество человеческих жертв. Так, по приблизительному подсчету во время пандемии 1918—1919 гг. переболело 500 миллионов, а погибло 15 миллионов человек (Лэдлоу). Однако проблема этиологии инфлюэнцы до сих пор еще не разрешена. Со времени открытия Пфейффера и до сих пор многие исследователи признают, что возбудителем инфлюэнцы является гемоглинофильная палочка, обнаруженная этим исследователем в отделяемом из носоглотки у больных грипом. Эту палочку Пфейффера удалось выделить в чистой культуре и поддерживать путем пересевов на содержащих кровь средах. Появились работы, подтвердившие и развившие данные Пфейффера. Так, некоторые авторы сообщали, что вводя здоровым людям в зев эмульсию культуры палочки Пфейффера, им удавалось вызывать у этих лиц заболевание, по клинической картине весьма напоминавшее типичную инфлюэнцу. Однако вскоре начали появляться работы и противоположного направления. Так, некоторым авторам даже в эпидемическое время созсем не удавалось выделять палочку Пфейффера у больных (Мандельбаум). Наоборот, другие исследователи находили ее в высоком проценте случаев у совершенно здоровых людей.

Лабораторные животные тоже часто оказывались носителями палочки Пфейффера. Все эти обстоятельства чрезвычайно затрудняли экспериментирование в этой области, и работы, аргументировавшие в пользу роли палочки Пфейффера, как возбудителя инфлюэнцы, оказывались недостаточно убедительными.

Естественно поэтому, что поиски возбудителя инфлюэнцы направлялись по другим путям, и уже давно в литературе начали появляться сообщения относительно возможного значения фильтрующегося вируса в этиологии грипа. В связи с этим следует упомянуть работы Доше с сотрудниками, а также японских авторов (Яманучи и др.). Введение здоровым людям фильтрата, отделяемого из носоглотки больных грипом, вызывало у этих людей типичную инфлюэнцу.

Вирусная теория инфлюэнцы начала оживать в 1931 г. в связи с работами Шопы по этиологии инфлюэнцы свиней. В 1918 г. Коен впервые описал эпизоотию, распространившуюся среди свиней в одном из штатов Северной Америки и ставшую вскоре известной под названием инфлюэнцы свиней. Эпизоотия отличалась следующими характерными чертами. Вследствие большой contagiозности все стадо заболевает обычно сразу. Средняя продолжительность болезни—2—4 дня, после чего большей частью быстро наступает выздоровление. Болезнь характеризуется следующими симптомами: кашлем с особым брюшным типом дыхания, повышением температуры, резкой мышечной слабостью. Как указано выше, contagiозность этой инфекции очень высока. Вдувание в ноздри здоровым свиньям небольшого количества носовой слизи от больных свиней вызывает после короткого инкубационного периода типичное заболевание. Смертность при этой эпизоотии колебалась от 1 до 40%. Одно и то же стадо могло болеть повторно в течение зимы; однако в следующую зиму оно уже обычно оставалось здоровым, иными словами, вырабатывало иммунитет. Шопу удалось выделить из носовой слизи больных свиней культуру гемоглинофильной палочки, которая по своим культуральным свойствам оказалась весьма близкой палочке Пфейффера. Этот микроб был им назван палочкой инфлюэнцы свиней (*bacillus haemophilus influenzae suis*). Однако попытки получить у здоровых свиней заболевание инфлюэнцей, вводя им в ноздри чистую культуру этого микроба, оказались безуспешными. Тогда Шоп начал изучать фильтраты отделяемого из носоглотки больных свиней и обнаружил, что заражение свиней таким фильтратом вызывает у них легко протекающее заболевание, отличающееся обычной contagiозностью, и которое он в отличие от эпизоотической инфлюэнцы назвал „фильтратной болезнью“. И только заражение свиней смесью фильтрата и культуры палочки свиней инфлюэнцы вызывало вполне типичную по своей клинической картине инфлюэнцу.

Свиньи, зараженные одним вирусом и переболевшие, иммунны к последующему заражению смесью вируса и культуры. Эти опыты заставили Шопу прийти

к выводу, что инфлюэнца свиней вызывается сочетанием фильтрующегося вируса и палочки, но что доминирующую роль в этиологии этого заболевания играет вирус. Заболевание наступает только при введении заразного начала в дыхательные пути, и в дальнейшем вирус сохраняется тоже только здесь. Ни из крови, ни из внутренних органов больных животных выделить вирус не удастся. Внутримышечное введение вируса, не вызывая у свиней заболевания, сообщает им иммунитет. Позднее Шопа удалось заразить вирусом инфлюэнцы хорьков и мышей. Заражение хорьков удавалось лучше, если они были предварительно слегка наркотизированы эфиром. Мыши же заражаются *только* после наркотизирования.

По мере пассирования, вирулентность вируса для хорьков и мышей повышается. Сыворотки переболевших хорьков и мышей нейтрализуют свиной вирус, и обратно: сыворотки переболевших свиней нейтрализуют хорьковый и мышинный вирус. Это обстоятельство говорит о полной идентичности указанных вирусов. Тяжесть заболевания хорьков не зависела от того, служил ли материалом для заражения один вирус или вирус вместе с культурой. Заболевание у хорьков по клинической картине весьма напоминает свиную инфлюэнцу с преимущественным поражением слизистых оболочек носа. В легких у больных животных иногда развиваются пневмонические очаги. Инфлюэнца хорьков отличается большой contagiозностью. У мышей пневмонические очаги являются единственным симптомом развившейся инфекции. Посевы из легких животных, убитых или погибших от заражения, стерильны. Заболевание мышей не contagiозно. По всей вероятности это объясняется тем, что вирус у мышей локализуется в области легких и не выделяется наружу. Материалом для пассажей служит эмульсия из слизистых оболочек носовых путей и решетчатых костей, а также из легочной ткани больных животных.

Вирус легко пассируется на хорьках и на мышах. Шестнадцатым пассажем вируса на хорьках удалось снова заразить свиней. Сыворотки переболевших животных — свиней и хорьков — содержат превентивные антитела и, будучи смешаны с вирусом, нейтрализуют его.

В настоящее время установлено, что и у нас в Союзе наблюдаются эпизоотии свиной инфлюэнцы. Эти эпизоотии носят более тяжелый характер и дают более высокий процент смертности, чем в Америке. Главнейшие данные относительно возбудителя этой инфекции подтверждены у нас работами д-ра Агонова.

Блестящие исследования Шопа по свиной инфлюэнце послужили толчком к развитию работ по изучению этиологии человеческой инфлюэнцы в том же самом направлении. Английским исследователям — Смиту, Эндьюсу и Лэдлоу удалось заразить хорьков, вводя им в носоглотку или непосредственно в легкие фильтраты смывов из зева от больных инфлюэнцей людей. Животные заболевали после инкубационного периода, равного 48 часам. Заболевание характеризовалось двуфазным повышением температуры, воспалительными явлениями со стороны слизистой оболочки носа и значительной contagiозностью для хорьков. Заражение мышей тоже дало положительные результаты, но только после нескольких предварительных пассажей на хорьках. Заражение хорьков удавалось как после предварительной наркотизации эфиром, так и без таковой. Мышей можно было заразить только после наркотизации.¹⁾ Сыворотки переболевших хорьков и людей содержат вирулицидные антитела. Опыты английских авторов вскоре начали подтверждаться. Так, Франсису удалось выделить фильтрующийся вирус от больных инфлюэнцей людей в Порто-Рико и в Филадельфии. Вирус пассируется им на хорьках и дает заражение мышей.

В связи со всеми этими данными нельзя пройти мимо некоторых работ, заставляющих относиться с известной осторожностью к исследованиям в этой области. Так, Кайриэс в 1934 г. описал спорадическую эпизоотию хорьков, весьма напоминавшую по своему течению экспериментальную инфлюэнцу английских авторов. У всех больных животных удавалось выделить палочку инфлюэнцы. Впоследствии он с успехом воспроизводил на хорьках опыты Шопа, а также английских авторов. Однако из всех полученных им от этих исследователей препаратов вируса ему удалось выделить культуру мелкого стрептококка, который, несомненно, отагощал болезненные явления. Вирус, очищенный от стрептококка, тоже вызывал инфекцию, но более слабо протекающую. Кайриэс высказал предположение,

¹⁾ Однако проф. А. А. Зильбер на одном из последних заседаний Московского микробиологического общества сообщил, что ему удалось получить ряд пассажей вируса на мышах без предварительного проведения через хорьков.

что при введении хорькам материала от больных инфлюенцей людей происходит провокация собственного заболевания хорьков.

Фрэнсис указывает, что свежескопанные хорьки следует подвергать карантину, так как они часто болеют ринитом и, в результате перенесенного спонтанного заболевания, могут оказаться невосприимчивы к последующему экспериментальному заражению фильтрующимся вирусом человеческой или свиной инфлюенцы.

По данным Голя специфические очаги поражений в легких есть просто аспирационная пневмония; они могут развиться только в присутствии вторичной бактериальной флоры. Подобно Кайриэсу, он выделял из всех полученных им препаратов фильтрующегося вируса культуру мелкого коккобацилла, который, по его мнению, несомненно отягчал все болезненные симптомы. Заражение одним бактериальным фильтратом в его опытах не вызывало изменений.

Все выделенные до сих пор штаммы вируса человеческой инфлюенцы оказались иммунологически идентичны между собой.

Кроме того, оказалось, что между вирусами человеческой и свиной инфлюенцы существует большее родство. Сыворотки животных, переболевших вирусом человеческой инфлюенцы, нейтрализуют оба вида вирусов. Но сыворотки животных, переболевших свиным вирусом, нейтрализуют свиной вирус полностью, а человеческий — частично. Сыворотки животных, получивших повторные инъекции какого-нибудь вируса, приобретают способность нейтрализовать не только гомологичный, но и гетерологичный вирус. Это явление выражено лучше у тех животных, которые получали инъекции человеческого вируса (Фрэнсис). Сыворотки людей, перенесших заболевание инфлюенцей, содержат превентивные антитела по отношению к вирусу человеческой инфлюенцы. Но впоследствии оказалось, что сыворотки нормальных людей во внеэпидемическое время также содержат превентивные антитела, причем сыворотки взрослых людей и детей содержат антитела против вируса человеческой инфлюенцы, а сыворотки взрослых людей и детей старше 10 лет, кроме того, и против вируса свиной инфлюенцы. Исходя из всех этих данных и принимая во внимание, что в Англии до сих пор нет зарегистрированных случаев инфлюенцы свиней, Лэдлоу высказывал гипотезу, что вирус свиной инфлюенцы есть не что иное, как вирус человеческой пандемии 1819—1919 гг., адаптировавшийся к организму свиней. Те люди, которые пережили эту пандемию, так или иначе вступили в контакт с вирусом, и их сыворотка хранит следы этого контакта в виде антител против свиного вируса.

Шопу удалось заразить свиней вирусом человеческой инфлюенцы. Введение в нос одного фильтра вызывало у свиней заболевание, более легкое по клинической и патолого-анатомической картине, чем обычная свиная инфлюенца. Но при заражении смесью вируса и культуры *b. influenzae suis* болезнь протекала так же, как и обычная инфлюенца свиней.

Элкелес получал типичное заболевание инфлюенцей у поросят, вводя им в нос вирус человеческой инфлюенцы.

Английские авторы ставили также опыты иммунизации хорьков и мышей против вируса инфлюенцы. Введение убитого вируса (высокой температурой, метиленовой синькой, формалином) оказалось не эффективным. Лучшие результаты были получены при вакцинации живым вирусом. Так, хорькам удалось сделать частично невосприимчивыми к реинфекции путем введения им под кожу живого вируса человеческой или свиной инфлюенцы. В некоторых опытах хорошие результаты были получены от введения смеси живого и формализованного вирусов. Ряду авторов принадлежат удачные попытки культивирования вируса инфлюенцы. Так, Смит культивировал вирус инфлюенцы на хорион аллантоисе оплодотворенных яиц (метод Бюрне). Фрэнсис использовал для тех же целей метод Ли и Риверса (измельченные ткани куриных эмбрионов, жидкость Тироде). Материалом для посева служила профильтрованная через фарфоровую свечу эмульсия легких погибших мышей. 20-й пересев был также вирулентен для мышей и хорьков, как и исходный материал; вызываемую с его помощью экспериментальную инфекцию можно было нейтрализовать сывороткой иммунных животных. Впоследствии Фрэнсис вакцинировал таким культуральным вирусом людей. Инъекции производились подкожно, трехкратно с недельным промежутком. У всех привитых отмечалось накопление в сыворотке превентивных антител¹⁾.

Проф. В. А. Барыкин также с успехом культивировал вирус инфлюенцы на куриных эмбрионах и получил несколько пассажей.

Недавно Доше заражал людей культурами вируса человеческой инфлюэнцы; хотя у зараженных наступало заболевание, но оно напоминало скорее тяжелый насморк, чем настоящую инфлюэнцу.

Изложенные мною в настоящем обзоре работы представляют как теоретический, так и практический интерес. Они заставляют по-новому подойти к вопросам этиологии, эпидемиологии и профилактики этого заболевания.

Конечно, сделать в этой области остается еще очень и очень многое. Самый факт открытия фильтрующегося вируса еще не отрицает и самостоятельной роли палочки Пфейффера в патогенезе воспалений верхних дыхательных путей.

Д-р Смородинцев (Ленинград) сообщил недавно о своих чрезвычайно обстоятельных работах в этой области. Он заражал здоровых людей культурами палочки инфлюэнцы и получал у них повышение температуры и катары верхних дыхательных путей. Однако клиническая картина заболевания отличалась от типичного эпидемического гриппа; кроме того, экспериментальное заболевание не было контагиозным.

Быть может по отношению к человеку этот вопрос будет решен так же, как он решен в отношении инфлюэнцы свиней, а именно, что для эпидемической инфлюэнцы людей играет роль совместное действие вируса и палочки Пфейффера, а для эпидемических спорадических случаев вопрос менее ясен. Громадная ценность приведенных работ состоит в том, что они заново ставят вопрос об этиологии гриппа и дают возможность экспериментального воспроизведения этого заболевания. Задача советских микробиологов и клиницистов заключается в том, чтобы освоить полностью весь накопленный опыт и использовать его в борьбе с этим заболеванием для оздоровления широких масс трудящихся.

Литература.

1. Andrewes, Laidlaw и Smith, Brit. j. exp. Path. 1935. XVI. 6.—
2. Francis, Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 1935. 32. 7. 1172; *ibid.* 1936. 33. 4; j. Bacter. 1936. 1. 37.—3 Francis и Magill, Science. 1935. 82. 2128.—4. Laidlaw, Lancet., 1935. CCXXVIII. 5828. 1118.—5. Loewenthal и Zurukzogli, Handb. d. Path. Microorg. Kolle. Kraus и Uhlenhuth III изд., т. V., стр. 12/1.—
6. Shope, J. Exper. Med. 1931. 54. 3. 349; *ibid.* 361; *ibid.* 373; *ibid.* 1934. 60. 49; *ibid.* 1932. 56. 4. 575.—7. Smith, Andrewes и Laidlaw, Lancet. 1933. CCXXV. 5732. 66. *ibid.* 1934. 5799. 859.