

### О специфичности туберкулиновой реакции.

Проф. В. М. Аристовского (Казань).

(Окончание).

Все приведенные выше факты и рассуждения дают нам право утверждать, что нормальный организм, не инфицированный тbc, как правило и при обычной постановке опыта, является нечувствительным или малочувствительным к туберкулину. В зависимости от вида животного, его состояния и др. условий неспецифического характера эта нечувствительность может колебаться лишь в незначительных пределах, не подчиняясь при этом определенной закономерности и постоянству.

Посмотрим теперь, что делается с чувствительностью организма к туберкулину после того, как он инфицировался тbc. На этот счет не существует двух мнений: всем хорошо известно, что тbc инфекция сообщает резкую чувствительность к туберкулину. Казалось-бы, отсюда можно сделать только один вывод, а именно, что туберкулиновая реакция есть явление строго специфическое.— что она есть выражение того, что под влиянием тbc инфекции организм получает специфическую чуткость к ничтожным следам того именно антигена, который лежит в основе инфекции. Однако, как уже указывалось выше, мнение это вскоре встретило отрицательное к себе отношение со стороны целого ряда видных исследователей по тbc. Отрицая специфичность туберкулиновой реакции, эти авторы базируются на том факте, что все явления, которые наблюдаются при туберкулиновой реакции, могут быть получены у тbc больного, помимо туберкулина, также и при помощи целого ряда неспецифических веществ. Значит, никакого избирательного отношения к туберкулину у тbc организма нет, и туберкулин в данном случае является раздражителем постольку, поскольку таковыми являются для организма и другие неспецифические вещества, ни в какой мере не связанные с тbc антигеном. Значит, в феномене туберкулиновой чувствительности нет элементов специфичности, обусловленных общностью антигенных свойств с одной стороны возбудителя инфекции, а с другой—туберкулина. То же обстоятельство, что туберкулиновая чувствительность, как правило, появляется под влиянием именно тbc инфекции, противники специфичности ставят в зависимость от того, что тbc инфекция ведет вообще к повышению чувствительности организма к ряду веществ, среди которых, между прочим, находится и туберкулин. Мы уже раньше указывали, что различные иммунологические явления, разыгрывающиеся в организме под влиянием некоторых инфекций, могут повлечь за собой резкие изменения в чувствительности организма к различным веществам. Тbc с этой точки зрения изучен больше, чем какая-нибудь другая инфекция. С несомненностью можно считать установленным, что для тbc инфекции характерно повышение чувствительности к неспецифическим раздражителям. Бесчисленный ряд доказательств этому положению можно найти в специальной литературе; они общеизвестны. Я хотел-бы только остановиться на исследованиях последнего времени, сделанных в этом направлении N o b e l'e m и R o s e n b l u t h'o m и представляющихся весьма доказательными. Авторы исследовали кожную чувствительность лиц, с одной стороны реагирующих на туберкулин положительно, а с другой—отрицательно, выбрав в качестве раздражителя глицерин-бульон и, кроме того, такое безразличное вещество, как физиологический раствор NaCl. Положительную реакцию авторы могли наблюдать только среди лиц с положительной туберкулиновой реакцией, хотя и далеко не во всех случаях; из лиц же, отрицательно реагировавших на туберкулин, никто не реагировал ни

на бульон, ни на раствор NaCl. Эти опыты убедительнейшим образом указывают, что тbc инфекция, несомненно, влечет за собой повышенную чувствительность к неспецифическим раздражителям, не присущую нормальному организму. После этого нечего удивляться тому, что при тbc мы встречаемся с повышенной чувствительностью организма вообще к чужеродным протеинам и их дериватам. Само собой понятно, что это обстоятельство сильно осложняет картину туберкулиновой реакции и тем самым затрудняет решение вопроса об ее специфичности. В самом деле, если некоторые туберкулезные приобретают способность реагировать даже на физиологический раствор NaCl, то само собой понятно, что они еще в большей степени будут реагировать на те составные части неспецифического характера, которые наряду с собственно-туберкулином находятся в таком, напр., препарате, как Altuberkulin. Для доказательства специфичности туберкулиновой реакции необходимо, следовательно, найти такие пути, которые позволили-бы показать, что в сложной картине этой реакции есть элементы, которые не поддаются объяснению с точки зрения неспецифического раздражения, что в самом препарате есть нечто такое, что придает туберкулину особый характер среди других неспецифических раздражителей.

Противники специфичности в общем не отрицают того факта, что в реакции туберкулезного организма на туберкулин и на неспецифические вещества существует количественная разница. Как в смысле гистологического строения туберкулиновых пауч, так и что касается концентраций применяемых растворов,—все говорит в пользу того, что туберкулин вызывает большую реакцию со стороны туберкулезного организма, чем неспецифические вещества. Авторы, отсылаясь в этом видеть отражение специфичности, говорят, что туберкулин является более сильным раздражителем. Но ведь он является более сильным раздражителем только для туберкулезного организма. Невольно возникает вопрос, да почему же это так случилось? Противники специфичности на этом вопросе не останавливаются. Нам кажется, что ответить на этот вопрос чрезвычайно важно. Ведь нельзя же в самом деле объяснять этот факт простой случайностью, игнорируя то обстоятельство, что возбудитель инфекции и туберкулин по своему происхождению связаны между собой теснейшими родственными узами. Остановимся несколько внимательнее на этой количественной стороне дела. Как известно, туберкулезный организм силов и рядом приобретает способность реагировать на минимальные разведения туберкулина. Невозможно, конечно, вычислить то абсолютное количество собственно туберкулиновой субстанции, которое вводится при этом в организм. Во всяком случае оно чрезвычайно мало. И если-бы мы захотели найти другое вещество, которое в этом отношении можно было-бы сравнить с туберкулином, то мы-бы его не нашли. Нужно сказать, что чрезвычайно трудно, даже просто невозможно найти такую мерку, при помощи которой мы могли-бы измерять количество туберкулиновой субстанции и таким образом сравнивать его с количеством других неспецифических раздражителей. Кое-какие попытки в этом направлении, однако, были. Так, Sons, v. Mikulicz-Radewski, Hagermann положили в основу масштаба содержание азота. Сравнительные опыты этих авторов показали, что неспецифические вещества (казеозан) могут вызвать впервые реакцию только в дозах со значительно большим содержанием азота, чем Altuberkulin. Очень интересны в этом отношении опыты Selter'a и Tancre', а также Blumenberg'a. Названные авторы применяли параллельно интракутанное введение протеинов туберкулезной палочки и других бактерий (в том числе *b. coli*), а также туберкулина. Количество вводимых бактериальных протеинов авторы измеряли, определяя по весу количество взвешенных микробов. Наиболее демонстративные результаты они получили при сравнении действия *coli*-протеинов с действием протеинов тbc палочки. В своих выводах авторы говорят, что, если рассматривать полученную реакцию через 24 часа, то до очень тонких разведений обе реакции идут параллельно, и какой-либо разницы к этому времени подметить не удастся. В дальнейшем течении реакций, однако, отмечается уже с клинической точки зрения ясное различие, о котором мною говорилось выше; упоминалось также и о том, что Blumenberg, исследуя гистологическое строение тех и других пауч, подметил количественную, но не качественную разницу.

Оставляя в стороне факты, которые в этих опытах все же подчеркивают некоторые особенности действия туберкулина, хотя-бы и количественного характера, по сравнению с неспецифическими протеинами, обратим наше внимание на то обстоятельство, что авторам удалось с *coli*-протеином получить реакцию при применении очень небольших доз этих протеинов. Достаточно указать на то,

что они вводили интракутанно дозы от  $\frac{1}{10}$  до  $\frac{1}{100.000}$  mgr.—чувствительность несомненно очень высокая. Из опытов Selter'a и Tancré, а также и Blumenberg'a, однако, абсолютно не видно, в какой мере эта высокая чувствительность к coli-протеинам стоит в зависимости от tbc инфекции, ибо опыты эти были поставлены или на tbc, или на клинически-здоровых субъектах, реагирующих на туберкулин, т. е. исключительно на лицах, уже познакомившихся с tbc антигеном. В этих опытах, как легко можно видеть, недостает основного контрольного наблюдения, касающегося чувствительности к coli-протеинам лиц, свободных от tbc инфекции, т. е. реагирующих на туберкулин отрицательно. А без этого контроля мы абсолютно не в состоянии судить о том, насколько tbc инфекция повлияла на состояние чувствительности к coli-протеинам, и потому лишены возможности сравнивать влияние этой инфекции на кожную чувствительность к туберкулину и к неспецифическим протеинам. Контроль этот нам кажется тем более необходимым, что из чисто-теоретических соображений мы можем допустить существование значительной кожной чувствительности, по крайней мере у некоторых лиц, к протеинам кишечной палочки, с которой человек всю свою жизнь находится в интимных отношениях и потому имеет много возможностей сенсибилизироваться по отношению к этому антигену. И б. м. неслучайно, с этой точки зрения, то обстоятельство, что coli-протеины оказались наиболее деятельными, чем протеины других бактерий, применявшихся в опытах Selter'a и Tancré (кислотоупорные сапрофиты).

Как-бы то ни было, но по опытам указанных авторов, как только что сказано, мы не в состоянии судить о размерах разницы в чувствительности к coli-протеинам у туберкулезных и нетуберкулезных субъектов. Это обстоятельство для нас представляется чрезвычайно важным, т. к. в вопросе о специфичности туберкулиновой реакции имеет значение не столько сам по себе факт высокой чувствительности tbc организма к тому или другому раздражителю, а сравнительные величины этой чувствительности у tbc и здорового организма,—размеры, так сказать, той амплитуды, которая определяется этими двумя величинами. Мы выше уже установили факт крайней нечувствительности нормального организма к туберкулину. Что же касается туберкулезного, то мы знаем, что его чувствительность к туберкулину повышается нередко под влиянием инфекции в миллион и даже более раз. Этого мы не можем сказать по отношению к чувствительности к coli-протеинам, ибо есть основание думать, как было сказано выше, что и не инфицированный tbc организм обладает уже определенной чувствительностью к coli-протеинам. Д-р Мастбаум с целью проверки этого положения вводил интракутанно coli-вакцину детям, как реагирующим на туберкулин, так и не реагирующим, и получил реакцию как у тех, так и у других. Значит, человек обладает чувствительностью к coli-протеинам уже в нормальном состоянии вне всякой зависимости от tbc инфекции и туберкулиновой чувствительности. Это обстоятельство позволяет нам утверждать, что, несмотря на высокую чувствительность туберкулезного к coli-протеинам в опытах Selter'a и Tancré и Blumenberg'a, она никоим образом не может быть поставлена в параллель и на одну доску с чувствительностью к туберкулину, если мы, приняв во внимание отношение к тому и другому раздражителю со стороны неинфицированного туберкулезом организма, фиксируем свое внимание на размерах увеличения той и другой чувствительности под влиянием tbc инфекции. Под влиянием последней чувствительность избирательным образом увеличивается в сторону туберкулина. Хотя точными цифрами мы в этом отношении пока не располагаем, но на основании уже имеющихся фактов мы никак не можем допустить существования параллелизма в выпадении реакций на туберкулин и на неспецифические вещества, как об этом говорит Sörgo. Факт существования положительной реакции на coli-протеины и, вероятно, также и на другие неспецифические раздражители у лиц с отрицательной туберкулиновой реакцией исключает a priori возможность здесь полного параллелизма. Параллелизм частичный здесь, наоборот, может наблюдаться, поскольку при tbc мы вообще имеем дело с повышенной чувствительностью к неспецифическим раздражителям, каковым в известных пределах, как сказано выше, является и туберкулин.

Если мы только что указали, что лица с отрицательной туберкулиновой реакцией могут реагировать положительно на неспецифические раздражители, то, с другой стороны, имеются указания и обратного характера, а именно, что лица, реагирующие на туберкулин положительно, не все одинаково относятся к неспецифическим раздражителям,—часть из них реагирует на определенный раздражитель положительно, часть—отрицательно. Прекрасный пример такого явления мы находим в цитированной выше работе Nobel'a и Rosenbluth'a, откуда видно,

что реагирующие положительно на туберкулин дети в 20%—40% отказываются реагировать на глиcerin-бульон. На основании своих наблюдений названные авторы опровергают положение Arnold'a, по которому, будто-бы, всегда наблюдается сильно-положительная реакция на неспецифические вещества у лиц, дающих сильную реакцию по Pirquet. Все это лишний раз подтверждает, что говорить о параллелизме реакций на туберкулин и на неспецифические вещества не приходится, и, следовательно, появление туберкулиновой реакции подчинено особым, своим собственным законам, отличным от тех, которым подчиняются неспецифические реакции. The инфекция избирательным образом влияет на появление туберкулиновой чувствительности, усиливая лишь попутно и чувствительность к неспецифическим раздражителям. В силу этого туберкулиновая проба и является самым чутким диагностическим средством при the. Обширный статистический материал, собранный Naezeli, Burckhardt'ом, Orth'ом и Hamburger'ом и показывающий, что во всех или почти во всех трупах взрослого населения вскрытие обнаруживает the изменения, стоит в полном согласии с наблюдениями над туберкулиновой реакцией у взрослых. Правда, статистика вскрытий военного времени дала цифры, резко отличающиеся от данных прежних авторов: % частоты the изменений у взрослых, по данным Riesel'a, Heilmann'a, Hart'a, Rössle, Obendorfer'a и др., падает до 35% и даже ниже (вместо прежних 95%) и как будто т. о. нарушает гармонию между результатами интракутанной пробы и находками на трупах. Противоречие это, однако,—только кажущееся, т. к. теперь мы знаем, что биологические изменения, наступающие в организме под влиянием the инфекции, в том числе и туберкулиновая чувствительность, появляются также и в случае так наз. «вторжения» (Invasion) the бацилл, когда последние проникают в организм и затем покрывают его, не вызвав никаких патолого-анатомических изменений (Orth, Wolff, Calmette и Geurin). Другими словами, для появления туберкулиновой чувствительности достаточно более поверхностное знакомство организма с the антигеном, чем the инфекция, как это думали раньше. Специфические иммуно-биологические изменения наступают в организме благодаря одному уже факту пребывания в нем the палочек.

Сопоставляя приведенные выше факты, посмотрим, насколько они стоят в согласии с двумя основными положениями, определяющими специфичность туберкулиновой реакции. Первое положение гласит: организм, свободный от the инфекции, является нечувствительным к туберкулину; чувствительность появляется впервые под влиянием the инфекции. Второе положение: the инфекция влечет за собой повышение чувствительности только к туберкулину, но не к другим неспецифическим раздражителям. В такой категорической форме ни то, ни другое положение не соответствуют изложенным выше фактам, ибо, во-первых, и для нормального животного туберкулин нельзя считать совершенно безразличным веществом, и он является в зависимости от вида животного в некоторой мере раздражителем. В связи с этим, как и при всяком раздражителе, чувствительность к нему может изменяться в известных пределах под влиянием не только the инфекции, но и неспецифических моментов. Во-вторых, the инфекция влечет за собой повышение чувствительности не только к туберкулину, но и к неспецифическим раздражителям.

Можно-ли после этого говорить о специфичности туберкулиновой реакции? Прежде, чем ответить на этот вопрос, нужно условиться, что следует понимать вообще под специфической реакцией. С иммуно-биологической точки зрения под этим нужно понимать такого рода явления, когда реагирующее вещество действует как антиген, вступая в реакцию со специфически изменившимся под влиянием того же антигена соками или клетками организма, в противоположность неспецифическим реакциям, когда вещество действует вне всякой зависимости от антигенного родства с иммунизирующим веществом. Если мы имеем перед собой реакцию в чистом ее виде, неосложненном другими побочными явлениями, то приведенные выше положения должны иметь тогда полную силу. Практически, однако,—в особенности, когда дело идет об участии в реакции живой клетки, или когда реакция протекает в живом организме,—все явления сильно осложняются целым рядом побочных обстоятельств, запутывающих и затемняющих картину основной специфической реакции. Это происходит, во-первых, оттого, что всякий антиген, помимо своих специфических свойств, обладает и неспецифическим действием, а во-вторых, и организм отвечает на действие антигена как в специфическом, так и неспецифическом направлении. Примеров этому можно достаточно найти в явлениях т. наз. неспецифического иммунитета.

В настоящем обзоре неоднократно указывалось, что неспецифическая сторона дела в картине туберкулиновой реакции играет большую роль. Тем не менее совокупность всех фактов не позволяет уложить туберкулиновую чувствительность в рамки неспецифических явлений. В картине туберкулиновой реакции имеется ряд фактов, которые ставят туберкулин на особое место среди других неспецифических раздражителей. Позволю себе резюмировать эти факты.

1) Туберкулин по сравнению с другими неспецифическими раздражителями, способными вызвать картину туберкулиновой реакции у тс организма, действует в ничтожно-малых дозах, в которых неспецифические раздражители оказываются несостоятельными. Картина гистологического строения туберкулинового папул отличается от таковой при неспецифических реакциях в том смысле, что туберкулидное строение при первой выражено резче, чем во втором случае. Разница количественного характера выступает еще резче и нагляднее, если мы, приняв во внимание чувствительность к туберкулину и неспецифическим раздражителям у нормального организма, будем иметь в виду сравнительные величины, характеризующие повышение чувствительности к тому и другим под влиянием тс инфекции. Эти отличия количественного характера в отдельных случаях достигают грани, где уже наступает различие качественного порядка.

2) Параллелизма в ответной реакции организма на туберкулин и на неспецифические раздражители не существует, ибо факты показывают, что организм может давать реакции на неспецифические раздражители, не реагируя в то же время на туберкулин, и наоборот; значит, туберкулиновая реакция подчиняется другим законам, чем неспецифические реакции.

3) Изменение в чувствительности к туберкулину вне тс инфекции под влиянием факторов неспецифического характера может наступить лишь в редких случаях, не достигая при этом значительных степеней и отличаясь непостоянством и отсутствием закономерности. Наоборот, под влиянием тс инфекции или инвазии мы имеем постоянное и закономерное появление туберкулиновой чувствительности, достигающей иногда необычайно высокой степени.

4) Повышение чувствительности к неспецифическим раздражителям под влиянием тс инфекции нужно считать доказанным. Однако, факты говорят, что реакции на неспецифические раздражители не подчинены той закономерности и постоянству, которая наблюдается при туберкулиновой чувствительности.

Все эти факты указывают на невозможность уложить туберкулиновую чувствительность в рамки неспецифических реакций, а с другой стороны безоговорочно подчеркивают интимнейшую связь тс инфекции с туберкулиновой чувствительностью: они не могут найти удовлетворительного объяснения нигде, кроме как в признании, что в данном случае туберкулин занимает особое место среди других неспецифических веществ не случайно, а только потому, что туберкулин и возбудитель тс инфекции связаны между собой антигенным сродством, и что тс инфекция вызывает в пораженном ею организме иммуно-биологическую перестройку, делающую его необычайно чутким даже к следам тс антигена.

Против такого толкования фактов можно иногда встретить возражение, что туберкулин нельзя рассматривать, как антиген, ибо он не обладает характерным для антигена свойством служить иммунизирующим веществом и быть способным вызывать образование противотел. На это прежде всего следует ответить, что по вопросу об образовании противотел организмом под влиянием иммунизации его туберкулином имеются наблюдения *Pickett* и *Löwenstein*'а, которые нашли, что в крови сильно иммунизированных *Alt*tuberkulin'ом пациентов образуются противотела, которые обладают способностью нейтрализовать действие туберкулина на кожу (*Antikutine*). Специфичность этих противотел, правда, не всеми признается (*Sorgo*, *Kirch* и *Szigetti*). Но пусть это будет так, — нам все же кажется, что отсутствие иммунизирующих свойств у того или другого вещества не может еще служить достаточным основанием для отрицания его антигенной природы. В самом деле, мы знаем, что по крайней мере такие специфические антигенные функции, как связывание амбоцетора, комплемента, способность вызывать феномен *Ausflockung*, могут быть присущи веществу без того, чтобы в то же время оно могло при введении в организм вести к образованию противотел. Прекрасным примером тому являются наблюдения *Landsteiner*'а, *Landsteiner*'а и *Simms*'а, *Takenomata*, *Sachs*'а, *Klopstock*'а, *Weiß*'а, *Heimann*'а и др. Сущность их, как известно, сводится к тому, что алкогольные экстракты из органов, содержащих т. наз. гетерогенные антигены, не обладают иммунизирующим эффектом, но обнаруживают в пробирке указанные выше анти-

генные функции при употреблении сыворотки, полученной путем иммунизации животных смесью этих экстрактов с кровяной сывороткой некоторых животных, в особенности свиньи. С принципиальной точки зрения это значит, что антигенная функция в смысле способности к образованию противотел необязательно связана со второй антигенной функцией, — способностью вступать в реакцию с противотелами. Поэтому нам кажется, что отсутствие иммунизаторного эффекта у туберкулина само по себе не может служить основанием для отрицания его антигенной природы. Способность же туберкулина избирательным образом действовать на измененную под влиянием именно *tbc* инфекции клетку демонстративно подчеркивает его интимную связь с *tbc* антигеном; единственно-научное обоснование этой связи мы в состоянии найти только в антигенном средстве туберкулина с возбудителем *tbc*, — тем более, что туберкулин по своему происхождению является прямым производным культур *tbc* палочки.

## Хирургические клиники современного Берлина.

(Впечатления из заграничной командировки осенью 1925 г.).

Заведующего Хирургическим отделением Астраханской Центральной Городской больницы им. Пролетариата

проф. **А. Т. Лидского.**

(Окончание).

В дальнейшем я буду излагать свои наблюдения по отделам, объединяя виденное в разных берлинских клиниках.

Мозговая хирургия наиболее богато представлена в *Augusta-Hospital'e* где работает всем известный специалист по этой отрасли хирургии проф. *Krause*. *Augusta-Hospital* — небольшая сравнительно больница, очень хорошо оборудованная и прекрасно обставленная, вся заросшая плющем. Кроме *Krause*, автора прекрасного руководства по мозговой хирургии, здесь работает старший врач отделения, доктор *Neumann*, ученик *Krause*, причем больные для операций на головном и спинном мозгу ездывают сюда со всей Германии, Польши, Италии и др. стран.

Диагностика здесь поставлена очень серьезно, я это подчеркиваю в отличие от других клиник и больниц. Не говоря уже о том, что большая часть больных попадает сюда из рук крупных невропатологов, как, напр., недавно скончавшийся *Kassirer* и мн. др., сами *Krause* и *Neumann* являются отличными, тонкими диагностами в области заболеваний центральной нервной системы. *Neumann* широко пользуется для целей диагноза методом вдувания воздуха в желудочки мозга и субдуральное пространство. При мне как-то в один день трем больным было произведено такое вдувание в полости мозга через прокол под затылочным бугром. Нужно сказать, что этот метод исследования производит тяжелое впечатление: у всех больных тотчас после вдувания и втечение его наблюдались резкое побледнение лица, потеря сознания, рвота, грозные явления со стороны пульса, затем — сильнейшие головные боли, появляющиеся внезапно и держащиеся очень долго — днями. Правда, снимки получаются блестящие. После вдувания большого снимаю в нескольких положениях, и на основании полученных снимков можно составить себе во многих случаях совершенно точное представление о характере, величине и расположении опухоли в мозгу, или степени расширения желудков (*hydrocephalus int.*), наличности сращений с твердой мозговой оболочкой и т. п. Впрочем приходилось видеть и такие случаи, когда на рентгенограмме получалась картина опухоли, а при операции находили нормальные анатомические отношения. Сам проф. *Krause* категорически высказывается против этого метода исследования и многократно подчеркивает опасность его и ненужность, если знать хорошо проводные пути, клинику и т. д. Такие протесты его можно услышать при каждой операции, даже там, где пневмография дала бы отличную безошибочную картину,