

Отдел I. Оригинальные статьи.

Из Микробиологического ин-та ТНКС, кафедры Микробиологии (директор—проф. В. М. Аристовский) и Патолого-анатомического ин-та (директор—проф. И. П. Васильев) Казанского Медицинского института.

Дальнейшие опыты с BCG.

(По поводу работы Prof. Huttyra: Ü. d. experim. Grundlage d. Schutzimpfung gegen Tuberkulose nach Calmette. Z. f. Immf. Bd. 62, H. 1/2).

Д-ра Н. Н. Благовещенского и проф. И. П. Васильева.

Вопросу о безвредности BCG посвящено уже достаточно большое количество работ. Можно утверждать, что подавляющее большинство исследователей (в том числе и мы¹⁾) с несомненностью установили практическую безвредность этого туберкулезного штамма для различных животных и человека. Эта безвредность проявляется не только в отношении здорового организма животного как взрослого, так и совсем молодого новорожденного, но и в отношении организма, искусственным путем ослабленного теми или иными вредными моментами. Это показали и опыты Цехновицера с сотрудниками (Вр. Д., 1926), и наши собственные. Свинки, отравленные $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$ MLD дифтерийного яда как до, так и после заражения их BCG, несколько заметно не отличались в своей реакции на инфекцию от зараженных здоровых свинок-контролей. То же нам показал и опыт с присоединением другой инфекции, поставленный на свинках, зараженных как до, так и после инъекции BCG, b. Friedländer'a или гноеродными кокками, дававшими длительные хронические инфекции (в частности—стафилококковый артрит). Аналогичные по цели опыты P. Mauriac'a и E. Aubertin'a²⁾, L. Lange и K. Clauberg'a³⁾ на свинках, зараженных BCG и подвергнутых различным вредностям, также в основном подтверждают это положение. Поэтому, несмотря на немногочисленные, правда, работы (Коршун с сотрудниками, Nolel, Chiari и Solé⁴⁾, Schuurmans, Steekhoven, Watson⁵⁾ и др.), свидетельствующие о способности BCG вызывать у грызунов прогрессирующий туберкулез, у нас создалась полная убежденность в том, что, хотя BCG в весьма чувствительном к тбс организме свинки и вызывает туберкулезные изменения, но отличительной особенностью последних является не прогрессирующий характер их, а обычно, местный, а также полная их обратимость в тот или иной срок. Таким образом, как это впервые сформулировал R. Kraus, BCG не вызывает туберкулеза, как определенной болезни. Перевиваемость же инфекции путем инокуляции пораженных органов (пассажи) носит ограниченный характер (нам удавались лишь три и притом при условии взятия орга-

¹⁾ Сборник трудов Казан. Туб. Комиссии, 1929.

²⁾ Soc. biol. t. C.

³⁾ 13 Tag. d. d. Vereinig. f. Mikrobiol. Cbl. f. Bact. I. Orig. 110.

⁴⁾ Z. f. Tbk. 1928, 28.

⁵⁾ Journ. Americ. Veterin. Med. Assoc. Vol. 71.

нов в момент наиболее интенсивного развития процесса) и не свидетельствует заметно об усилении вирулентности BCG в организме.

Таков итог нашей 4-летней работы с BCG в этой ее части, вполне совпадающий, как сказано выше, с господствующим уже мнением исследователей, занятых этим вопросом. Таким образом, безвредность вакцины BCG, казалось бы, должна уже перестать дебатироваться. Отсюда вполне понятно, какое удивление вызвала у нас работа, появившаяся в *Z. f. Immf.*, Bd. 62 (*Ü. d. exper. Grundl. d. Schutzimpfung gegen Tuberkulose nach Calmette*), принадлежавшая перу венгерского проф. Hutyra. Автору в сотрудничестве с Schütz'ом удалось вызвать у морских свинок инъекцией BCG не только распространенный типичный *tbc*, но даже смертельный и в дальнейшем правильно передающийся во многих генерациях от свинки к свинке путем пассажей органами. Объяснение этого факта автор видит отчасти в особых условиях своего эксперимента: пользование для опыта молодыми свинками, внутрибрюшинное применение молодой (более вирулентной) 16-дневной культуры BCG в значительной (20 mgr.) дозировке, постановка опытов в зимнее время и содержание свинок на голодной диете путем исключения из их пищевого рациона свежих овощей, как носителей необходимых витаминов. Благодаря пониженной вследствие этого сопротивляемости организма и токсическому действию большой дозы культуры, каковое в свою очередь точно также резко ослабляет организм, присущая BCG вирулентность, хотя и малая, по мнению автора, одерживает верх над защитными силами организма и обуславливает поэтому развитие тяжелых прогрессирующих и смертельных изменений. В дальнейшем те же результаты получались автором и у свинок, нормально питающихся. Благодаря пассажам с органами, BCG приспособляется к развитию в организме свинки, дремлющая вирулентность его усиливается, и в дальнейшем пассажные культуры уже в малых дозах (1—0,1 mgr.!) вызывают тяжелый смертельный туберкулез.

Ни в коей мере не считая себя в праве подвергать сомнению точность и аккуратность в постановке опытов Hutyra, отметим, тем не менее, что многие обстоятельства при рассмотрении протоколов его экспериментов вызывают у нас большие недоумения. Оставляя в стороне самую сущность полученных результатов и оценку характера тех поражений, которые получились у животных этого исследователя, нас озадачивают, помимо всего, следующие два обстоятельства. Прежде всего, это — та резкая разница в полученных результатах, которая имеется у автора при одних и тех же условиях опыта с одним лишь переменным фактором — время года, в которое ставились эксперименты: летние и осенние опыты дают доброкачественную картину местных поражений и отсутствие реинюкулябельности их, вполне согласно основным опытам Calmette'a и др.; зимние и ранне-весенние опыты, даже независимо от способа питания животных, вызвали совершенно противоположную картину — „генерализованного“ *tbc*, кончающегося смертью, а также давали пассажи во многих генерациях.

Что холодное время года, как само по себе, так обычно и в связи с изменением питания, способствует распространению у свинок спонтанных заболеваний и чаще всего — пневмоний, — это, конечно, общеизвестно для каждого экспериментатора, знающего свой виварий. Не менее из-

вестно и значение охлаждения для течения инфекций и состояния иммунитета. Но, во-первых, животные Nutyга содержались, повидимому, в обычных условиях (отапливаемое помещение), во-вторых, и другими авторами эксперименты ставились также и в зимнее время, тем не менее в результате опытов этих авторов совершенно не выявлялось этого, связанного со временем года, „еще неизвестного влияния“ на такое понижение резистентности организма в отношении BCG.

Далее совершенно непонятным является столь резкое усиление вирулентности штамма BCG, которое имело место в опытах Nutyга при пассажах. Последнее обстоятельство является тем более странным, что оно получилось в результате небольшого количества проделанных с этой целью пассажей. Можно, пожалуй, утверждать, что мы почти не знаем другого такого примера в истории экзальтации различных других вирусов, не говоря уже про BCG. Даже известное по своей классичности исключительное повышение вирулентности стрептококка в опытах Marmorek'a и Aronson'a или усиление вирулентности пневмококка являлось результатом значительного количества пассажей этих микробов, исключительно подходящих для этой цели и совершенно несравнимых с палочкой tbc, которая, наряду с дифтерийным бациллом, не так легко вообще усиливает свою вирулентность. С дозы в 20 mgr, не вызывающей tbc в начале опытов у самого же Nutyга, вирулентность того же штамма BCG за 3—5 пассажей увеличилась настолько, что 0,1 mgr. этой культуры вызывала у свинок, как выше было указано, „генерализованный“ смертельный tbc.

Одновременно с этим обращает на себя внимание факт удивительно быстротечно протекающего туберкулезного процесса, кончающегося смертью даже у нормально питавшихся животных в срок от 1—2 мес. при заражении указанными минимальными дозами пассажной культуры и в срок 12—20 дней при заражении органами павших от BCG животных.

К сожалению, автором не приведены подробные протоколы секций этих животных, но из того, что приведено, видно, что имеется несоответствие между этим злокачественным клиническим течением и степенью патолого-анатомических специфически-туберкулезных поражений, дающих чрезмерную (так надо полагать) интоксикацию организма.

Все эти наши недоумения послужили для нас поводом, заставившим еще раз вернуться, казалось бы, к уже решенному для нас вопросу о патогенном действии штамма BCG. Пользуясь имеющимся в нашем распоряжении уже 4 года штаммом BCG₂, с которым проделаны и все наши прежние эксперименты, мы прежде всего воспроизвели по возможности в точности все условия опыта Nutyга, как в смысле возраста опытных животных, их питания, так и в отношении возраста и инъецируемой культуры, ее дозировки и способа заражения. Даже время года постановки главного опыта (зимние месяцы) совпадало с временем, когда у Nutyга получались приведенные выше удивительные результаты.

В опыт пошло всего 50 свинок, включая сюда несколько контрольных и пассажных животных. Культура BCG применялась в 75—82-ой генерациях, проведенных в нашей лаборатории, 16—18 дн. возраста на глицериновом картофеле. Эмульсия изготовлялась в день опыта и инъе-

цировалась в брюшную полость в максимальной дозе, применявшейся Nutyga—20 mgr. Свинки брались молодые, весом от 220—350 гр. В отношении деталей опыта свинок можно разбить на несколько групп.

Первую группу составляют 16 свинок, питавшихся нормально до опыта и переведенных на недостаточное питание одним овсом и водой (11 животных) и овсом, сеном и водой (5) непосредственно после заражения их BCG. Указанный корм давался *ad libitum*. Вполне естественно, свинки очень неохотно принимали эту пищу и быстро начинали худеть, особенно питавшиеся одним овсом, лишенным, как известно, витаминного фактора С. Развивались явления экспериментального скорбута. У части свинок отмечалось шатание коренных зубов. Все животные этой группы погибли в течение месяца с падением веса в среднем до 50%. Если исключить двух животных, павших, в виду полного отказа от этой пищи, в течение первых 4 дней после заражения, то средняя продолжительность их жизни составляет у каждой 20 дней. Аутопсия показывает резкое исхудание и уменьшение жирового слоя; в подкожной клетчатке часто—кровоизлияния; такие же кровоизлияния на париетальном листке брюшины, серозе кишечника и париетальной плевре. Очень часто—бронхопневмонические очаги в легких. Бактериологическое исследование на обычную флору показывало в некоторых таких случаях наличие *Gram*-положительного диплококка.

Что касается специфических изменений, то здесь картина была однообразная. Прежде всего, у части свинок (погибавших ранее 18 го дня) замечалось небольшое сращение брюшной стенки с подлежащими петлями кишечника. При рассечении этого сращения освобождалась густая гнойно-казеозная масса с наличием в ней кислотоупорных бактерий. Наиболее характерные и постоянные изменения представлял сальник: он подтянут кверху, скручен, утолщен, часто пронизан фибринозно-гнойными очагами и сращен с кишечником. У отдельных животных такие гнойные очажки, по размерам с конопляное зерно, наблюдались и вообще по ходу брыжейки. Мезентериальные железы обычно увеличены и плотны, гноя не содержали, за исключением одного случая. В виде исключения—единичные узелки на диафрагме и париетальном листке брюшины, прилежащем к сальнику. Из остальных органов наиболее часто, но далеко не всегда, поражена печень. Именно, на ее передней (в одном случае и на задней) поверхности обнаруживалось различное количество от 2 до 10 мелких серовато-белых узелков, размером от просыаного зерна до (в 2 сл.) очень мелкой дробинки. В толще самой паренхимы печени макроскопически лишь один раз были констатированы единичные узелки. В одном случае имелся узелок с булавочную головку и на капсуле селезенки. В легких никаких специфических изменений ни в одном случае не было, точно также и в лимфатических узлах остальных областей, кроме брюшной.

Для сравнения степени поражений у означенных свинок нами в день аутопсии спонтанно погибших животных убивались иногда и контрольные свинки, инфицированные одновременно с опытными, но получавшие полноценное питание. На секции их та же самая картина анатомических изменений, не отличающихся ни в качественном, ни в количественном отношении от той, которую мы описали выше.

Вторую группу опытных животных составляли свинки, которые были на той же голодной диете (овес, вода или сено, овес и вода) не только после заражения BCG, но и до такового в течение 6—13 дней. Свинки погибали при тех же клинических явлениях в срок от 10 до 18 дней после заражения и в среднем через 22 дня после начала диеты и на секции показывали ту же вышеописанную картину.

Перейдем теперь к обозрению микроскопической картины изменений у бывших в опыте животных. Более детальное описание гистологических изменений, вызываемых BCG и наблюдавшихся нами ранее, сделано уже отчасти д-ром Н. М. Захаровым¹⁾. В настоящем мы ограничимся тем, что отметим, что в разбираемых опытах мы могли наблюдать изменения двоякого рода: специфические для тбс и неспецифические. К последним следует отнести, кроме дегенераций, вульгарные пневмонические процессы в легких, являвшиеся чаще всего поводом к смерти животных, гиперплазию фолликулярного аппарата селезенки и лимфатических желез, острый экссудативный лимфаденит, хронический продуктивный спленит, гемосидероз селезенки и печени. Довольно часто (в 38% всех случаев) обнаруживалась, главным образом, в печени и легких мелко-клеточковая лимфоцитарная инфильтрация в форме лимфом и муфт вокруг сосудов и по интерстициям, что придавало своеобразный характер всей наблюдавшейся картине. Однако, смотреть на эти лимфомы, как на признак реактивного специфического ответа организма исключительно на тбс-инфекцию, было бы неправильным, поскольку подобные образования мы встречаем и у тех наших животных, которые в качестве контролей содержались лишь на одной голодной диете и не подвергались инфицированию BCG. К специфическим изменениям следует отнести бугорки обычно эпителиоидно-лимфоидного типа с редко встречающимися гигантскими клетками, без склонности к казеозу и быстро обычно подвергающиеся обратному развитию и не оставляющие в последующем резких следов изменения ткани. Наряду с этим встречались экссудативно-гнойные и казеозно-некротические очаги, постепенно замещающиеся фиброзной тканью. Обычно такие специфические изменения локализовались в сальнике (как правило) и лимфатических железах брюшной полости, чаще—перипортальных. В более редких случаях это имело место в печени и один раз в селезенке. В почке, надпочечнике, поджелудочной железе, желудке и кишечнике, сердце, лимфатических узлах грудной полости и легких—ни в одном случае специфических поражений не найдено.

В зависимости от срока выживаемости свинки сальник или был почти сплошь пронизан казеозно-гнойными массами, или уже более или менее фиброзно изменен. Микроскопически в сальниках отмечались все картины вышеуказанных туберкулезных изменений, т. е. бугорки, казеозные участки и некротически-гнойные очаги, которые мы называем также очагами абсцедирования. Сущность изменения ткани в последнем случае состояла в том, что одновременно с омертвением центральная часть очага подвергалась гнойной инфильтрации и расплавлению. Как бугорки, так и казеозные очаги довольно быстро замещались рубцовой соединительной тканью. Наиболее долго сохранялись очаги абсцедирова-

¹⁾ Сборник трудов Казан. туб. комиссии, 1929.

ния, которые окружались плотной рубцовой тканью и сравнительно быстро (к 45—50 дн.) в большей своей части замещались соединительной тканью. В тех случаях, когда специфические поражения имелись и в печени, они представлялись лишь в форме немногочисленных мелких бугорков, чаще всего бесследно исчезающих уже после 5—6 недель от начала инфекции, и лишь у единичных животных обнаружены спустя даже два месяца.

Итак, что же показывает нам опыт воспроизведения условий работы Nutyга? Можно кратко ответить, что даже в условиях крайне подорванного авитаминозным питанием организма, мы обнаружили при заражении BCG по существу ту же картину, которая наблюдается и у нормально питающихся животных и которая знакома нам уже несколько лет. Несомненно, BCG вызывает специфический туберкулезный процесс; но этот процесс, даже в указанных выше жестоких условиях нашего опыта, характеризуется прежде всего своей ограниченной локализацией: именно, он захватывает лишь органы брюшной полости, место введения инфекта, причем главным образом, иногда даже исключительно, лишь сальник, мезентериальные и порталные железы. Поражение печени, а также селезенки (один раз) отмечалось лишь в случаях, когда с ним спавшаяся пораженный сальник, и инфекция указанных органов осуществлялась, очевидно, *per continuitatem*, а не гематогенным или лимфогенным путем. Как правило, процесс не переходил за диафрагму, а, оставаясь в брюшной полости, проявлял ясную тенденцию к обратному развитию.

Таким образом, ни о какой генерализации и прогрессирующем характере процесса, тем более смерти от тbc, в условиях проведенного опыта не может быть и речи. Все наши опытные животные, как сказано выше, погибли, но не от тbc, а от вульгарной пневмонии и истощения. Как показали контроли, и это последнее в свою очередь заметно не отягощалось присоединившейся инфекцией BCG, как это отмечается в опытах с вирулентным ВК¹⁾.

Но теперь возникает другой вопрос, хотя Nutyга его и не касался. Наши животные, как и животные указанного автора, погибали в течение одного месяца. Возможно предположить, что этот срок недостаточен для проявления резко патогенного действия BCG в ослабленном организме. Возможно предположить, что лишь более продолжительное пребывание микроба в таком организме могло бы повести к генерализации туберкулезного процесса и более обширным поражениям. Короче говоря, напрашивалась сама собой постановка нового опыта в условиях однако не острого истощения животного, а более хронического при том же недостаточном питании; иными словами, нужно было продлить срок выживаемости животного. Для этой цели мы решили ввести чередование в пищевом рационе свинки. Мы должны заранее сказать, что сделать это оказалось не так легко. Обычная (нормальная) пища наших животных состояла из сена и свеклы. До инфицирования животные ее и принимали. После введения BCG свекла заменялась овсом и водой или свинки получали вообще лишь один овес и воду *ad libitum*. Позднее им

¹⁾ Hagedorn, Beit. kl. Tbk, 72.

прибавлялось сено или свекла с тем, чтобы по истечении известного времени вновь исключить эти продукты, руководствуясь общим состоянием животных и данными систематически проводившегося взвешивания их. Специальных антискорбутических средств не применялось. Как указывалось выше, в первых двух сериях опытов некоторые животные почти совсем отказывались от питания овсом и погибали уже в течение первой недели после заражения и начала диеты. Но и переживавшие первую неделю „овсяной“ диеты и переведенные затем на полноценное смешанное питание, нередко уже не давали в дальнейшем никакого увеличения в весе и погибали на 3—4 неделе при тех же явлениях истощения.

Анализируя кривые веса свинок, можно подметить, что если в течение первой недели голодной диеты животные теряли более 25% своего первоначального веса, то именно в этом случае дальнейший перевод их на смешанное питание несущественно изменял исход дела: животные гибли к концу месяца. Это относится особенно к свинкам, лишенным даже сена и получавшим лишь один овес, не содержащий даже и тех необходимых витаминных факторов, которые содержатся еще в сухом сене. Поэтому в дальнейшем мы поступали таким образом: после инфицирования BCG (20 mgr. i. per.) свинки, переведенные или на один овес, или сено с овсом и водой, содержались на этой диете так долго, пока не теряли до 20% (не свыше) первоначального своего веса. У кормленных овсом это обычно наступало через 5—7 дней, у получавших еще и сено около 3 недель. После этого свинкам прибавлялся тот или иной корм, вначале исключенный, на время от 7—17 дней; затем снова они его лишались, и чередование производилось тем же порядком, под постоянным контролем веса и общего состояния животного.

Таким образом мы достигали хронического истощения, объективно выражавшегося не только в остановке нормального роста молодого животного, но и в падении (в течение 5—6 недель) даже первоначального его веса на 20—25%, каковая цифра и служила нам критерием при назначении того или иного питания на то или иное время. В конечном результате и эти животные через различное время все погибли. В этой группе животных могут идти в счет всего 6 свинок, выживших свыше 45 дней. На них мы сейчас и остановим свое внимание. Свинки погибли в срок от 45 до 82 дней при окончательной потере от 34%—43% своего первоначального веса. На секции ни в одном случае и здесь мы не встретились с генерализованными тbc. Все свинки погибли или от диплококковой пневмонии, легко развивающейся в истощенном организме, или, очевидно, от истощения (в противоположность взрослым свинкам молодые неохотно едят даже сено, при отсутствии корнеплодов или свежих съедобных листьев).

Мало того, мы имели возможность проследить и эволюцию процесса, вызываемого BCG именно в условиях хронического (относительно, конечно) истощения. Уже свинка (№ 68), погибшая через 45 дней после инфицирования BCG и начала чередующейся диеты (все три указанных вида питания), представляет на секции заметное обратное развитие указанных раньше изменений. Кишечник был еще спаян с участком брюшины, соответственно месту инъекции, сальник толст, замещен местами фиброзной тканью, слегка подвернут, но казеозно-гнилых очагов в нем

уже не заметно. Железы брюшной полости еще сохраняют набухлость, но плотны и также не содержат казеоза и гноя. Остальные органы брюшной полости, как в толще самой паренхимы, так и на поверхности макроскопически не представляют никаких изменений. Легкие и лимфатический аппарат остальных областей тела—также без специфических поражений. Гистологическое исследование отмечает гиперплазию перипортальной железы и вульгарную очаговую пневмонию.

Приведем далее в извлечении протоколы опытов еще на 2 свинках.

Свинка № 48в, вес 295,0, 28. II. 30, внутрибрюшинная инъекция 20 mgr. BCG, питание до 6. III исключительно овес и вода; 6. III—вес 230,0 (потеря—22⁰/₀); прибавлено сено; 10. III—вес 232,0; 14. III—223,0; прибавлена свекла; 29. III—278,0; исключена свекла; 20. IV ех., вес трупа 195,0 (потеря 34⁰/₀); продолжительность выживания 51 день.

На секции: истощение, почти полное исчезновение подкожного жирового слоя, небольшие кровоизлияния на брюшине, спавшийся пустой кишечник, свободный от каких-либо спаек; сальник подвернут, плотнее нормального, казеозно-гнойных очагов не имеет; мезентериальные железы набухшие, портальная—величиной с мелкую чечевичку, плотновата, на разрезе—сочная, гноя не содержит; все остальные органы—без особых изменений; вульгарная бронхопневмония.

Гистологическое исследование: в сальнике обильное развитие грануляционной ткани с фиброзным превращением большей части ткани; гиперплазия лимфатических желез брюшной полости и вульгарная пневмония.

Свинка № 470, вес 297,0, 28. II. 30 20 mgr. BCG i. p.; питание—один овес и вода; 6. III—240,0 (потеря веса 17⁰/₀); прибавлено сено; 14. III—230,0 (потеря—22⁰/₀); прибавлена свекла; 28. III—285,0; исключена свекла; 19. IV—257,0; прибавлена свекла; 5. V—257,0; исключена свекла; II. V—250,0; один овес и вода; 2. V ех. Продолжительность выживаемости после инфекции и начала диеты—82 дням.

Аутопсия: резкое истощение; брюшина изменений не представляет; на поверхности печени, под капсулой мелкие серовато-белые очажки, величиной не больше просыяного зерна; в верхнем и нижнем полюсе левого яичка—гной. Лимфатический аппарат, сальник и остальные органы брюшной полости, равно как и грудной—никаких отклонений от нормы, кроме банальной бронхопневмонии.

Гистологически обнаружены специфические изменения лишь в печени: под капсулой одиночные небольшие бугорки из эпителиоидных клеток; гигантов и казеоза нет.

Те же изменения показывает к этому времени и контрольная свинка, питавшаяся все 80 дней нормально.

Таким образом, эта серия опытов показывает, что и эволюция инфекции BCG в условиях хронического истощения организма в существенном не стлчается от таковой в организме, нормально питающемся, что более подробно прослежено нами ранее. Более длительно сохранившийся острый процесс в яичке (один лишь случай во всем нашем опыте), констатированный точно также и у контрольного (нормально питавшегося) животного, объясняется, весьма возможно, особыми свойствами тестикулярной ткани в отношении тbc инфекции и по сути, очевидно, не представляет собою примера вновь возникшего лимфо-или гематогенным путем очага и, следовательно, признака прогрессирующего процесса. Это, очевидно, тот же местный процесс, затянувшийся в своем обратном развитии в силу индивидуальности животного, каковая в процессах инфекции и иммунитета у свинок имеет особенно большое значение. Полное *restitutio ad integrum* местных очагов у отдельных животных может затягиваться подчас на очень значительное (до 4 и даже до 11 мес.) время при хорошем общем клиническом состоянии и нарастании веса животного.

Устанавливая принципиальное тождество в реактивном ответе на инфекцию BCG здорового и истощенного организма, возможно а priori, конечно, допустить, что искусственная массивная инфекция будет протекать тяжелее у резко ослабленного организма, чем организма нормального (как это имеется в опытах Hagedorn'a¹⁾ с вирул. ВК и в опытах Mouriquand'a и Bertoye²⁾ с BCG), однако не настолько, чтобы это могло изменить наши взгляды на основные свойства BCG—не вызывать болезни tbc.

Следующие наши опыты посвящены пассажам, давшим Nutyга столь поразительные результаты и притом в первых же генерациях. Поскольку в ранее проведенной работе мы не получили положительных результатов (в смысле усиления вирулентности BCG) и поскольку, с другой стороны, поражения, вызываемые BCG теперь у голодающих животных не отличались большей злокачественностью по сравнению с тем, что имелось у нормально питающихся, мы особенно не старались расширять опыты в этом направлении, тем более что особо актуального значения в практическом отношении мы этому вопросу не придаем. Тем не менее, мы все же и теперь поставили опыт с пассажами от погибших при авитаминозном питании свинок, в разное время пред тем инфицированных BCG при указанных выше условиях. Из пораженных органов, наичаще—из сальника, изготовлялась густая эмульсия, которая толстой иглой инъецировалась свинкам под кожу паха или в брюшную полость. Инъецируемая эмульсия содержала живые кислотоупорные бактерии (BCG). Материал был взят от 6 свинок, погибших при явлениях скорбута и показавших на аутопсии наиболее резкие изменения от BCG (18—23 день после инъецирования их BCG). Для сравнения исхода этих пассажей был сделан также пассаж и от контрольных (нормально питавшихся) свинок, для чего взяты сальник от одной, убитой на 12-ый день инфекции BCG, и казеозно-гнойные массы—от другой свинки, полученные из подкожного местного абсцесса, чрезвычайно длительно (11 мес.) сохранявшегося после прививки BCG. (Вскрытие последней свинки через 15 мес. показало полное отсутствие изменений во внутренних органах). В том и другом пассажном материале—большое количество кислотоупорных бактерий. При дальнейшем течении инфекции все пассажные молодые свинки никаких отклонений от нормы не представляли, развиваясь вполне нормально, за исключением подвергнутых голодной диете. Через месяц все они отчетливо реагировали на туберкулин (лишь свинки, находившиеся на диете, давали вялую реакцию, что, несомненно, стоит в связи с авитаминозом). Отсюда можно допустить, что перенос инфекции у большей части свинок осуществился, однако вскрытие через различные сроки всех этих животных совершенно не дало оснований думать об усилении вирулентности BCG: реактивные явления были совершенно ничтожны, почему мы и отказались от дальнейшего пассирования.

Из этой серии опытов две свинки были оставлены для дальнейшего наблюдения и обе продолжали давать туберкулиновую реакцию, причем одна из них особенно резко,—типа „кокарды“. Однако, степень этой

¹⁾ Loc. cit.

²⁾ Bull. P a s t. 1930.

аллергии не походила на таковую у животных, зараженных вирулентным ВК: при испытании на общую чувствительность оказалось, что эти свинки без видимого расстройства, легко переносили внутрибрюшинную инъекцию 0,5 к. см. туберкулина, дозу, заведомо смертельную для туберкулезной свинки. Такое состояние аллергии, как нами указывалось уже раньше, чрезвычайно характерно для того процесса, который вызывается в организме маловирулентным BCG. Через 7¹/₂ и 10¹/₂ мес. при сохранившемся аллергическом состоянии свинки были убиты. Секция их не показала никаких отклонений от нормы.

Выше мы уже отметили наше недоумение по поводу чрезвычайно быстро развивавшегося генерализованного tbc в опытах Nutyга и кончавшегося смертью в срок от 12 дней. Поэтому последнее, над чем мы остановились в связи с работой Nutyга, это—выяснить срок смерти свинок, зараженных определенной дозой заведомо известных вирулентных туберкулезных бацилл. С этой целью мы испытали 3 различных штамма из имеющихся у нас в коллекции: тип *bovinus* (как и BCG)—штамм Vallée; *humanus*—„Е“, недавно выделенный нами из случая аутопсии ребенка и, наконец, старый лабораторный штамм (тип *humanus*), заранее рассчитывая на меньшую патогенность последнего. Первые два штамма были ранее нами охарактеризованы и оказались вирулентными настолько, что свинки погибали в 4—6 мес. от дозы 0,0005 mgr. s. c.; 0,001 mgr.—4 мес.; 0,01 mgr.—3 мес.; 0,1 mgr.—6—8 нед.; 1,0 mgr.—4—7 нед. Старый лабораторный штамм в дозе 3 mgr. s. c. убивал свинку лишь спустя много месяцев. С каждой из этих культур в дозе 10 mgr. был поставлен опыт внутрибрюшинного заражения свинок. Смерть от генерализованного tbc у всех свинок наступила в срок от 25—40 дн. после инфекции. Параллельно инфицированные теми же дозами свинки, кормившиеся потом одним овсом и водой, гибли действительно на 10—12 день. Однако, аутопсия показывала у них заметные туберкулезные поражения лишь органов брюшной полости, т. е. места инфекции, и смерть, повидимому, как и в аналогичных опытах с BCG, наступала вследствие острого истощения и присоединившейся интеркуррентной инфекции.

Если мы теперь сопоставим результаты наших опытов с вирулентным ВК и данные, полученные Nutyга, то оказывается, что этому автору удалось получить необычайное усиление вирулентности BCG, доселе не удававшееся не только с BCG, но, кажется, и с другими вирусами за столь короткое время: за 3—5 пассажей получилась культура, вызывающая в срок от одного месяца даже у нормально питающихся свинок смертельный генерализованный tbc от дозы в 0,1 mgr., не говоря уже про пассажи органами, убивавшими животное в срок гораздо меньший. Другими словами, вирулентность пассированного штамма получилась, собственно говоря, несколько не ниже таковой указанных выше наших штаммов ВК—Vallée и „Е“, превосходя значительно вирулентность нашего обычного, перевивавшегося лабораторного штамма. С такой необычайно быстрой и легкой экзальтацией туберкулезного вируса—от крайне малой до чрезмерно сильной вирулентности, притом только для свинки (для кролика, по Nutyга, и пассированный BCG, хотя он и типа *bovinus*—апатогенен)—нелегко мирятся все наши представления не только о BCG, но, пожалуй, и вообще о характере изменчивости виру-

сов путем пассажей. Не колеблется в указанных пределах и обычная индивидуальность животных.

Мы не знаем, как следует понимать и расценивать чрезвычайно важные данные экспериментов Hutya. Не имея в руках пассажного вируса автора и подробных патолого-анатомических данных, полученных им, затруднительно разрешить и вопрос о действительной причине гибели животных автора: следствие ли она быстротечного „генерализованного tbc“, или острых интеркуррентных инфекций, сопровождающихся пневмониями, о которых говорит и сам Hutya и которые мы часто находили и у своих свинок при пассажах органами и в особенности—у находившихся на голодной диете.

Заканчивая настоящее сообщение, мы хотели бы еще раз подчеркнуть, что и теперь, несмотря на данные Hutya, у нас нет оснований менять сложившееся уже у большинства исследователей мнение о BCG, как о маловирулентном, практически стойко ослабленном штамме, способном в зависимости от дозы и индивидуальности животного, давать те или иные туберкулезные ограниченные поражения, отличительной способностью которых является их обратимость в различный, хотя бы и долгий в зависимости от указанных условий, срок. Вопрос в этом отношении приобрел уже достаточную ясность, позволяющую нам без излишнего страха вести с этой вакциной профилактику tbc не только среди рогатого скота, но и детей.

Дальнейшая задача несомненно должна заключаться в накоплении и тщательной обработке клинического материала—привитого контингента, а также в разработке наиболее целесообразного способа введения этой вакцины и наиболее лучших условий создания иммунитета к tbc от вакцины BCG вообще.

Трагическая история в Любеке, вызванная прививками BCG ¹⁾, согласно тому мнению, к которому склоняется Экспертная комиссия по этому вопросу, также не может служить поводом к прекращению прививок BCG, как и разобранный выше работа Hutya.

Из Микробиологического института Татнаркомздрава. (Директор проф. В. М. Аристовский).

Любекская катастрофа.

Д-ра Н. Н. Благовещенского.

Безвредность противотуберкулезной вакцины BCG подавляющим большинством исследователей доказана как экспериментами на животных, так и наблюдениями над привитыми этой вакциной новорожденными детьми. Начиная с 1924 г., когда Пастеровский институт в Париже начал совершенно свободно отпускать эту вакцину, в одной лишь Франции привито ею к 1/VII—30 г. свыше 258.000 детей. Кроме Франции прививки детям производятся также в Бельгии, Румынии, Испании, Греции, Голландии, Италии, Норвегии, Польше, СССР, Америке и др. странах, давших вместе с Францией солидную уже цифру привитых—около полумиллиона.

Не входя здесь в оценку действительности этой вакцины, укажу лишь, на основании этого большого материала, что вакцина BCG нигде никаких особых болезненных расстройств у детей не вызывала, и первые привитые дети счастливо приближаются к первому десятилетию своей жизни.

¹⁾ В следующей за этим статье мы считаем уместным привести одновременно и данные Любекского инцидента.