

Обзоры, рецензии, рефераты и проч.

А. Я. ЕСЕЛЕВИЧ

Предохранительные прививки против туберкулеза по Кальметту

Из Казанской лаборатории BCG Краевого института эпидемиологии и микробиологии ТНКС

История вакцинации по Кальметту. Первые прививки вакцины BCG детям произведены были во Франции Вейль-Галле и Гюрисном в 1921 году. С 1924 г. вакцина эта получила широкое применение во Франции и в других странах.

У нас в СССР штамм Кальметт-Герена для приготовления вакцины BCG получен из парижского Пастеровского института ГНКИ в 1925 г.; с IX 1925 г. он начинает изучаться и применяться и в УССР.

В 1927 г. НКЗ РСФСР издает постановление об организации прививок по Кальметту в ряде городов — Москве, Ленинграде, Саратове, Ростове-на-Дону и в Казани, а в 1931 г. центральная комиссия по BCG составляет правила для изготовления вакцины BCG и проведения прививок детям из туберкулезного окружения.

В 1931 г. I Всеукраинский уберк. съезд и особое совещание по противотуберкулезной вакцинации расширяют показания для производства прививок BCG (Торгунова). 23/X 1936 г. выходит постановление о расширении производства вакцины BCG в целях обеспечения массовой вакцинации в ряде краев и областей с организацией 5 новых лабораторий, в том числе и в Казани. 3/III 1938 г. НКЗ РСФСР издает новую, несколько переработанную, инструкцию по проведению прививок против туберкулеза новорожденным по Кальметту.

Что же представляет собой вакцина BCG? Кальметт и Герен, вырастившие bac. tuberculosis bovis на желчно-глицериновом картофеле, к 70-й генерации получили такое снижение вирулентности этого штамма, что 10 мг его хорошо переносилось телятком при интравенозном введении, в то время как тот же штамм, параллельно перерываемый на обычном глицериновом картофеле, вызывал через 28—35 дней острый туберкулез. Эта культура живых бацилл с желчной среды одновременно вызывала резистентность у вакцинированных ею бычков к последующему (через месяц) заражению интравенозно 3 миллиграммами вирулентного штамма. На аутопсии через 18 месяцев находили лишь незначительные, единичные туберкулы в легких или в других внутренних органах. Бациллы вторичной инфекции обнаруживались в латентном состоянии в лимфатической системе (Кальметт).

С 23-ой генерации Кальметт считал этот вид „желчных“ бацилл абсолютно безвредным и неспособным приобрести вновь вирулентные свойства туберкулезной палочки. Дальнейшие опыты Кальметта и его сотрудников доказали как безвредность вакцины, приготовленной из этих „желчных“ бацилл для мелких лабораторных животных (0,1 интравенозно) и для человека, так и способность ее создавать в вакцинированном организме резистентность к последующему заражению вирулентными штаммами.

Безвредность вакцины BCG. Бесчисленное количество работ самого Кальметта и его последователей во Франции и во многих других странах Зап. Европы, Америки, Японии и в Советском Союзе неизменно подтверждали полную безвредность вакцины BCG при любых способах введения, как для различных восприимчивых к туберкулезу животных, так и для человека.

Даже в странах, где до сих пор вакцинация BCG не получила широкого распространения, ученые, довольно сдержанно часто относящиеся к вопросу об эффективности прививок, вполне уверены в полной ее безвредности Вальгрен, Парк и Керзтури. Вейль-Галле сообщает, что один врач при подкожном введении применил дозу для вакцинации per os, причем, кроме местного абсцесса, никаких повреждений не наступило.

Наряду с бесчисленными работами с аналогичными выводами, нельзя обойти молчаньем работу Петрова, который при диссоциации штамма BCG получил будто бы вирулентный диссоциант типа S. Однако в дальнейшем никто не мог подтвердить этих выводов. Вейль-Галле указывает, что работы Кирхнера и Енсена не доказали возможности обратного перехода BCG в вирулентную форму. Цехновицер, вместе с Украинской комиссией по изучению BCG, еще в 1930 г. отрицал возможность усиления патогенных свойств BCG как при диссоциации, так и при интрастестикалярных пассажах BCG у морских свинок.

Не наблюдалось повышения вирулентности BCG в организме и под влиянием других вирулентных микробов, как показала работа Саенц в 1931 г. Тогунова и Байдакова (1932), пассивируя штамм BCG через морских свинок, приходят к выводу, что хотя бациллы BCG в животной среде и имеют тенденцию уклоняться в сторону „мягкого“ типа, возможность превращения BCG в вирулентный штамм в организме животных количественно очень невелика и не может влиять на практическую сторону вопроса. При диссоциации же BCG на среде Петрова Тогунова не получила повышения вирулентности ни у одного из вариантов BCG. Бокэ не добился изменения патогенных свойств микроба, хотя и наблюдал изменения морфологического характера колоний и палочек. Многие авторы находят, что ошибка Петрова заключалась или в том, что он считал временные изменения, обычно вызываемые BCG в организме опытных животных, затем проходящие, за выражение вирулентности штамма (Цехновицер), или в том, что он работал не с чистым штаммом BCG, а с примесью вирулентного (Цехновицер, Тогунова).

Тогунова указывает также на опасность проводить работы по изучению вирулентности BCG методом пассажей на морских свинках ввиду возможных случайных примесей вирулентных туберкулезных бацилл (спонтанное заражение, бациллоносительство). Необходимость учета этого момента отмечает и Истомина (1936).

Противотуберкулезный иммунитет. В основе искусственного иммунитета против туберкулеза лежит понятие о т. н. нестерильном или инфекционном иммунитете. Организм, имеющий первичный туберкулезный очаг, становится относительно иммунным к экзогенной туберкулезной инфекции. При полном освобождении от микробов первой инфекции организм теряет всякую приобретенную резистентность к новому заражению тем же вирусом.

Иммунитет при туберкулезе носит тканевый характер. Большинство исследователей сходится на том, что нет параллелизма между интенсивностью иммунитета и накоплением гуморальных антител.

Кальметт в своих первоначальных работах считал, что для возникновения иммунитета к туберкулезу достаточно присутствия в организме „нескольких немногих и маловирулентных живых бацилл“. По его мнению многочисленные предшествующие попытки создания искусственного противотуберкулезного иммунитета при помощи различных убитых туберкулезных культур не давали достаточного эффекта, какие бы способы убивания ни применялись экспериментаторами: нагревание, различные химические вещества (иол, олеиновокислый натр, формол, антиформин) и т. под.

Не к лучшим результатам привели, по Кальметту, и опыты вакцинации живыми или ослабленными вирулентными бациллами различного происхождения (птичьего, человеческого) (Жильбер и Роже, Курмон, Китасато, Диксон).

Не оправдала надежд и бововакцина Беринга, приготовленная из человеческого штамма, $6\frac{1}{2}$ лет пересевавшегося на искусственных питательных средах. Кроме неадекватности эффекта в смысле получения специфической резистентности, все эти „живые“ вакцины имели отрицательную сторону в том, что „вакцинированные“ животные являлись в течение долгого времени носителями и выделителями вирулентной инфекции.

Широкие перспективы для создания искусственного противотуберкулезного иммунитета открылись с получением „авирулентного“ штамма „желчных“ бацилл, позднее названного штаммом BCG.

Влияние бацилл BCG на организм животного и человека. Вейль-Галле высказал мысль, что штамм BCG хотя вирулентен, но не нозогенен, т. е. при введении в животный организм бациллы BCG вызывают определенные специфические изменения („образуют туберкулезную ткань“); однако изменения эти всегда безусловно доброкачественны, склонны к быстрому обратному развитию, не вызывают никаких повреждений организма и не могут быть переданы другому животному. На подобной же точке зрения стоят все исследователи этого вопроса.

Кальметт так описывает изменения у морских свинок под влиянием BCG. При подкожном введении доз от 3 до 10 мг отмечается очень быстрое появление отека, за ним абсцесс, который вскрывается на 10—12 й день наружу, гноится в течение 2—4 недель и затем зарубцовывается. Соответствующая железа сначала опухает, а затем возвращается к норме. Инфекция не генерализуется. Животное остается здоровым,

Подкожное введение доз до 1 г бацилл совершенно безвредно в том смысле, что оно неспособно вызвать смертельную туберкулезную инфекцию, в то время как дозы в 1/10000—1/100000 г туб. палочек средней вирулентности вызывают, как известно, гибель морской свинки через 5—6 месяцев.

Все же массивные дозы BCG, начиная с 10 мг, вызывают появление в печени, в селезенке и в легких малярийных туберкулезных бугорков, которые излечиваются самопроизвольно и исчезают бесследно через несколько недель. Эти туберкулы никогда не удаются перевить другому животному. Их присутствие не нарушает здоровья животных.

Зубин цитирует одну из последних работ Кальметта, где тот говорит: „хотя заражение BCG и может повести к появлению настоящих туберкулезных очагов, т. е. хотя палочки эти и не полностью атактогенны, но возникшие очаги обладают исключительной и неизменной тенденцией к обратному развитию и полному излечению“. Сам Зубин, в эксперименте на 22 морских свинках, находил через 3 недели после введения BCG несомненные специфические изменения даже с явлениями распада в месте прививки и в регионарных железах и небольшой генерализацией в отдельных органах. В подавляющем большинстве случаев наступало, однако, полное рассасывание. Лишь иногда, даже через 2 года после заражения, Зубин находил ничтожные обезызвестленные очажки.

Таким образом, введение BCG в организм животного и человека вызывает на некоторое время образование в нем очага туберкулезной ткани, содержащего живых, ослабленной вирулентности, туберкулезных бацилл, что является основным постулатом для возникновения противотуберкулезного иммунитета.

Иммунизирующие действия BCG. Опыты на животных. Накопилась огромная литература, подтверждающая способность BCG при введении в организм давать повышение в той или иной степени резистентности к последующему спонтанному или искусственному заражению вирулентными туберкулезными бациллами. Первые работы Кальметта по изучению вакцинирующего влияния BCG на телят дали ему ободряющие результаты; с 1921 года эта вакцинация телят стала проводиться во Франции в широких масштабах; к 1926 году Герен, Ришар и Буассье пришли к выводу, что в течение 5 лет при помощи вакцинации всех новорожденных телят в первые 15 дней жизни и ежегодной их ревакцинации можно очистить от туберкулеза зараженную ферму. Такой же вакцинирующий эффект у телят описывает и Гриффитс (1935).

Работая с кроликами, Кальметт нашел, что вакцина BCG, как при интравенозном введении, так и *per os*, может вызвать значительную устойчивость к массивным искусственным заражениям. Такой же положительный результат получил Кальметт и при вакцинации шимпанзе и орангов. Мнение ушительные его выводы в отношении морских свинок, у которых подкожные и интраперитонеальные, однократные и повторные прививки оказались недействительными, и только дача BCG *per os* позволила молодым свинкам в течение продолжительного времени оказывать сопротивление искусственной инфекции.

Однако эти последние его выводы не получили дальнейшего подтверждения, так как многочисленные более поздние работы давали повышение резистентности при различных способах введения BCG.

В работах Центр. туб. ин-та в Москве при многочисленных сравнительных опытах с разнообразными туберкулезными культурами различной вирулентности и с различными биологическими особенностями неизменно получался вывод, что наиболее иммунизирующим эффектом обладает штамм BCG и вариант его BCG_{S4}.

Вакцинация детей. Первые опыты вакцинации новорожденных детей путем дачи им *per os* вакцины BCG по 0,1—3 раза в течение первых 1—3 дней жизни, были произведены Тюрпеном и Вейль-Галле во Франции. До 1/1 1917 г. Кальметт указывает, что было вакцинировано 317 детей; при наблюдении за ними от 2 до 4 лет после вакцинации был 1 случай смерти от туберкулеза, хотя 67 детей жили в семьях с туберкулезными бацилловыделителями; т. е. было получено снижение туб. смертности с 25 до 1,5%.

Такой ободряющий результат привел к широкому распространению во Франции прививок по Кальметту, и к 1936 г. из 2 миллионов вакцинированных, по статистике Герена, миллион приходился на Францию. При этом общая смертность детей в возрасте от 1 мес. до 8 лет среди вакцинированных вдвое меньше, чем у непривитых (Тогунова). Таков итог эффективности прививок BCG во Франции.

Весьма благоприятный эффект имела вакцинация, проводившаяся не только у детей, но и у взрослых, отчасти *per os*, преимущественно же субкутанно, филиалом Пастеровского ин-та в Алжире. Фоллей, Парр и др. получили снижение смертности у вакцинированных детей разных возрастов до 3,2%, при смертности в контрольной группе в 13,4%. К аналогичным результатам приходят исследователи и в ряде других стран.

Б. Эпштейн (Прага, 1935), подвергая критике статистические выводы французских исследователей и приводя данные своих единичных (11) клинических проведенных случаев вакцинации, указывает, что вопрос этот требует еще большой тщательной проработки. Прививки, по его мнению, надо делать только детям из туберкулезной среды, откуда они не могут быть надолго изолированы и только в клинических и научных учреждениях. Статистика Кальметта и его сотрудников, по мнению Эпштейна, исходит из преувеличенных цифр туберкулезной смертности; кроме того искусственно повышают благоприятные результаты вакцинации: 1) изоляция вакцинированного ребенка из туб. очага на период наиболее опасный для заражения, 2) отсев ослабленных при рождении детей, 3) то большее внимание, которое уделяется привитому ребенку со стороны матери и наблюдающих за ним лечебно-профилактических учреждений.

Однако Зейферт (1935) и для Германии приводит цифру смертности от туберкулеза детей на первом году жизни, находящихся в туберкулезном окружении, близкую к Кальметтовской, в 16,6%. Вместе с тем Зейферт в отношении прививок по BCG высказывает достаточно пессимистическую точку зрения: «что касается предохранительных прививок, то они не показали хороших результатов, их влияние может иметь место в отношении детей, находящихся в плохих, негигиенических условиях».

Вальгрен (1937) подтверждает на основании обширного знакомства с мировой литературой и собственных наблюдений полную безвредность вакцинации BCG для детей, даже находящихся уже в состоянии латентной инфекции; тем не менее он считает возможным проведение ее не в массовом масштабе, а исключительно у детей, которым в ближайшее время грозит реальная опасность заражения. Требуется тщательный отбор туберкулиноотрицательных детей и предварительная изоляция их из туберкулезной среды на инкубационный период (около 6–8 недель), необходимый для выявления уже наступившего туберкулезного заражения. Сам Вальгрен, выполняя эти требования, провел 228 вакцинаций детей из туберкулезной среды с прекрасным эффектом: в течение 5–6-летнего наблюдения из них умерло 2 ребенка от интеркуррентных заболеваний, в то время как в контрольной группе, находившейся в строго аналогичных условиях, было 8 смертей от туберкулеза. При рентгенографии, систематически проводившейся за время наблюдения, у 216 была нормальная картина легочного рисунка, у одного фокальная инфильтрация и у 11 несколько сгущенная тень *hilus'a*.

В Америке вакцинация BCG не приняла сколько-нибудь широкого размаха. Сдержанное отношение к ней американских врачей отразилось в редакционной статье журнала Американской медицинской ассоциации (*The Journal of the Americ. Med. Association*, VII, 1937), где указывается, что результаты американских экспериментов по вакцинации BCG на животных не дают никаких оснований к общей вакцинации у людей.

Между тем Парк и Керстури (из Нью-Йорка) при 8-летнем наблюдении до 1935 г. за 690 иммунизированными детьми при 755 контрольных получили снижение туберкулезной смертности в 4 раза. Аронсон и Дансберг (1935) на тщательно изученном материале в 70 вакцинированных детей получили снижение туберкулезной смертности с 12 до 2,5% в группе детей из семей с открытым туберкулезом. В группе детей из туберкулезных семей без бацилловыделителей было 4,4% туб. смертности у непривитых и ни одной смерти среди вакцинированных. При этом в I группе изменения, обнаруживаемые рентгеном, были найдены в 31% раза реже у вакцинированных (16,5 и 56,5%); во II группе рентгеновские изменения обнаружены у 5% невакцинированных детей, среди привитых не оказалось ни одного ребенка с изменениями в легких.

Переходя к результатам вакцинации по Кальметту в Советском Союзе, надо сказать что в РСФСР к ноябрю 1937 г. было вакцинировано 47264 детей и по УССР на 1/1 1937 г.—21138. Однако сводных отчетов о результатах вакцинации мы не имеем. Имеются лишь работы, подводящие итоги прививок для ограниченной части привитых детей.

Так, по данным Украинской комиссии BCG, опубликованным еще в 1930 г. под редакцией Цехновицера, на 1500 привитых к 1/VI 1930 г. было 1200 „контактов“. К концу первого года жизни туберкулезная смертность у них равнялась 2–3% при 15–16% среди контрольной группы.

Кокушина в своем первом отчете по Казани за 1927–29 гг. описывает наблюдения за 122 привитыми (из них 96 из туберкулезных очагов), причем ею отмечено снижение смертности от туберкулеза с 15,8 (у контрольной группы) до 5,8% у привитых. Изоляция вакцинированных почти не осуществлялась.

В докладе в Ц. Т. И. в декабре 1936 г. Кокушиной разбирается материал уже в 545 вакцинированных; из них 168 детей прослежено на протяжении 9 лет. Туберкулезная смертность через 2 года у привитых составляла 4,2%, при 15,8% у контрольной группы. Все смерти вакцинированных падают на первое полугодие жизни;

умирают от миллиарного туберкулеза дети, не изолированные после вакцинации от бациллярных родителей.

Шурыгина установила по данным Москвы и Ленинграда снижение туберкулезной смертности в 4 раза. Хаймович на 34 0 вакцинаций по Москве отметил такие же цифры и снижение локальных форм с 22 до 5%. Медовиков дает отчет о 996' вакцинациях по Ленинграду на 1/VI 1936 г., из них получены данные о 4121 ребенке, 50% из которых находились в туберкулезном окружении. Медовиков также получил снижение туб. смертности в 4 раза.

Помимо этого ряд работ, как иностранных, так и русских авторов, указывает и на снижение общей смертности среди вакцинированных, меньшее количество локальных форм, более доброкачественное течение туберкулезного процесса среди привитых и даже лучшее развитие вакцинированных детей.

Одной из основных причин заболеваемости туберкулезом привитых детей является отсутствие необходимой изоляции в подавляющем большинстве случаев на время, необходимое вакцинированному организму для выработки повышенной резистентности к экзогенной.

Каков должен быть срок изоляции, какова продолжительность состояния повышенной резистентности у вакцинированных детей и какой из методов вакцинации надо считать наиболее эффективным? Для разрешения этих вопросов огромной практической важности необходимо остановиться на весьма существенном моменте: на взаимоотношении между туберкулиновой чувствительностью и иммунитетом при туберкулезе.

Аллергия при вакцинации BCG. Несмотря на первоначальное мнение Кальметта об отсутствии параллелизма между резистентностью к туберкулезу и туберкулиновыми реакциями, Вейль-Галле уже в 1928 г. высказался о большом значении аллергических реакций. При парентеральном введении BCG через 4—6 месяцев в огромном большинстве случаев можно, по его мнению, обнаружить положительную реакцию Пирке. Дебре и Кофино, применив интродермальный метод туберкулиновой реакции у 132 детей от туберкулезных родителей, вакцинированных BCG и находившихся затем в условиях, исключающих возможность заражения во все время наблюдения, у 88,6% из них получили положительную реакцию на 0,01—1 мг туберкулина. У контрольных детей, тоже от туберкулезных родителей, живших в аналогичных условиях изоляции, но не привитых, только у одного была положительная туберкулиновая реакция, которую исследователи склонны отнести за счет заражения при свидании с туберкулезными родителями.

В дальнейших работах большинство исследователей отмечает определенную зависимость между поствакцинальным иммунитетом и наличием положительной реакции аллергии как у животных, так и у человека.

Аллергия при BCG существует до тех пор, пока имеется доброкачественный туберкулезный очаг, говорит Цехновицер. В то же время Цехновицер и Янагизава считают, что полного параллелизма между аллергией и иммунитетом нет; профилактический эффект, согласно данным Янагизава сохраняется не менее года, в то время как туберкулиновая чувствительность может исчезнуть значительно раньше.

Бушман указывает, что можно вдвое увеличить количество поствакцинальных положительных туберкулиновых реакций, применяя туберкулин из BCG, а не обычный „старый туберкулин“ Коха.

Исключительное значение туберкулиновым реакциям при вакцинации BCG детей придает Вальгрен. Он считает, что только появление аллергии является показателем наступившего иммунитета и требует продолжения вакцинации до появления положительной туберкулиновой реакции. Мы уже ссылались выше на его работу, в которой им приведено 228 случаев прививок детям из туберкулезных семей, с отрицательными реакциями до прививок; у всех них при субкутанном введении 0,02—0,05 мг BCG получена положительная интродермальная проба до возвращения в свою семью.

Изоляция вакцинированных детей. Большое количество работ подвергает ревизию мнение Кальметта, что срок изоляции вакцинированного ребенка должен быть равным 4—6 неделям. Вакцинированный ребенок может быть возвращен в бациллярную среду только после возникновения туберкулиновой чувствительности — говорят Вальгрен, Эпштейн и Вейль-Галле; последний считает, что при парентеральном введении чувствительность к туберкулину появляется через 3—4 недели после прививки, но изоляцию необходимо продлить еще на 2—3 недели от момента первой, ясно положительной реакции. Вальгрен отмечает, что период предаллергического состояния может быть и более длительным, до нескольких месяцев, но изоляция на все это время является строго необходимой для успеха вакцинации.

По последней инструкции Наркомздрава РСФСР от 3/III 38 г. продолжительность изоляции определяется в 6 недель для детей из семейных и квартирных туберкулезных очагов.

Продолжительность иммунитета. К разрешению вопроса о продолжительности поствакцинального иммунитета исследователи подходят как экспериментальным путем, заражая вирулентными бациллами вакцинированных животных через различные промежутки времени после вакцинации, так и методом систематического изучения реакции аллергии у вакцинированных. Вальгрен считает исчезновение р. Манту всегда положительной, по его мнению, после эффективной вакцинации ВСС, за признак окончания иммунитета.

Продолжительность относительного повышения резистентности морских свинок к последующему заражению варьирует по данным различных авторов довольно значительно. Продолжительность иммунитета у детей, естественно, может определяться, главным образом, методом изучения аллергических реакций. Вальгрен, в своей сводной работе 1927 г., говорит, что точная продолжительность иммунитета после ВСС неизвестна. Можно считать ее равной 6—12 месяцам, с большими индивидуальными колебаниями. К таким же выводам пришли Кальметт и его сотрудники, указавшие на необходимость ревакцинации через год.

Упомянутая инструкция НКЗ также считает желательным проведение ревакцинации на втором году жизни.

Методы вакцинации. Изучение туберкулиновых реакций у вакцинированных ВСС служит основным моментом для многих исследователей при оценке и выборе ими метода вакцинации. Большинство сходится на том, что наименьшее количество поствакцинальных положительных реакций на туберкулин наблюдается при введении вакцины *per os* (от 25% у Медовикова до 75% у Дебре). Шосинан, исследовавший туберкулиновые реакции у алжирцев, вакцинированных ВСС *per os* в разном возрасте, получал через 14 недель 38% положительных реакций. Такой же результат получили Фаллей и Парро в 1924 г. Наста у неконтактных вакцинированных детей установил 43% аллергических реакций. Дебре, проводя вакцинацию *per os* не только новорожденным, но и детям в возрасте до года, определил более высокие цифры; у новорожденных — до 75%. Т. о., в среднем надо считать количество положительных туберкулиновых реакций после вакцинации *per os* равным 40%, в то время, как метод субкутанный дает почти вдвое лучший эффект в этом отношении, достигая у многих авторов 100%.

Неудобством подкожного метода вакцинации является довольно частое образование, особенно в первое время его применения, на месте прививки холодных абсцессов или значительных инфильтратов, правда, бесследно проходящих даже без всякого лечения и совершенно безболезненных. Поэтому мысль вакцинировавших шла по пути изыскания парентеральных методов вакцинации, свободных от этого недостатка.

Снижением дозы при субкутанном введении вакцины от первоначальной в 1—2 мг до $\frac{1}{20}$ мг, вполне достаточной для эффективной вакцинации, Вейль-Галле, Эпштейн и др. достигли почти полного освобождения от „маленького неудобства возможного абсцесса“ (Эпштейн).

Шосинан, отмечая преимущества субкутанного метода, заключающиеся в более ранней и регулярной аллергии, чем при буккальном, и возможность получения в возрасте 2 лет и старше тех же результатов, как и у новорожденных, указывает, что введение дозы, необходимой для вакцинации, двумя уколами одновременно, дает быстрое развитие аллергии (92% положительных туберкулиновых реакций через 6 недель) и сводит почти к нулю последующие абсцессы. Дело обычно ограничивается небольшим, легко рассасывающимся инфильтратом. Вальгрен рекомендует интрадермальный путь введения 0,02—0,05 (1/50—1/20) мм вакцины, применяемый в Скандинавии и США, при котором не бывает глубоких абсцессов, возможные некрозы незначительны, поверхностны; эффект такой же, как при субкутанном методе; по Керестури процент положительных реакций к концу года больше при интрадермальном введении (75%), чем при субкутанном (50%).

Однако в ряде стран, начиная с Франции, классический метод пероральной вакцинации ВСС по Кальметту продолжает оставаться господствующим. По мнению Кальметта вакцинация *per os* в ряде случаев применяется не только новорожденным, но и старшим детям и даже взрослым, так как оказалось, что не только в грудном возрасте кишечная стенка может быть проходимой для вакцины ВСС.

У нас в Союзе вакцинация ВСС подкожным методом проводится в Ленинграде, частично на Украине. По мнению проф. Медовикова этот способ введения вакцины обладает следующими преимуществами: „более прост, дает большую точность дозировки, дает возможность применять ее в более старших возрастах“. В ограниченном масштабе, в обстановке научного наблюдения проводится субкутанная вакцинация и в Москве. Вместе с тем методом широкой, массовой вакцинации новорожденных по Кальметту остается у нас метод энтеральной иммунизации, что отражено и в последней инструкции НКЗ РСФСР.

Повышение эффективности вакцины ВСС. Наряду с разработкой вопроса о более

рациональных и эффективных методах введения вакцины, представляют большой интерес работы в направлении повышения предохраняющих свойств самой вакцины BCG.

Некоторые московские авторы доказали, что, приготовляя вакцину BCG из более молодых культур 10—16-дневного возраста, (а не 20—25-дневного роста, как у Кальметта) можно усилить иммунизирующую способность вакцины; вместе с тем удлиняется срок годности вакцины до 30 дней.

Кроме того, был получен вариант BCG S₄, который в ряде опытов оказался более эффективным, чем исходный штамм BCG.

Наконец, в конце 1947 г. был выдвинут новый принцип приготовления вакцины BCG. Исходя из опытов, что высушенные вирулентные бациллы Koch, сохраняемые в течение 36 дней при комнатной температуре, почти не теряют своей вирулентности (свинки умирали через 76 дней при заражении свежей культурой и через 81 день при заражении той же культурой высушенной), считают, что сухая вакцина BCG имеет большое преимущество перед жидкой, так как приготовленная к тому же из молодых культур, она вполне сохраняет свою силу в течение 30 и более дней, а случайно попавшие в нее микробы не размножаются и не портят ее. Поэтому есть предположение, никем еще не проверенное, готовить „сухую“ вакцину BCG в порошке или таблетках, растворяя их перед употреблением в воде или молоке.

Большое число работ, производящихся в странах всего мира по изучению вакцинации по Кальметту в разнообразных направлениях, является доказательством действительной важности этого метода, одного из замечательных достижений профилактической медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Байдакова и Шевнина, Сборник трудов ГНКИ, № 4, 1937.—2. Белонковский, Сов. врач. газ., № 19, 1934.—3. Дезидерьев, Труды Казанской туберкулезной комиссии, 1936. 4. Захаров, Там же.—5. Зубин, Проблемы туберкулеза, № 1, 1936.—6. Инструкция по проведению прививок против туберкулеза новорожденным по Кальметту в РСФСР от 3/III 1938.—7. Кокушина, Проблемы туберкулеза, № 1, 1937.—8. Она же, Труды Казанской туберкулезной комиссии, 1930.—9. Тогунова, Сов. педиатрия, № 8—9, 1934. — 10. Она же, Борьба с туберкулезом, № 7, 1932.—11. Она же, Проблемы туберкулеза, № 4, 1937. 12. Тогунова и Байдакова, Журнал эпид. и микроб., № 6, 1942.—13. Они же, То же, № 1—8, 1933.—14. Цехновицер, Ann. Past., 45, 162, 1930.—15. Цехновицер и Гольденберг, Анналы Мечниковского ин-та, т. I, выпуск 2-й, 1935.—16. Aronson a. Dapenberg, Am. Journ. of Dis., of Children 50, № 5, стр. 1117; 1935.—17. Boquet et Laporte, C. r. Soc. Biol. 125, стр. 19 и 23, 1937.—18. Buschmann, Ann. Past. 41, № 4, стр. 374; 1931.—19. Calmette, L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et les animaux, Masson, 1922.—20. Он же, Ann. Past., 45, № 5; 1930.—21. Он же, Предохранительная вакцинация против туберкулеза, Госиздат, 1929.—22. Debre et Coffino, Ann. Past. 44; 1930.—23. Epstein, Jahrbuch für Kinderheilk. 145, 5/6; 1933.—24. Folley, Parroti др., Ann. Past., 48, № 3, стр. 245; 1931.—25. Они же, то же, 53, № 5, 1934.—26. Janagisawa, Jap. Journ. experim. Med. 13, стр. 591, 1935.—27. Negre, Ann. Past., 54, № 6, 1936.—28. Paraffet Boissonet, Pr. med. № 74, IX, 1937.—29. Saenz, Ann. Past. 48, № 3, стр. 221, VI—1931.—30. Schaussinand, там же 55, № 4, 1935.—31. Schwartz, C. r. Soc. Biol. 127, стр. 100, 205 и 7 9, 1938.—32. Wallgren, Annales de Med. H 2, № 3, 1937.—33. Weill-Hallé, Presse méd. №№ 74 и 82, 1937 и № 12 1938.—34. Zeyland et Piasecka, Zeyland, Ann. Past., 54, стр. 86, 1935.—35. „BCG as tuberc. preventive“ J Am. Med. Assoc., 107, № 2, стр. 132, 1936.

Поступила 8. VII. 1938.