

В дальнейшем предстоит выяснить точные показания для этого метода лечения. Первая серия наблюдений выявила, что в анти-вирусе из синих палочек Мазура мы имеем препарат, благоприятно влияющий на скрофулезные поражения глаз, действующий в ряде случаев даже скорее, чем обычная терапия. Влияние его на туберкулез век у б-ной, проведенной под № 8, безусловно заслуживает внимания. В настоящее время мы продолжаем наблюдения над влиянием атуберкулинового антивируса при более тяжелых формах поражений глаза скрофулезного и подозрительного на туберкулез характера, имея в виду выяснить наиболее рациональную и действительную форму применения его.

Лечение же обычных форм скрофулезных поражений глаз и век антивирусом Мазура вошло в повседневную практику нашей клиники.

Из Киевского тубинститута (директор А. С. Мамалат, научн. руковод.
Н. С. Морозовский).

Аллергия при туберкулезе

Проф. Н. Н. Сиротинин.

Учение об аллергии вообще и при туберкулезе в частности появилось в период расцвета бактериологии и иммунологии. Это было время, когда в этиологии инфекционных болезней возбудителю приписывалось исключительное значение, состоянием же микроорганизма интересовались, главным образом, со стороны его иммуно-биологических свойств. В этот начальный период между аллергией и анафилаксией видели много общего и, естественно, что тогда аллергия при туберкулезе рассматривалась в свете анафилактических теорий, в духе классической иммунологии, которая считалась только с иммуно-биологическими процессами и приписывала им строгую специфичность. Позже выяснилось, что туберкулин не является истинным анафилактогеном, а следовательно туберкулиновая реакция не может быть истинной анафилаксией. Это совпадает с большими сдвигами как в иммунологии, так и в учении об аллергии. Появляется учение о гаптенах, которое, казалось, может объяснить туберкулезную аллергию с точки зрения анафилактической аллергии. Однако, в это время все более выясняется, что вообще инфекционная аллергия не может отождествляться с анафилаксией, а туберкулезная аллергия в этом отношении еще дальше отстоит от истинной анафилаксии, так как она не передается пассивно. Это положение особенно убедительно было показано проф. Перельманом и д-ром Иконен. Они шивали туберкулезных кроликов с нормальными, при этом у последних реакция

Манту была отрицательна; в таких же условиях парабиоза при анафилактизации одного из кроликов у другого можно было вызвать феномен местной анафилаксии. При сравнительно патологическом подходе к туберкулезной аллергии опять выявляется ее отличие от истинной анафилаксии. Так, куры, у которых нельзя получить феномена Артюса, будучи заражены туберкулезом, дают туберкулиновую реакцию. В дальнейшем выяснился еще один факт, который заставил не только отвести туберкулезной аллергии особое место, но и поставил под сомнение ее специфичность. Уже давно Рэмсом, а затем Зельтером, Мастбаумом, Хмельницким и др. было указано, что туберкулезный организм обладает повышенной чувствительностью к некоторым видам бактерий. Возникает понятие о гетеро-аллергии при туберкулезе (Вейсфейлер). Незадолго до этого учение об аллергии обогащается новым феноменом—Санарелли, который отчасти напоминает анафилаксию, но не обладает такой специфичностью и не требует выработки анафилактических антител. Позднее Шварцман описал такого же типа местную реакцию, выражающуюся в гиперергическом воспалении геморрагически-некротического характера. Оба явления получили одно общее наименование феномена Санарелли-Шварцмана. Этот феномен вызывается бактериальными фильтраатами, которые готовятся примерно так же, как и туберкулин; феномен не передается пассивно и по своему характеру напоминает туберкулиновую аллергию. Однако, исследования самого Шварцмана, а затем Б. Л. Мазура показали, что явление это нельзя получить у нормальных кроликов при помощи туберкулина и туберкулезной вакцины. Может быть это обстоятельство было причиной того, что фтизиатры не обратили должного внимания на этот феномен, а между тем он вызвал к себе исключительный интерес не только теоретиков, занимающихся повышенной чувствительностью, но и лиц различных специальностей. В настоящее время ему придается большое значение не только в проявлениях некоторых инфекций, но и в ряде других патологических процессов (острый ревматизм, язва желудка и др.).

Если феномен Шварцмана не получается ни с туберкулезной палочкой, ни с продуктами ее жизнедеятельности в оригинальной постановке, то не исключена возможность его выявления при других условиях, в частности, у туберкулезных животных¹⁾. В этом направлении в нашей лаборатории были проведены различные исследования. Когда они были уже в процессе разработки, вышли работы Шварцмана, Фрейнда, Борде и Микелаци, касающиеся этого вопроса. Шварцману удалось показать, что его феномен может быть получен и при внутрикожном введении туберкулина, если реинъекцию делать фильтраатами других микробов; Фрейнд у туберкулезных кроликов нашел геморрагическую трансформацию туберкулиновой реакции при внутривенном введении фильтраата *Vacc. coli*. Микелаци получал в различных

¹⁾ На значение феномена Шварцмана при туберкулезе одним из первых указал Н. Ф. Гамалая (см. „Биологические процессы разрушения бактерий“ стр. 66).

стадиях туберкулезной инфекции у кроликов избирательную чувствительность к этой же бактерии, что он связывает с феноменом Шварцмана. Наиболее крайнюю позицию занял Поль Борде, который полагает, что туберкулиновая реакция является феноменом Шварцмана.

В Киевском тубинституте Бух вводила туберкулезным кроликам фильтраты из культур различных бактерий, обитающих в организме туберкулезных больных, в качестве сопутствующей флоры. Она нашла, что такие кролики реагировали несколько более сильно, в сравнении с контрольными, на введение *V. coli* и пневмококка. Такая избирательная повышенная чувствительность сказалась и в отношении феномена Шварцмана. У туберкулезных кроликов это явление получалось более интенсивно с фильтратами *V. coli*, *V. Friedländeri* и *V. Pfeiff.*, наоборот оно не имело места при употреблении фильтратов кокковой флоры в одинаковой мере как у больных, так и у нормальных животных.

Гуфельд и Драбкина вводили такие же фильтраты внутрикожно туберкулезным больным. На основании большого числа исследований они также пришли к выводу, что у туберкулезных больных наблюдается избирательная повышенная чувствительность к фильтратам *V. coli* и *V. Friedländeri*, к *V. Pfeifferi* они нашли даже пониженную реактивность, несмотря на то, что ф. Шварцмана у туберкулезных животных к этому микробу получается интенсивнее, чем в норме.

Драбкина, работая над явлением, описанным Полем Борде, подтвердила существование избирательной повышенной чувствительности у туберкулезных животных к *V. coli*. Она нашла, что то же явление может быть получено при введении туберкулезным свинкам живой культуры *V. coli*. Сам Борде объясняет описанное им явление тем, что организм свинки sensibilizирован к *Vact. coli*, всегда находящейся в кишечнике; внутрибрюшинное введение по Борде соответствует реинъекции, которая ведет к проявлению аллергии, последняя в туберкулезном организме выражена значительно сильнее и обычно ведет к смерти. Однако, исследования Драбкиной показали, что в механизме этого явления туберкулезная sensibilизация играет значительно большую роль, чем sensibilизация *V. coli*, которая, по всей вероятности, даже не имеет места.

Итак, все вышеприведенные факты говорят об избирательной повышенной чувствительности туберкулезного организма, которая наиболее резко сказывается в отношении *V. coli* и *V. Friedländeri*. Так как в литературе имеются указания (Микелацци) на то, что антиген из *V. coli* может положительно реагировать сывороткой туберкулезных, то в нашей лаборатории в этом направлении были проделаны специальные исследования. Однако, Драбкина не могла получить положительной реакции Бордэ-Жангу у туберкулезных свинок, применяя *coli*-антиген. К таким же отрицательным данным пришел Вишневецкий. Кроме *V. coli* им так же были испытаны *V. Friedland.*, *V. Pfeiff.* стреп-

то-и стафилококки; реакция ставилась им не только с туберкулезными сыворотками, но и с сыворотками животных, иммунизированных этими видами бактерий, причем в качестве антигена в последнем случае служил антиген Боке и Негра, приготовленный из туберкулезных бактерий. В этих опытах Вишневский получал еще слабо положительные результаты с антигенами из кокковой флоры, к которым у туберкулезных больных нельзя было констатировать повышенной чувствительности, даже наоборот, как указывалось выше, Гуфельд и Дабкина отмечали пониженную реактивность.

Одновременно с приведенными исследованиями Бух, по предложению Богомольца, занималась выяснением вопроса, не являются ли гаптены деятельным началом в феномене Шварцмана. В случае положительного ответа можно было думать, что там, где получается одинаковая кожная реакция на введение фильтратов различных бактерий, мы имеем дело с одинаковыми гаптенными группами. Однако, полученные результаты были также отрицательными: деятельное начало фильтрата Шварцмана всегда было связано с азотистой фракцией. Таким образом, на основании этого избирательную повышенную чувствительность туберкулезного организма к *B. coli* и *B. Friedländeri* нельзя объяснить парааллергией из-за общности иммуно-биологических реакций палочки туберкулеза с вышеназванными представителями сопутствующей флоры, поскольку таковой нет. Больше оснований предполагать, что в этом случае мы имеем своеобразное изменение реактивности в отношении некоторых микробов, не связанное с иммуно-биологическими процессами. Специфическая повышенная чувствительность туберкулезного организма к туберкулину всегда значительно сильнее выражена, чем к другим микробам, развивается по времени позже и характер гиперергического воспаления отличается от геморрагической гетеро-аллергии Санарелли-Шварцмана. Отсюда нам кажется, что туберкулиновая реакция занимает какое-то среднее место между этим феноменом и феноменом Артюса.

Повидимому, значительно большую роль может играть феномен Шварцмана при наслаивании на туберкулезный процесс некоторых других инфекций, возбудители которых в туберкулезном организме дают это явление в более интенсивной форме, чем у нормальных животных. Так, при усиленном размножении *B. coli* и *B. Friedländeri* можно ожидать быстро наступающей гиперемии, главным образом легких, кровоизлияний и, может быть, даже некоторых некротических явлений. Действительно, Бух и Луховицкая нашли, что введение в кровь туберкулезным животным фильтратов таких бактерий ведет к геморрагиям легких от таких доз, которые переносятся нормальными животными без подобных изменений. При усиленном развитии в кишечнике туберкулезных животных *B. coli* создаются более благоприятные условия для образования кишечных язв, на что указывает Дабкина.

В настоящее время изучение туберкулезной аллергии путем,

указанным Кохом, Рёмером и другими, еще раз показало, что первичная инфекция вызывает какие-то изменения, в результате которых судьба реинфекта совсем иная, чем пример-инфекта (Шварц, Берман, Биллинг, Зельтер, Зубин и др.). Из работ Германа, отчасти и Лури, можно усмотреть, что такая аллергия связана с изменением состояния ретикуло-эндотелиальной системы; одним этим фактом, однако, не удастся объяснить сущности явления и Зельтер прибегает к старому понятию перестройки организма—*Umstimmung*, которая познается на основании новой способности реагировать, т. е. является ни чем иным, как изменением реактивности. Изучение конституциональных особенностей при туберкулезе так же говорит за изменение реактивности.

Таким образом, какими бы путями мы не шли при изучении туберкулезной аллергии, мы неизменно приходим в конечном счете к извращению реактивности.

Если мы обратимся к истории учения об аллергии вообще, то увидим, что постепенно понятие иммуно-биологической аллергии уже не в силах охватить все различные проявления повышенной чувствительности. Уже сам Пирке в течение своей жизни все время расширял рамки понятия аллергии и под конец говорил об аллергии к раку и о возрастной аллергии. В результате такого расширения создается неопределенность понятия аллергии. Рёссле выходит из этого положения, оставляя за аллергией лишь измененную реактивность, обусловленную иммуно-биологическими процессами и называя всякую иную извращенную чувствительность патергией. Учение Рёссле встретило критику на конференции по аллергии в 1936 году. Отмечу лишь, что понятие патергии не вносит ничего нового и в отношении некоторых состояний с измененной реактивностью. Так, например, в отношении зимней спячки термин патергия будет неправильным, ибо такая спячка вполне физиологична; поэтому мы будем придерживаться другого обозначения, называя то же явление изменением реактивности.

В своем докладе на конференции по аллергии я старался показать, что проявление даже типической иммуно-биологической аллергии—анафилаксии в значительной мере обуславливается состоянием реактивности организма: чем сильнее выражена реактивность животного, тем ярче проявляется аллергия. Реактивность является фоном, на котором вырисовывается специфическая аллергия.

В другом докладе на медико-биологической конференции в Киеве я разбирал взаимоотношения реактивности, иммунитета и аллергии с течением инфекции в сравнительно-патологическом аспекте. Тогда я указывал на то, что типические аллергические инфекции, как, например, туберкулез, в своей аллергической форме имеют место лишь у тех животных, у которых мы наблюдаем достаточно развитую реактивность, что отчасти можно констатировать на основании способности анафилактивизироваться. Так, у беспозвоночных животных, у которых по данным нашей

лаборатории не наблюдается анафилаксии, инфекция протекает иначе, чем у млекопитающих. Она носит характер скрытой инфекции или паразитизма, который порой невозможно отличить от комменсализма. Также протекает инфекция в ранний период эмбрионального развития, когда еще не выработалась определенная реактивность и когда отсутствует способность анафилактивизироваться.

Значение реактивности в течении туберкулеза млекопитающих, в частности человека, привлекает большое внимание врачей. Однако, благодаря работам Сперанского, Вишневецкого и других, у нас исключительное внимание обращается на нервную систему, которая несомненно является одним из основных факторов реактивности. Но, кроме нервной системы, также большую роль играют эндокринные железы, ретикуло-эндотелиальная система, состояние капилляров и ряд других факторов.

У млекопитающих наиболее резко меняется реактивность во время зимней спячки. Общая реактивность организма при этом понижается, животное не отвечает на болевые раздражения, скорость проведения возбуждения уменьшается. Эндокринные органы функционируют понижено, что особенно сказывается в отношении щитовидной железы, которая сильно атрофируется (Адлер). Во время этого состояния наблюдается увеличение резистентности как целого организма, так и отдельных органов.

Такая гиперергия сказывается и на течении анафилаксии. Животное, подверженное этому явлению в летнее время, становится рефрактерным во время спячки¹⁾.

Иммунитет во время спячки понижается. Так, Заболотный и Белоусов не могли получить у спящих животных феномена Пфейффера. Мы в этом периоде получали у иммунизированных сусликов весьма слабое накопление агглютининов, однако, несмотря на это, сопротивляемость к инфекции резко возрастает. Бланшар нашел большую резистентность зимоспящих сурков к трипанозомозу. К таким же выводам пришли Калабухов и Левинсон, экспериментируя на летучих мышах, и Засухин, заражая трипанозомами сусликов. Япель указывает на резистентность к вирусу сифилиса зимоспящих сонь.

Ряд авторов (Дюжарден-Бомсец и Монни, Чурилина, Гайский, Никаноров, Ву-Лиен-Тен) отмечает пониженную восприимчивость зимоспящих грызунов к чуме. Дюбуа, Биллингер установили такую же резистентность к туберкулезу. Более подробно этот вопрос изучался проф. Перельманом и Колпаковым. Они заражали сусликов интранзюльмонально культурой *B. tub. bov.* и получали туберкулезную инфекцию. То же проделывали они у сусликов во время зимней спячки, когда температура их была около 5,5 градуса. При этом животные оказались резистентными к туберкулезу. Когда же они проснулись, у них развились в легких частичные узелковые изменения и бронхоаденит.

¹⁾ См. Н. Н. Сиротинин. Значение реактивности животных в течение инфекции и характер последней в различные периоды развития в связи с иммунитетом и анафилаксией (Труды Медико-биологической конференции. 1936).

Можно думать, что во всех этих случаях инфекция не развивается потому, что во время спячки температура животного падает и становится ниже температуры, оптимальной для роста возбудителей этих заболеваний. Но это положение отпадает по крайней мере в отношении чумы, резистентность к которой зимоспящих наиболее изучена, так как *B. pestis* принадлежит к тем видам микробов, температурный оптимум роста которых лежит значительно ниже нормальной температуры животных, к нему восприимчивых. Таким образом падение температуры в первом периоде спячки до 25° должно бы способствовать развитию чумы, в действительности же мы имеем противоположное явление. Как мы уже отмечали, такую рефрактерность нельзя объяснить иммунитетом, который в этом случае даже подавляется. Остается допустить, что инфекция не развивается вследствие сильного понижения реактивности животного. Для аллергических инфекций это положение более понятно, так как аллергия у зимоспящих подавляется. Но есть основания предполагать, что и обычные инфекции выражены значительно слабее вследствие такой гипоергии. По данным нашей лаборатории у зимоспящих животных вульгарное воспаление протекает также ослабленно.

Это взаимоотношение между воспалением и реактивностью мною уже не раз разбиралось¹⁾.

Нами указывалось, что при обычном нормергическом воспалении степень воспалительных симптомов зависит главным образом от характера и дозы воспалительного агента. При повышенной реактивности картина воспаления значительно сильнее выражена даже при слабых раздражениях, что зависит от того, что в этих случаях реакция организма не адекватна силе воздействия, она значительно интенсивнее, чем требует раздражитель. При гипоергии мы имеем прямо противоположное явление: реакция слабее, чем в норме и воспаление носит аттенуированный характер. Примером повышенной реактивности может служить аллергическая конституция, при которой воспаление развивается от таких причин, которые у нормальных субъектов не вызывают даже воспалительной гиперемии. В качестве гипоергии, кроме зимней спячки можно привести состояние организма у новорожденных, при котором наблюдается отрицательная реакция на введение токсинов Шика и Диков и тогда, когда в организме ребенка нет соответствующих антител.

Нам кажется, что приведенное в отношении воспаления можно перенести на инфекцию всего организма и, в частности, на туберкулез. Это положение подтверждается опытами на хладнокровных животных, у которых реактивность сильно меняется при изменении внешней температуры. При повышении ее поднимается температура животного, увеличивается обмен, дыхание

¹⁾ Н. Н. Сиротинин. Гипоергия и ее значение в течении инфекции. (Каз. мед. журнал, 1934).
Он же. *Loc. cit.*

и сердцебиение учащаются; рефлексы становятся более выраженными, болевая чувствительность усиливается. Толерантность к ядам сильно падает. Таким образом, в этом случае мы имеем состояние, противоположное зимней спячке.

Давно известно, что лягушки, резистентные к ряду микробов, становятся восприимчивыми к ним в условиях температуры термостата.

Во всех этих случаях возникает все тот же вопрос, не потому ли лягушки заболевают в условиях термостата, что температура его приближается к температурному оптимуму роста возбудителя. Для выяснения этого обстоятельства мы заражали хладнокровных животных штаммом черепашьего туберкулеза, имеющим оптимум роста около 20° . Мы заражали внутрибрюшинно водяных черепах и часть их помещали в термостат при $32-35^{\circ}$, другую часть при 25° и третью — при 15° . Черепахи при температуре термостата погибали значительно быстрее, давая сильные изменения в брюшной полости и печени, которые, главным образом, сводились к резкой гиперемии брюшины и кишечника, а также к туберкулезному поражению печени.

При 25° смерть наступала позже, патолого-анатомическая картина была такой же, как и в первой группе, может быть несколько слабее выражена.

При 15° черепахи долгое время оставались живых, погибая обычно с меньшим поражением органов.

Еще более выраженные результаты были получены нами на лягушках (*Rana esculenta*).

Итак, с повышением температуры тела туберкулез у хладнокровных протекает более остро, с более выраженной патолого-анатомической картиной, несмотря на то, что в этом случае бактерии находились в худших условиях для своего развития. Объяснение этому явлению можно видеть либо в повышении реактивности животных, либо в наслаивании патологических процессов в условиях термостата. Последнее едва ли имеет место, так как эти животные хорошо переносят температуру в $25-30^{\circ}$. Поставленные нами контроли показали, что они могут жить долгое время, не выявляя каких-либо патологических признаков. Однако, для большей убедительности, мы поставили аналогичные опыты на сухопутных туркестанских черепахах (*testudo Hors*), для которых даже температура в $40-50^{\circ}$ является обычной. Опыт еще не закончен, но в настоящее время все черепахи, находящиеся при $20-15^{\circ}$ живы, тогда как в условиях термостата при $35-40^{\circ}$ часть их уже погибла.

Заканчивая свое сообщение, мы хотели бы еще раз подчеркнуть, что из этих опытов следует, что чем сильнее выражена реактивность, тем интенсивнее протекает инфекция. Если это нельзя отнести ко всякой инфекции, то, нам кажется, с большей долей вероятности можно предполагать, что это положение имеет место при аллергических заболеваниях.