

О спирохэтах и спирохэтозах *)

Проф. В. М. Аристовского.

До последнего времени врачи сравнительно мало интересовались той группой микроорганизмов, которым в 1835 году Ehrenberg'ом дано было название „спирохэт“, и которые вызывают у человека и животных заболевания, известные под общим названием „спирохэтозов“. Недостаточное внимание со стороны медиков к спирохэтам, быть может, зависело оттого, что предполагали, будто среди представителей этого вида микроорганизмов лишь немногие являются патогенными для человека. Начиная с 1868 года, когда была открыта первая патогенная для человека *Spir. Obermeieri*, эта последняя долгое время была единственной представительницей патогенных спирохэт. Интерес к спирохэтам со стороны врачей сразу резко повысился с 1905 года, когда Schaudinn'ом была открыта *Spir. pallida*, на изучении которой было остановлено внимание целого ряда авторов. Само собою понятно, изолированное изучение только бледной спирохэты скоро убедило, что для плодотворности работы необходимо изучить спирохэт вообще, как особый род микроорганизмов. С этого времени одна за другой появляются работы, касающиеся вопросов морфологии, истории развития, культивирования спирохэт и т. п. Вскоре после открытия спирохэты сифилиса был открыт возбудитель тропической фрамбезии—*Spir. (treponema) pertenue*, а затем опять проходит много лет, в течение которых не было новых открытий патогенных для человека спирохэт. Это обстоятельство объясняется тем, что спирохэты вообще, а некоторые из них в особенности, трудно обнаруживаются под микроскопом, если пользоваться обычно принятыми в бактериологической технике способами исследования. Повидимому, лучшим и наиболее надежным в этом отношении способом является, при настоящих условиях техники, исследование в затемненном поле зрения. Могу в этом отношении сослаться на работу Oelze, который, произведя сравнительную оценку методов обнаружения бледной спирохэты под микроскопом, приходит к заключению, что методами исследования окрашенных препаратов, даже наиболее тонкими из них, удается обнаружить лишь от $\frac{1}{3}$ до $\frac{2}{3}$ всего количества спирохэт, которые открываются в затемненном поле зрения. На основании своего личного опыта я могу подтвердить это и по отношению к спирохэте Обермейера. Поэтому не только при ответственных научных исследованиях, но даже и для целей обычной диагностики возвратного тифа у челове-

*) Доложено на I Поволжском Съезде Врачей.

ка я горячо рекомендую пользоваться исследованием в затемненном поле зрения при малейшей к тому возможности.

В связи с повышением интереса к изучению спирохэт вообще, а также благодаря успехам микроскопической техники последние годы были особенно продуктивными в смысле открытия новых видов патогенных спирохэт. За это время нам стали известны возбудитель Weil'евской болезни—*Spir. icterogenes*, возбудитель 7-дневной лихорадки—*Spir. hebdomadis*, возбудитель желтой лихорадки—*Spir. icteroides* (s. *Treponema icteroides*), возбудитель множественного рассеянного склероза—*Spir. polysclerotica*. Следует упомянуть еще об указаниях различных авторов на обнаружение ими в теле больного человека спирохэт, этиологическое значение которых пока не является общепризнанным. Так, Reiter говорит о спирохэте—возбудителе ревматизма, Castellani—о *Spir. bronchialis*, как возбудителе бронхопневмонических заболеваний с кровавистой мокротой, Brown описывает спирохэт, обнаруженных им у больных с картиной легочного туберкулеза при отсутствии палочек тbc. в мокроте, Rask описал спирохэту, обнаруженную им в крови больных прогизис'ом,—*Spir. sporogena* (повторные исследования Oelze не подтвердили, однако, данных Rask'a). Наконец, едва ли можно отрицать патогенное значение, хотя бы как возбудителей вторичных инфекций, тех спирохэт, которые постоянно встречаются вместе с другими микробами в изъязвлениях различного рода, напр., при язвенном стоматите, цинге, альвеолярной пиоррее, Plaut-Vincent'овской ангине, ноге, госпитальной гангрене, гангрене легких, гнойных плевритических экссудатах, в кишечном содержимом при диаррее, дизентерии, холере и т. п. Приведенных фактов вполне достаточно, чтобы признать за спирохэтами то огромное значение в патологии человека, которое они имеют, и которое раньше недооценивалось. Несомненно, при дальнейшем изучении вопроса будет обнаружен в роде спирохэт ряд новых патогенных представителей, и вместе с тем будет решен вопрос об этиологии многих из тех инфекционных болезней, возбудителей которых мы до сих пор не знаем.

Все сказанное должно заставить как врачей-практиков, так и бактериологов отнестись самым внимательным образом к вопросам, связанным с изучением спирохэт вообще, и не только патогенных, но и сапрофитных, чрезвычайно распространенных в природе и, по всей вероятности, самым тесным образом связанных биологически с патогенными спирохэтами. И если дело начинать ab ovo, то прежде всего необходимо точно условиться относительно самого наименования „спирохэта“. Название это введено в научную терминологию Ehrenberg'ом, описавшим свободно живущую *Spir. plicatilis*. В связи с этим спирохэтами нужно называть таких микроорганизмов, которые в морфологическом отношении повторяют строение этой спирохэты—прототипа всех спирохэт. Этот микроорганизм обладает резко-выраженной гибкостью тела; спирально завитая плазма спирохэты пронизана очень характерным для спирохэт органом—осевою нитью; при движении первичные или элементарные завитки ее остаются неподвижными. Клетка спирохэты представляет из себя цилиндрическое тело, круглое в поперечном сечении, и не имеет ни-

какой морфологически дифференцированной мембраны. Размножение происходит путем деления на 2, иногда на 4 части. Эти морфологические признаки следует считать основными для характеристики рода спирохэт. Нужно отметить, что до настоящего времени в номенклатуре спирохэт существует порядочная путаница. Для примера достаточно указать, что возбудитель болезни Weil'я носит три названия: Uhlenhuth и Fromme называют его Spir. icterogenes, Gross и Gonder—Treponema icterogenes, а Nogouchi—Leptospira. Для установления единообразной номенклатуры предстоит еще договориться по целому ряду вопросов, касающихся систематики спирохэт. А так как последняя основывается по преимуществу на морфологических особенностях, то с этой точки зрения морфология спирохэт должна сыграть весьма видную роль. До последних лет, однако, изучение морфологии спирохэт терпело большие затруднения и неудобства вследствие того, что в наших руках не было надежных и легко-доступных методов выращивания спирохэт in vitro. Наряду с другими открытиями в области учения о спирохэтах и в этом отношении за последние годы достигнуты значительные успехи. Теперь мы умеем культивировать почти все виды патогенных для человека спирохэт как на твердых, так и на жидких питательных средах. Лишь по отношению к бледной спирохэте дело не подвинулось вперед и продолжает оставаться в том же положении, как оно было после известных работ Mühlens'a, Hoffmann'a, Schereschewski'го, Schramine, Sowade и Nogouchi.

Возможность культивировать спирохэт на жидких питательных средах позволила глубже изучить морфологию спирохэт и, кроме того, как показывают наблюдения Zuelzer и наши,—констатировать огромное влияние среды на морфологические особенности спирохэт. Это обстоятельство в свою очередь дает возможность иной интерпретации некоторых морфологических особенностей, которым раньше придавалось значение родовых признаков. Для иллюстрации достаточно указать на следующий пример. Одним из характерных признаков Spir. (Treponema) pallida считается характер ее завитков, которые имеют как-бы выточенный, застывший вид, и которые не изменяются при движениях спирохэты. По наблюдениям Zuelzer Spir. pallida в культурах часто принимает вид, свойственный Spir. recurrentis в организме инфицированной мыши, где последняя спирохэта несет на себе неравномерные и непостоянные завитки, изменяющиеся во время движения спирохэты. Не имея возможности входить в более подробное рассмотрение вопроса о морфологии спирохэт, укажу только, что Zuelzer на основании своих исследований приходит к заключению, что все те микроорганизмы, которые теперь некоторыми авторами называются Treponema, Leptospira, Spirocheta и т. п., должны быть отнесены к одному роду и носить общее название „спирохэт“.

Еще неопределеннее стоит вопрос о положении всего рода спирохэт в системе микроорганизмов. Различные авторы, пользуясь морфологическими особенностями спирохэт, решают его различно: одни (Thesing, Swellengrebel, Kruse, Frænkel, Gross и др.) относят спирохэт к бактериям, другие (Cohn, Kirchner, Lager-

heim, Schellack и др.)—к спирально извитым водорослям (*Spirulina*), третьи (Krzystallowicz, Siedlecky, Nuttall, Hartmann, Schilling и др.)—к протозоям, четвертые, наконец, выделяют спирохэт в особую группу, занимающую среднее положение между бактериями и протозоями. Морфологическое изучение спирохэт показывает, что по строению своему это—группа более сложная, более пластичная и изменчивая по форме, чем бактерии; с другой стороны структура спирохэт (в особенности эндоплазматическая) гораздо менее сложна, чем у простейших. Пока не будет детально изучена история развития спирохэт, едва-ли на основании одних морфологических признаков можно будет решить окончательно вопрос о положении спирохэт в системе организмов. Знание истории развития и образа жизни спирохэт могло-бы оказать в этом отношении существенную услугу. То, что мы знаем по этому вопросу, отчасти совершенно достоверно, отчасти предположительно, и то, что добыто за последнее время, накладывает на всю группу особый характерный отпечаток. Несмотря на то, что ни у одной формы история жизни не выяснена в достаточной мере, все же есть целый ряд указаний на существование у спирохэт, кроме обычной их формы, особых, крайне мелких форм. Даже больше того,—существуют сомнения, представляет-ли спирохэта, как мы ее обычно себе рисуем, индивидуальную единицу. Результаты работ Migula, Fischer'a, Warming'a, Zorfa, Лапчинского, Wechselmann'a, Loewenthal'a, Карлинского, Афанасьева, Novy, Napp'a, Krzystallowicz'a, Siedleck'oго дают основание предполагать, что спирохэты состоят из многих единиц, сегментов или звеньев, на которые они под влиянием разнообразных условий могут распадаться, и что единичный организм гораздо более мелок, чем то, что мы обыкновенно видим. Таким образом мы близко подходим к вопросу о существовании особых стадий развития спирохэт.

Различные образования целым рядом авторов описываются, как такие стадии, а некоторые авторы говорят о невидимой или фильтрующейся стадии. Так, одни авторы (Tunikliff, Wrigt, Mayer, Schreyer, Марциневский, Reitzke, Schamine, Levaditi и др.) склонны видеть определенное отношение к истории развития спирохэт в тех образованиях, которые соответствуют *B. fusiformis*, т. наз. *Spir. sputigenum* Migula и вибрионоподобным образованиям. Подобное же значение другими авторами (Prowazek, Mayer, van der Vorpe и др.) приписывается анрулированным формам, инцистированным формам, гранулам или зернистому распаду и пр. Далее, Fantham, Bosanquet и Gross описывают спорообразование у спирохэт, а Schaudinn, Krzystallowicz, Siedlecki, Löwenenthal, Gonder говорят о половых формах, гаметах у них. Наконец, следует попутно упомянуть об указаниях на существование продольного деления спирохэт (Duttoni, Todd, Breinl, Carter, Prowazek, Schaudinn, Nogouchi).

Не вдаваясь в детали вопроса об истории развития спирохэт, ограничусь указаниями на новые факты, сделавшиеся нам известными в последнее время. Здесь следует указать на исследования

Leishmann'a, который описывает образование гранул у спирохеты Duttoni с последующим превращением этих гранул в спирохеты, и работу Marie и Blois'a, указывающую на существование фильтрующейся стадии развития у спирохеты Obermeyer'a. Особый интерес, однако, представляет прекрасная работа Nogouchi о возбудителе желтой лихорадки—*Spir. icteroides*, открытой Nogouchi в 1920 году. Вообще история вопроса о возбудителе желтой лихорадки чрезвычайно поучительна. Schaudinn в 1904 году, опираясь на свои наблюдения над уменьшением размеров после ряда делений *Leucocytozoon'a Ziemanni* почти до пределов видимости, предположил, что желтая лихорадка, может быть, есть болезнь, вызванная спирохетами. Далее ряд фактов указывал на то, что возбудитель этой болезни проходит какой-то цикл развития в переносчике болезни—комаре (*Stegomyia fasciata*); он легко проходит через фильтр и потому должен быть крайне мал, принадлежа к группе ультрамикроскопических микробов. С другой стороны, допуская, как это делает Schaudinn, что известные формы спирохет становятся от последовательных делений все мельче и мельче, ясно, что при этих условиях спирохет, как таковых, мы можем и не видеть. Первые реальные указания на спирохет, как на возбудителей желтой лихорадки, мы находим у Stimpsona, который видел спирохет в почках больных этой болезнью. Исследования Nogouchi окончательно решают этот вопрос. Мало того,—Nogouchi показал, что спирохеты желтой лихорадки, при сохранении культур до 6 недель, исчезают, и в жидкости остается лишь зернистый распад. Однако такая жидкость сохраняет вирулентность для лабораторных животных. Мы видим, таким образом, что целый ряд наблюдений как прежних авторов, так и новейших заставляет нас все более и более склоняться к мысли о наличии у спирохет особого цикла развития, которого мы не наблюдаем у бактерий, и существование которого приближает этих микроорганизмов к классу Protozoa.

Далее, нужно отметить еще одну особенность, касающуюся образа жизни спирохет и имеющую прямое отношение к вопросу об эпидемиологии целого ряда спирохетозов. По месту своей локализации в теле человека спирохеты могут быть разделены на три группы: 1) спирохеты, живущие на слизистых оболочках, в язвах и в полостях тела, 2) спирохеты, живущие в тканях, 3) спирохеты, живущие в крови. Кроме того нужно отметить, что некоторые спирохеты могут быть и внутриклеточными паразитами. Так, Bandi и Simonella считают *Spir. pallida* за типичного внутриклеточного паразита, хотя обычно его находят в лимфе; *Spir. gallinarum* оставляет часто плазму крови и переходит в красные кровяные тельца кур; *Spir. Duttoni* проникает в яйцевую клетку клеща *Ornithodoros moubata* и там размножается. В связи с образом жизни и местопребыванием спирохет стоит возможность переноса определенных спирохетозов насекомыми. Из таких передатчиков нам известны клещи, вши, быть может,—клопы и некоторые виды комаров (*Stegomyia*). Кроме того, работами Dutton'a, Todd'a, Koch'a, Carter'a. доказано, что и потомство зараженных клещей *Ornithodoros moubata*

может переносить заразу так, что здесь мы имеем случай прямой передачи болезнетворных организмов по наследству у членистоногих. То же самое Borrel и Theiler доказали по отношению к *Spir. gallinarum* и *Sp. Theileri* у клещей *Argas miniatus* и *Rhipicephalus decoloratus*. Повидимому, спирохэты, прежде чем приобрести инфекционные свойства, прodelьвают в теле насекомого известный цикл развития. Помимо кусающих насекомых передача возможна от инфицированного организма при помощи уколов иглой, смоченной заразным материалом. Но что особенно поразительно, так это указания на возможность заражения и через неповрежденную кожу, хотя, может быть, случаи такого заражения могут быть объяснены и иным путем.

Явления иммунитета при различного рода спирохэтозах изучены еще слабо. Но и то, что мы знаем об иммун-телах при некоторых спирохэтозах, дает основание говорить, что, повидимому, вещества эти — *sui generis*, отличные от тех, которые нам известны по отношению к бактериальным антигенам. Попытки воспользоваться иммун-телами для целей серотерапии и профилактики спирохэтозов пока немногочисленны. Не считая прежних исследований, напр., Габричевского, в последнее время имеются указания на ободряющие результаты, полученные при лечении специфической сывороткой Weil'евской болезни. Далее, Nogouchi и RagaJa сообщают об удачных экспериментах на животных с вакцинацией их убитыми культурами желтой лихорадки. Наблюдения тех же авторов на людях дали также ободряющие результаты: из 346 человек привитых заболело всего 4. Нужно все же отметить, что явления иммунитета при спирохэтозах служат главным образом для целей диагностики. В этом смысле имеются попытки, напр., использовать явления иммунитета у постели больных возвратным тифом для диагностики заболевания в периоде апирексии, а также с целью дифференцирования морфологически сходных видов спирохэт. Терапия же спирохэтозов, как известно, пошла по другому пути — по пути хемотерапии.

Явления иммунитета и неразрывно связанного с ними взаимоотношения между макро- и микроорганизмами при спирохэтных заболеваниях осложняются тем обстоятельством, что спирохэты, повидимому, являются существами чрезвычайно изменчивыми не только в морфологическом, но и в биологическом и серологическом отношениях. В литературе имеются указания, что спирохэты, живя в инфицированном организме, подвергаются этим изменениям в течение болезненного процесса настолько, что при исследовании их в различные периоды болезни мы встречаемся как-бы с новыми штаммами, отличающимися между собой весьма существенно целым рядом кардинальных признаков. Изменения биологических особенностей спирохэт в течение болезненного процесса мы констатировали на спирохэтах *Obermeyer's* при разработке нашего оригинального метода их культивирования; об этих изменениях нами было сообщено в совместной с д-ром Благовещенским работе „О некоторых особенностях культивирования спирохэт *Obermeyer's*“ *).

*) Казанский Мед. Журнал, 1924, № 1.

О подобных изменениях говорят также наблюдения проф. Маслаковца, который подметил их у спирохэт, взятых у различных больных в течение одной и той же эпидемии. Мало того, — Toyada Hidezo определенно указывает, что спирохэты возвратного тифа, взятые во время рецидива, серологически отличаются от спирохэт первого приступа; они обладают, по словам автора, Serumfestigkeit, и потому антитела не оказывают на них своего действия. О подобной же изменчивости по отношению к трипанозомам говорят исследования Stümer'a об экспериментальном трипанозомазе у кроликов и собак. Заражая малыми дозами вируса животных, автор получал первичный эффект, при появлении или даже до развития которого в крови появляются в небольшом количестве трипанозомы. Эти последние через 4 дня после инфекции исчезают под влиянием образовавшихся противотел. Это — как бы первичный период болезни, за которым впоследствии наступает вторичный период и вместе с тем — генерализация заболевания с воспалительными кожными реакциями. Этот вторичный период связывается с появлением в организме нового, сывороточно-устойчивого штамма трипанозом (Gewebstripanosomen). Автор склонен видеть во всей этой картине полную аналогию с течением сифилитической инфекции у человека, допуская возможность таких же изменений у *Spir. pallida*, какие наблюдаются и у трипанозом.

Изложить более или менее полно учение о спирохэтах и спирохэтозах, разумеется, не представляется возможным в рамках настоящего обзора. Но и того, что сказано, мне кажется, вполне достаточно, чтобы убедиться в совершенно своеобразных особенностях этой группы микроорганизмов, — особенностях, отражающихся и на эпидемиологии, и на клинической картине, и на терапии спирохэтозов.

В этом обзоре я имел в виду, главным образом, патогенных спирохэт. Однако, мы знаем, что в природе чрезвычайно сильно распространены и спирохэты-сапрофиты. Эти свободно живущие в природе спирохэты являются организмами, питающимися за счет продуктов жизни своих симбионтов. Они обычно встречаются там, где находят необходимые продукты, приготовленные жизнедеятельностью других микроорганизмов бактериальной или другой природы. По сопутствующей им флоре и фауне, а также по характеру населяемых ими вод их следует отнести к мезосапробам.

Из всего, что мы знаем о спирохэтах, мы должны сделать заключение, что эти живые существа обладают большой пластичностью, позволяющей им легко приспособляться к разнообразным условиям жизни, в том числе и к жизни внутри животного организма. Замечательно при этом, что почти каждый патогенный вид имеет своего двойника среди спирохэт, ведущих сапрофитической образ жизни (Uhlenhuth, Zuelzer). Среди спирохэт-сапрофитов мы знаем спирохэт типа *recurrens*, *icterogenes* и даже *pallida*. Сам собой напрашивается вопрос о том, какие же взаимоотношения существуют между патогенными спирохэтами и сапрофитами-двойниками? Невольно напрашивается мысль о возможности при известных условиях перехода спирохэты-сапрофита в патогенную спирохэту. Исследования Uhlenhuth'a и Zuelzer делают это предположение

несомненным по отношению к *Spir. icterogenes*, намечая этапы этого превращения. Названным авторам удалось установить чрезвычайно широкое распространение в различного рода водоемах спирохэт типа *icterogenes*, которых они называют *Spir. pseudoicterogenes*. Этих спирохэт морфологически невозможно отличить от возбудителей *Weil*'евской болезни, серологически же и по патогенности для морских свинок они не соответствуют последним. С другой стороны еще в 1916 году *Miyai* установил чрезвычайно интересный факт, что в городе и угольных рудниках *Kuachu* во время эпидемии *Weil*'евской болезни 39,5% пойманных крыс, по виду совершенно здоровых, оказались зараженными высоко-вирулентными спирохэтами эпидемической желтухи. Факт этот впоследствии был подтвержден с разных сторон. Отсюда возникла крысиная теория (*Rattentheorie*) эпидемиологии *Weil*'евской болезни. Кроме того, в эпидемиологии этой болезни несомненную роль играет вода (*Uhlenhuth* и *Froshne*). Таким образом, сопоставляя эти факты, мы констатируем присутствие *Spir. icterogenes* в теле больного человека, в организме здоровых крыс, откуда спирохэты выделяются во внешний мир через почки с мочей, и, наконец, отмечаем наличие *Spir. pseudoicterogenes* в воде. Человек, крысы и вода— вот три пункта, на которых должно быть сосредоточено наше внимание при изучении эпидемиологии *Weil*'евской болезни. Раз крысы являются здоровыми носителями *Spir. icterogenes*, то для нас становится понятной возможность передачи заразы от крысы к человеку. Вопрос сводится лишь к тому, откуда в организм крысы попадают патогенные спирохэты *Weil*'евской болезни. Вот в этом пункте мы и сталкиваемся с возможностью превращения *Spir. pseudoicterogenes*, живущей в воде, в *Spir. icterogenes*, обнаруживаемую в организме крыс. Принимая во внимание образ жизни крыс, их интимное отношение к разного рода водоемам, мы должны допустить и интимное отношение крыс к *Spir. pseudoicterogenes*. Может-ли спирохэта-сапрофит превратиться в патогенную спирохэту? Обратное превращение *Uhlenhuth*'у и *Zuelzer* удалось сравнительно легко. Путем длительных пассажей на искусственных питательных средах или при выращивании на неподходящей среде, *Spir. icterogenes* теряет свою вирулентность, и тогда она ничем не отличается от *Spir. pseudoicterogenes*. Правда, многочисленные опыты заражения морских свинок водой с богатым содержанием *Spir. pseudoicterogenes* кончились неудачей. Однако за последнее время *Zuelzer*'у удалось, приучив предварительно *Spir. pseudoicterogenes* к жизни на животном белке и сывороточных питательных средах, вызвать такой культурой типичную картину *Weil*'евской болезни у экспериментальных животных. Таким образом на *Spir. icterogenes* удастся проследить несомненное развитие патогенного паразита из безвредного сапрофита. А раз это доказано по отношению к одной патогенной спирохэте, то становится более, чем вероятным, что подобные же явления существуют в природе и у других спирохэт.