

Опыт сравнительного изучения иммуно-биологических реакций в клинике тbc¹⁾.

Н. М. Захарова, Н. П. Кудряшова и М. И. Аксянцева.

За последние годы клиника тbc стала широко пользоваться химико-биологическими анализами, пытаясь в них найти объективную оценку совершающихся в организме патологических процессов. Одни физикальные методы исследования, включая и рентгенологические данные, не в состоянии дать полного представления о динамике тbc процесса и быть достаточными для понимания иммуно-биологической сущности заболевания. Опыт применения туберкулиновых реакций и наряду с этим методов коллоидной и физической химии с каждым днем расширяется. Внимание исследователей устремляется на изучение коллоидного строения крови, ее ферментов, а также других физико-химических факторов, которые могут характеризовать собой жизненные процессы, происходящие в организме тbc больного.

С точки зрения современного представления об иммунитете, характеризующем собой резистентность организма, при тbc наиболее принятой является теория гистогенно-гуморальная. Понятие это включает в себе как специфический, гуморальный и тканевой, так и неспецифический, гуморальный и клеточный, иммунитет. Все эти проявления иммунитета могут находиться в определенных взаимоотношениях. Данные нашего опыта сравнительного изучения иммуно-биологических реакций в связи с клинической и рентгенологической картиной тbc и включают в себе попытку отразить эти силы иммунитета. При этом примененные нами реакции (R. Pirquet, SR, R. Weiss'a на урохромоген, RLy, как неспецифическая, так и специфическая), отражая объективно происходящие в организме изменения, в механизме своем имеют совершенно различную сущность: в то время, как одни из них (SR, R Weiss'a) характеризуют собой процессы распада, другие (R. Pirquet и RLy) дают представление о перестройке механизма защитных сил, направленной к усилению резистентности организма.

При нормальных, физиологических условиях в сыворотке крови находятся в дисперсном состоянии фибриноген, нуклеопротеиды, serum-альбумины и serum-глобулины, причем количественно преобладают альбумины. Они характеризуются стабильностью и наивысшей дисперсностью, тогда как глобулины обладают обратными свойствами. По Hammarsten'у отношение глобулинов к альбуминам равняется в кровяной сыворотке 1:1,5, по Stenbrink'у глобулинов здесь от 1,5 до 3,5%, альбуминов—от 4,2 до 6,8%.

¹⁾ Доложено в О-ве Врачей при Казанском Университете 9/XII 1926 г.

Отношения между белковыми фракциями крови в здоровом организме представляют относительно-постоянную величину. Изменение этих отношений наблюдается лишь при патологических процессах. В частности при tbc, по целому ряду авторов, белковое равновесие в сыворотке крови нарушается, причем изменение белков крови бывает пропорционально тяжести процесса. Frisch отмечает у больных с прогрессивным tbc значительное повышение фибриногена, Adler находит увеличение фракций глобулинов, другие авторы, как Krömeke, Kogan, Schinder, также констатировали в крови tbc больных увеличение и глобулинов, и фибриногена. Klinger, и Herzfeld объясняют увеличение фибриногена распадом лейкоцитов, тромбоцитов и соединительнотканых клеток, по Matew's'y же фибриноген образуется только из лейкоцитов. По этим авторам первым продуктом разрушения клеток является низко-дисперсный фибриноген; молекула его чрезвычайно лабильна, и путем расщепления и последующего синтеза он переходит в более дисперсный глобулин, этот последний—в альбумин, альбумин же расщепляется на целый ряд аминокислот.

Однако *in vitro* получить из фибриногена глобулин, а из глобулина альбумин пока еще никому не удалось. Наоборот, Moll из альбумина получил глобулин. Наблюдаемое при патологических процессах накопление глобулинов в крови Klinger и Herzfeld объясняют тем, что большой организм не в состоянии вывести довести фибриноген в его химических превращениях до стадии альбуминов, а останавливается на фазе глобулиновых фракций. Во всяком случае, какова-бы ни была сущность химических превращений белков крови, представление об изменениях взаимоотношений белковых фракций не противоречит основным теориям об общем свойстве коллоидов, которое заключается в их эволютивном характере.

Широко принятая в клинике tbc SR в объяснение своей сущности имеет многочисленные теории (Fähreus'a, Lynzenmeier'a, Abderhalden'a, Windaus'a, Leu, Мандельштама и др.), но большинство авторов объясняет увеличение скорости оседания эритроцитов нарушением белкового равновесия крови и связанными с ним повышением вязкости последней и усилением положительного заряда плазмы с одновременным понижением отрицательного заряда эритроцитов. Это положение в самое последнее время было подтверждено работой Шанина и Хренникова, которым удалось установить, что скорость оседания эритроцитов параллельна увеличению глобулиновых фракций крови.

Большое количество работ, посвященных вопросу о значении SR, свидетельствует об ее широком применении, причем большинство авторов видит в ней главный образом отражение активности процесса; другие, вместе с тем, ставят ее в зависимость от патолого-анатомической картины болезни, а некоторые связывают ее со степенью распространенности поражения.

Из других физико-химических реакций, характеризующих патологические процессы, которые совершаются в tbc организме, за последние годы нашла широкое применение предложенная Weiss'ом реакция на урохромоген. Суточное количество урохромогена, выделяющееся с мочей, может характеризовать собой распад тканей в организме. Нормальное содержание этого вещества соответствует естественному изнашиванию клеток, при болезненных же процессах количество выделяемого урохро-

могена возрастает от 2 до 10 раз и таким образом может служить показателем патологического распада тканей; а так как интенсивность распада тканей при tbc может характеризовать активность процесса, то метод Weiss'a и может в значительной мере дополнить представление о сущности патологических процессов в tbc организме. Целый ряд авторов (Weiss, Klempner, Osque, Меерович, Чекалов, Мамонтова-Ольденбург, Максудов) отмечает значение этой реакции при tbc. При этом по одним авторам (Мамонтова-Ольденбург) с положительной урохромогенной реакцией протекают только экссудативные формы tbc, по другим (Osque) эта реакция наблюдается только при активном tbc, независимо от патолого-анатомического характера процесса, причем ее появление прогностически всегда неблагоприятно.

В крови tbc больного, кроме нарушения белкового равновесия, происходят также большие изменения и в ферментативных ее свойствах. Наибольшее внимание при tbc привлекает к себе, в этом отношении, группа эстераз, так называемых липаз. Уже наличие в больном организме самого возбудителя, содержащего до 25—40% жировосковых веществ, дает основание предполагать нарушение жирлипоидного обмена. Писнячевским было установлено, что у tbc больных ферментативная липолитическая сила сыворотки значительно ниже, чем у здоровых (4—3 против 15—11). Еще ранее это было отмечено Carier, Clerc'ом, Гриневым и др. Клинические исследования целого ряда авторов убеждают благоприятное течение tbc процесса при высоком липолитическом индексе, и наоборот (Römer, Gotlieb, Писнячевский, Катеров, Аксянцев). Метальников в своей работе об иммунитете при tbc приходит к выводу, что липаза действует на восковидную оболочку tbc палочки, расщепляя ее, и его опыты с гусенацей медоточного мотылька *Galleria melonella* в этом отношении чрезвычайно убедительны. Falkenheim и Gyorgi также отмечают исключительное значение липазы в борьбе организма с tbc инфекцией. Вольтер в своей диссертации „К вопросу об энзимах крови при tbc“ высказывает мысль, что липаза, расщепляя оболочку tbc палочки, тем самым создает благоприятные условия для воздействия на нуклеопротеиды палочки другому оборонительному ферменту, а именно, нуклеазе, количество которой при tbc бывает всегда увеличено. Закономерность увеличения липолитического индекса в случаях благоприятно протекающего tbc и, наоборот, уменьшение его при неблагоприятно протекающем tbc, т. о., могут быть использованы, как относительно-объективный показатель ферментативных, защитных свойств организма в борьбе с tbc инфекцией.

Из других методов, которыми клиника tbc широко пользуется для понимания иммуно-биологических процессов, происходящих в организме tbc больного, следует отметить туберкулиновые пробы. Может ли туберкулиновая реакция быть использована в клинике tbc, как показатель защитных сил организма? На этот вопрос существует большое количество ответов самого разнообразного характера, порой противоречащих друг другу (Selter, Sorgo, Moro, Tancre, Mastbaum). Видное место в этих спорах занимает вопрос о специфичности туберкулиновой реакции, который до сих пор еще нужно считать неразрешенным. Selter, напр., категорически высказывается в том смысле, что туберкулин по своему действию на tbc организм подобен любому протеину. Другие авторы (Blazy и Hауек) считают туберкулиновые пробы специфическими.

Рассмотрение принципиальных вопросов о механизме и сущности туберкулиновых реакций завело-бы нас слишком далеко. Наиболее приемлемым для клиники является понимание их по Науеk'у—в смысле положительной аннергии, аллергии и аннергии отрицательной. В самом деле, из опыта на большом материале вырисовывается известная закономерность параллелизма туберкулиновых реакций (аннергия отрицательная и аллергия) в соответствии с клинической картиной страдания. В виду всего сказанного представляется интересным проследить изменения липолитической ферментативной силы сыворотки при одновременном сопоставлении ее с реакцией Pirquet, реакцией оседания эритроцитов и реакцией Weiss'a на урохромоген, наконец, клинической и рентгенологической картиной tbc больного. Такого рода сравнительные наблюдения и были предприняты нами, причем наряду с неспецифической липолитической, ферментативной силой сыворотки нами определялась и специфическая липаза,—последняя по методике, применяемой одним из нас (д-ром Аксаянцевым).

Всего нами был обследован 331 больной Туберкулезной больницы ТНКЗ, преимущественно с продуктивными формами tbc. В этом числе больных с компенсированными формами tbc было 86, с субкомпенсированными—87, с декомпенсированными—72, экссудативными формами по преимуществу—9, со спонтанным пнеймотораксом—9, с экссудативным плевритом—9, с костными формами tbc—8, с другими заболеваниями—26 и, наконец, клинически - здоровых лиц—25.

У этих лиц нами было сделано реакций: SR—600, R Weiss'a—589, RLy неспецифической—100, RLy специфической—80, R Pirquet—446.

Разбирая полученные нами результаты, остановимся сначала на тех данных, которые были получены нами у лиц клинически-здоровых. У этих лиц SR, по разным авторам, дает различную скорость оседания: по Lunzenmeier'у у мужчин эта скорость равна 600 минутам, у женщин—от 200 до 350', по Löhner'у у мужчин—от 1200 до 1400', у женщин—от 800 до 1000'. Будучи проверена на нашем материале, SR, которую мы ставим по методу Lunzenmeier'a, дала нам у клинически - здоровых лиц следующие цифры: у мужчин—от 300 до 600', в единичных случаях—до 1200', у женщин—от 180 до 350'. При menses и беременности у женщин, как правило, мы получали резкое ускорение оседания эритроцитов.

Неспецифическая ферментативная липолитическая сила сыворотки у клинически-здоровых выражалась цифрами 9—12 и выше, специфическая равнялась 0.

R Weiss'a на урохромоген у всех клинически-здоровых оказалась отрицательной.

R Pirquet, поставленная нами на клинически-здоровых лицах в 12 случаях, во всех случаях была положительной.

Что касается нашего tbc материала, то весь этот материал мы разделили, пользуясь классификацией, принятой на II Всесоюзном С'езде по борьбе с tbc, с дополнениями проф. Штернберга, причем статика процесса определялась нами по Türban-Gehrgard'у, с обозначением динамики процесса (А, В, С) по проф. Штернбергу. Данные, полученные в группе компенсированного tbc, изложены в таблице I.

ТАБЛИЦА I.
Компенсированные случаи А.

Стадия по Т—G	Число		В. Koch'a		S R		Lyp. index		R Weiss'a				R Pirquet	
	муж.	жен.	+	—	муж.	жен.	не- след.	сле- диф.	+	++	+++	—	+	—
I	27	12	1	38	приближ. к норме		10,0	1,4	—	—	—	39	39	0
II	31	9	4	36	тоже		9,6	1,05	1	1	0	38	40	0
III	3	4	4	3	190'-175'		8,8	0,8	1	—	—	6	5	2
	61	25												

Как видно из этой таблицы, случаи компенсированного tbc, как правило, давали нам высокую ферментативную силу сыворотки как неспецифической, так и специфической липазы.

R Pirquet только в 2 случаях из 86 была отрицательной, в остальных 84—положительной.

SR только при наличии значительных анатомических изменений давала некоторое ускорение.

R Weiss'a на урохромоген только в 3 случаях из 86 была положительной.

Вторая группа нашего tbc материала обнимает больных с субкомпенсированным процессом. Полученные нами в этой группе результаты сведены нами в виде таблицы II.

ТАБЛИЦА II.
Субкомпенсированные случаи В.

Стадия по Т—G	Число		В. Koch'a		S R		Lyp. index		R Weiss'a				R Pirquet	
	муж.	жен.	+	—	муж.	жен.	не- след.	сле- диф.	+	++	+++	—	+	—
I	5	2	1	6	158'	88'	8,0	0,8	—	—	1	6	3	4
II	14	5	10	9	87'	71'	6,7	0,85	3	1	—	15	12	7
III	46	15	55	6	40-60'	35-40'	7,0	0,7	12	19	26	4	15	46
	65	22												

Таблица эта показывает, что при субкомпенсированном tbc липолитический индекс падает в некотором соответствии с тяжестью процесса, но не резко.

SR ускорялась, резко падая в группе III В, т. е. у больных, где в большинстве случаев имелось наличие кавернозного процесса.

R Weiss'a на урохромоген в случаях I—II В в подавляющем большинстве была отрицательной; наоборот, в группе III В она почти во всех случаях оказывалась положительной.

R Pirquet в группе III B из 61 случая в 46 оказалась отрицательной, причем здесь так же, как и в первой группе, у больных с относительно высоким липолитическим индексом процесс быстрее компенсировался.

Остальные реакции выпадали в соответствии с изменением клинической картины.

Наконец, случаи декомпенсированного tbc в нашем материале (группа C) дали нам результаты, представленные на таблице III.

ТАБЛИЦА III.
Декомпенсированные случаи C.

Стадия по T—G	Число		B. Koch'a		S R		Lyp. index		R Weiss'a				R Pirquet	
	муж.	жен.	+	—	муж.	жен.	н. спец.	спе. циф.	+	++	+++	—	+	—
III	18	12	28	2	ниже 30'		2,4	0,4	1	13	13	3	7	23
Случаи, осложненные tbc гортани и кишек.														
III	32	10	41	1	10—25		2,4	0,2	6	9	27		—	42

Как видно из этой таблицы, случаи смертельные давали нам, как правило, исключительно низкие цифры липазы как неспецифической, так и специфической (в 3—5 раз ниже нормы). Тяжелые случаи с высокими цифрами липаз имели относительно более благоприятное течение, что позволяет использовать эту реакцию не только с целью диагностической, но и прогностической.

SR в группе C всегда выпадала в первые полчаса.

R Weiss'a из 82 случаев только в 7 были отрицательной, причем в 3—4 случаях за несколько дней до смерти положительная реакция Weiss'a становилась отрицательной.

R Pirquet из 72 случаев лишь в 7 была положительной.

В случаях, сопровождавшихся поражением гортани и кишечника, мы, как правило, всегда получали также чрезвычайно низкие цифры липаз; R Pirquet во всех этих случаях была отрицательной, SR выпадала через 5—25', R Weiss'a была резко-положительной.

Не вошедшие в прилагаемые таблицы 9 случаев, преимущественно экссудативных форм tbc, дали очень низкие цифры липаз, SR от 10 до 15', R Weiss'a + + +, R Pirquet отрицательна.

Tbc легких, осложнявшийся в своем течении спонтанным пневмотораксом (9 случаев), давал также изменение в выпадении реакций в соответствии с тяжестью процесса.

Экссудативные плевриты (8 случаев) на нашем материале давали сравнительно-высокие цифры липаз, SR менялась здесь параллельно улучшению процесса, с 30—40' доходя до нормы.

Из прочих заболеваний малярия, пневмония, скорбут, злокачественные опухоли, гангрена легких—давали резкое ускорение SR (до 15'). R Weiss'a была положительной при гангрене и злокачественных опухолях. Эмфизема, бронхиальная астма, миокардит, бронхиты на ходе реакций не отражались.

Почти во всех наших случаях tbc на нашем материале, независимо от проводимой терапии (кальцитерапия, пнеймоторакс), улучшение или ухудшение процесса отражались на течении реакций. Такая закономерность в ходе реакций в соответствии с клинической и рентгенологической картиной заболевания в значительной степени облегчала правильное понимание того или другого случая, давая с одной стороны представление о резистентности организма в отношении к tbc инфекции, а с другой — характеризуя интенсивность распада тканей, т. е., следовательно, и активность процесса. Вместе с тем, однако, наш опыт показал, что базировать суждение о динамике tbc процесса только на показаниях какой-либо одной из приведенных реакций вряд-ли возможно, ибо порой одна из этих реакций может идти вразрез с остальными реакциями, а главное — с клиническим течением процесса. В этих случаях оценка индивидуальной клинической и рентгенологической картины в сочетании лишь со всеми перечисленными иммуно-биологическими реакциями давала нам возможность приблизиться к наиболее правильному пониманию состояния больного.

Приведенные выше данные литературного обзора и опыта нашей работы позволяют нам сделать нижеследующие выводы:

1) Index ферментативной липолитической силы сыворотки, как специфической, так и неспецифической, при tbc легких падает в соответствии с динамикой процесса и его анатомической распространенностью, достигая самых низких цифр при активном tbc, в частности, при наличии большого распада тканей. Случаи, осложненные ларингитом и tbc кишек, дают самые низкие цифры как неспецифических, так и специфических липаз. Высокие цифры неспецифической липазы дают относительно благоприятное течение и предсказание.

2) Реакция оседания эритроцитов, выпадая у клинически - здоровых, — мужчин в среднем 400', женщин 275', — остается в норме в группе компенсированного tbc IА и IIА; она ускоряется параллельно степени активности процесса и его анатомической распространенности, достигая максимального ускорения в группе декомпенсированного tbc, осложненного tbc гортани или кишечника.

3) R Weiss'a на урохромоген, оставаясь отрицательной у клинически - здоровых и при компенсированном tbc, при активном процессе и наличии распада тканей выпадает положительной.

4) R Pirquet в случаях *далеко зашедшего* активного tbc легких положительной бывает чрезвычайно редко, в случаях же, осложненных поражением гортани или кишечника, в подавляющем большинстве случаев является отрицательной.

5) Закономерность и параллелизм выпадения указанных реакций у tbc больных дают возможность использовать все эти реакции, в сочетании с клинической и рентгенологической картиной болезни, как в диагностических, так и в прогностических целях.

6) Простота и доступность техники указанных реакций дают возможность широкого их применения в клинике tbc.

В заключение считаем своим долгом выразить глубокую благодарность многоуважаемому профессору М. Н. Чебоксарову за внимание и помощь, оказанные нам в этой работе.