

Отдел II. Обзоры, рефераты, рецензии и пр.

Из Московского Института инф. болезней им. Мечникова.
(Директор проф. С. В. Коршун).

Современное состояние вопроса о патогенезе сибирской язвы¹⁾.

Л. Я. Иргера.

Учение о патогенезе сибиреязвенной инфекции у человека и животных, казавшееся еще недавно совершенно законченным, обогатилось в последнее пятилетие новыми данными.

Впервые вопрос о механизме сибиреязвенной инфекции был поставлен на экспериментальную почву в связи с разыгравшимся между французской и немецкой школой спором об условиях возникновения эпизоотий сибирской язвы. «Проклятые» поля равнины Боса и «вредные» горы Оверни, служившие очагами сибиреязвенной инфекции, привлекли внимание Pasteur'a, и последний, в 1878 г., совместно с Chamberland'ом и Roux, на основании исследования почвы, пришел к заключению, что источником сибиреязвенных бацилл в почве служат трупы павших и зарытых животных. Непонятное на первый взгляд присутствие палочек на самой поверхности почвы Pasteur объясняет тем, что в земле имеются достаточно-благоприятные условия для спорообразования, и что обнаружение спор на поверхности почвы должно быть приписано дождевым червям, которые при наступлении дождливого времени года выползают на поверхность земли, инфицируя ее своими экскрементами, содержащими споры *b. anthracis*.

Это обстоятельство находится в согласии с эпидемиологическими наблюдениями о вспышках эпизоотий в дождливые времена года. Возможно, что вынесение спор на поверхность почвы обязано и некоторым видам улиток, как это показал Karlin'sky. Однако Koch не согласился со взглядами французских авторов. Условия спорообразования в глубоких слоях почвы ему казались мало благоприятными, благодаря отсутствию достаточного количества кислорода и подходящей температуры. Равным образом он не убежден был и в том, что черви являются переносчиками спор на поверхность почвы. Koch утверждал, что причиной инфекции являются не закопанные в земле, а павшие и не убранные с поля трупы животных, а также экскременты как больных, так и здоровых животных, могущих быть носителями спор. Этот факт мог наблюдать и Pasteur у овец, которые выделяли споры сибирской язвы, оставаясь, однако, свободными от инфекции. Новейшие наблюдения Piazza и Brotzu также показали, что споры выделяются экскрементами животных и птиц, мало восприимчивых к сибирской язве, напр., собак, кур и голубей.

Между Pasteur'ом и Koch'ом существовало разногласие и в том, каким образом бактерии проникают в животный организм: в то время, как Pasteur на основании своих экспериментальных наблюдений над кормлением животных пищей, содержащей колючки растений (листья чертополоха, усики ячменя), мог подтвердить установленный еще Toussin'ом факт, что входными воротами для спор является поврежденная слизистая верхнего отдела пищеварительного тракта, Koch отмечал, что весьма часто в случаях кожной формы сибирской язвы входными воротами является кожа, а при внутренней форме—кишечник; если споры, благополучно миновав препятствие в виде кислого желудочного сока, попадут в кишечник, то они быстро прорастают, размножаются и при помощи лимфатического аппарата кишек проникают в ток крови, вызывая смертельную септицемию.

¹⁾ Доложено на Научной Конференции Института 11 января 1927 г.

Таким образом внутренняя форма сибирской язвы, по мнению Kosh'a, есть кишечная инфекция. Это положение Kosh'а пытался, совместно с Gaffky и Löffler'ом, обосновать экспериментом, напоминая естественную инфекцию у животных: сырой картофель с помещенным в нем спорами проталкивался через пищевод непосредственно в желудок, чем исключалась возможность ранения слизистой верхнего отдела пищеварительного тракта. Результатом этих опытов, произведенных с пятью баранами, явилась смерть животных в течение 48 часов.

Таким образом учение французской школы временно было забыто. Взгляды немецких авторов были приняты всеми, и до настоящего времени этот опыт, известный в литературе под именем Darmmykosis—кишечного микоза, является исходным пунктом в учении о патогенезе внутренней формы сибирской язвы. Однако появившиеся недавно работы итальянского гигиениста и патолога Sanarelli показывают, что в вопросе о патогенезе внутренней формы сибирской язвы не все еще достаточно выяснено.

Sanarelli впервые подверг критике тот самый опыт Kosh'a, который является краеугольным камнем всего учения о патогенезе внутренней формы сибирской язвы. Против опытов Kosh'a, Gaffky и Loeffler'a было выставлено то основательное возражение, что бараны, служившие этим исследователям для воспроизведения кишечного микоза, являются жвачными животными, *следовательно, те самые споры, которые должны были непосредственно попасть в кишечник, не соприкасаясь со слизистой рта, при отрыгивании пищи снова попадали в рот, который мог стать местом внедрения инфекции.*

Это весьма убедительное возражение, ставящее под сомнение учение Kosh'a, заставило Sanarelli вновь обратить внимание на этот вопрос и путем целого ряда экспериментов доказать, что кишечник не может служить входными воротами сибиреязвенной инфекции. Первые опыты Sanarelli были направлены к тому, чтобы доказать, что кислый содержимое желудочного сока и щелочная среда кишечника являются препятствием для размножения как вегетативных, так и спорных форм бактерий. Надо отметить, что наблюдения прежних авторов в этом отношении находятся в противоречии с данными, полученными Sanarelli. Так, Behring (1903 г.), вводя сибиреязвенные бактерии в желудок морским свинкам, нашел, что последние в желудке не претерпевают никаких изменений; однако, Uffenheimer на большем материале не мог подтвердить наблюдений Behring'a. Результаты наблюдений других авторов, полученные при кормлении спорами различных животных, напр., свинок (Simoncini, 1896 г.), белых крыс (Коркунов, 1889 г.) и кроликов (Никольский, 1900 г.), также не соответствуют экспериментам Sanarelli, произведенным как *in vivo*, так и *in vitro*.

Sanarelli показал, что желудочный сок убивает бактерии в течение 5—10 минут, а бактерии, посеянные в кишечный сок новорожденных и взрослых кроликов, не размножаются в нем. Если ввести сибиреязвенную кровь в толстую кишку через фистулу в червеобразном отростке, или анальным путем, то животное от этого не страдает. Что касается размножения спор в кишечном соке, то какова-бы ни была его реакция,—щелочная или кислая,—роста не наблюдается. При прибавлении кишечного сока к бульону с последующим засеиванием спор *роста также не обнаруживается*, между тем, как прорастание какого-нибудь другого микроба всегда удается. Из этих опытов вполне выясняется невозможность размножения сибиреязвенных спор в кишечнике, чему также препятствует жизненная конкуренция этого микроба с другими бактериями, населяющими кишечник, главным образом, с кишечной палочкой.

Sanarelli утверждает, что там, где обитает кишечная палочка, нет места для прорастания спор сибирской язвы. Доказательством служат следующие опыты: если одновременно посеять в кишечный сок *b. coli* и сибиреязвенную палочку, то вырастает чистая культура лишь первой; на поверхности старых культур кишечной палочки, с которых был снят бактериальный налет, сибиреязвенная палочка не растет; наоборот, кишечная палочка, посеянная на таких старых сибиреязвенных культурах, дает обильный рост. Это антагонистическое действие кишечной палочки по отношению к сибиреязвенным бактериям можно обнаружить и *in vivo*. Значительные дозы спор, введенные *per os* не только взрослым, но и новорожденным морским свинкам и кроликам, легко перевоспитываются последними.

Следует отметить, что не только кишечная палочка, но и другие микробы, как *b. pyocyaneus*, *b. Friedländeri*, тифозная палочка и микробы гниения, обладают также антагонистическим действием по отношению к сибиреязвенным бактериям. Это было установлено уже прежними авторами, а в новейшее время

(1920 г.) подтверждено наблюдениями Silberschmidt'a и Schoch'a при смешанной инфекции у морских свинок и мышей. Но в кишечнике мы встречаемся еще с другим фактором, также обуславливающим невозможность проростания спор сибирской язвы. Это—наличие углекислого ангидрида, составляющего 90% всех газов кишечника и являющегося, как показали Fraenkel и Skala, ядом как для вегетативных, так и для споровых форм бацилл сибирской язвы. Поэтому Sanarelli приходит к заключению, что гипотеза Koch'a о кишечнике, как месте первичного внедрения бацилл сибирской язвы, потеряла всякое право на существование.

Правда, в некоторых случаях, по словам Sanarelli, удается установить, что молодые, а иногда и взрослые морские свинки и кролики после обильного кормления сибирезавенными спорами все же погибают, но и в этих случаях входных ворот не следует искать в кишечнике. И действительно, часто здесь можно бывает установить специфические для сибирской язвы изменения не в кишечнике, а в верхних отделах пищеварительного тракта, где и удается обнаружить повреждения со стороны слизистой оболочки, служившей, повидимому, местом проникновения бацилл. Sanarelli убивал животных через 45 минут после введения спор *per os*; эти споры были обнаружены им в гортани, слизистой трахеи, а также в паренхиме легких, причем из этих органов были выделены чистые культуры сибирской язвы. На этом основании Sanarelli полагает, что введенные *per os* споры путем дыхания проникли здесь в верхний отдел дыхательного аппарата и достигли легких, которые, по его мнению, и являются входными воротами инфекции.

В литературе по этому поводу, однако, нет единодушного мнения: в то время, как Buchner, Muskatblith, Erpinger и в новейшее время E. Fraenkel на основании экспериментальных и клинических наблюдений приходят к выводу, что легкие могут служить входными воротами для сибирезавенных бацилл, Hildedrandt, Чистович, Граматчиков и Baumgarten считают этот вывод еще неполно доказанным, в виду бактерицидных свойств легочной ткани. Поэтому нужны были проверочные опыты, направленные к тому, чтобы с помощью безукорынной техники получить возможность вводить микробов в легкое, не поранив наружных покровов. Эта важная в техническом отношении проблема была выдвинута в 1921 году, благодаря работам Безредки.

Безредка показал, что кожа является единственным чувствительным органом к сибирской язве; поэтому, если избежать инфекции кожи, то можно безопасно вводить сибирезавенный *virus* животному в брюшину, легкое и в вену. Первые же проверочные наблюдения Balteano действительно установили у кроликов и морских свинок восприимчивость кожи и резистентность других органов, напр., брюшины, сердца и подкожной клетчатки. Чувствительность кожи и у крупных животных (быков и баранов) отметили Valée и Mazucchi.

С особой яркостью важность кожного покрова при заражении сибирской язвой выступает и в исследованиях Plotz'a. Этот автор пользовался специальной техникой, при которой сибирезавенный *virus*, помещенный в коллоидные или стеклянные ампулки, вводился в искусственный карман под кожей. Затем через 2—3 дня, когда кожа зарубцовывалась окончательно, ампулки осторожно раздвигались, и палочки освобождались. Опыты этого рода показали, что сколько-бы *virus* не распространялся в подкожной ткани, животное от этого не страдает.

Теория Безредки нашла свое косвенное подтверждение в кожной вакцинации против сибирской язвы у лабораторных животных,—кроликов, свинок и крыс, какую вакцинацию с успехом проводили Balteano, Plotz, Brogg-Rousseau, Urbain, Hababou-Sala, Katzu, Wollman и другие. Такой же успех иммунизации у крупных животных,—лошадей, мулов и рогатого скота,—отметили Неведов, Tatin и Velu.

Следует впрочем отметить, что некоторые другие исследователи пришли в данном отношении к отрицательным выводам. Так, Gratia, Müller, Uschida, Tada, Sobernheim и Murata установили, что для получения сибирезавенной инфекции нет надобности в первичном заражении со стороны кожи. Надо упомянуть также о работе Combiesko, который показал, что сибирезавенные палочки, помещенные в ампулки, как это имело место в опытах Plotz'a, весьма скоро становятся авирулентными.

К работам с отрицательными результатами нужно отнести, между прочим, и наблюдения некоторых русских авторов, напр., исследования Благовещенского (на кроликах) о роли кожи при сибирезавенной инфекции, опыты Глузмана с иммуниза-

ацией морских свинок Харьковской сибирезавенной вакциной, затем работы Кричевского и Брусина, которым удалось вызвать смертельную сибирезавенную инфекцию у морских свинок. Равным образом и Выгодчикову не удалось сообщить иммунитета кроликам и морским свинкам, иммунизированным при помощи сибирезавенной вакцины или внутрикожной инъекции сибирезавенных палочек.

Из этих работ мы видим, что вопрос о том, является-ли кожа единственным органом, чувствительным к сибирской язве, или существуют также и другие органы, мало резистентные по отношению к этой инфекции, остается пока не вполне решенным. Большое значение для решения этой проблемы имеют исследования, где безукоризненная техника позволяла воспроизвести опыт при условиях полного отсутствия ранения кожных покровов. Sanarelli удалось при помощи специально выработанной им техники вводить в легкое через носовое отверстие эмульсию сибирезавенных спор, причем, если в дозе содержалось около 50 тысяч спор, животное оставалось в живых, двойная же доза (100 тысяч спор) всегда вызывала сибирезавенный сепсис. В первом случае споры становились добычей фагоцитов легких, во втором—фагоцитарные силы оказывались недостаточными, в результате чего некоторые споры размножались и вызывали сибирезавенную инфекцию. Далее Sanarelli показал, что уже через минуту после введения спор в трахею кролика удается обнаружить их в периферической крови. При этом, если доза введенных в легкое спор была ниже летальной, то споры обнаруживались в течение 6 часов в крови, откуда они поступали в другие органы и ткани, где и продолжали оставаться в течение нескольких дней.

Впрочем не исключена возможность, что некоторые споры, внедрившиеся во внутренние органы, при определенных условиях могут освободиться от влияния лейкоцитов, размножиться и служить причиной сепсиса. Опыты Sanarelli показали, что путем введения в паренхимы селезенки различных цитолитических субстанций, ядовитых для лейкоцитов, но индифферентных для спор, действительно можно вызвать сибирезавенную инфекцию. Такими веществами служили у него мышьяк, хинин, молочная кислота, *natrium nucleicum*, *natrium hyposulfurosum*, пептон, кровь, глюкоза, молоко, дистиллированная вода, живые и убитые культуры кишечной палочки. Тот же результат получался и тогда, когда цитолитические вещества вводились не только в селезенку, но и в печень, почки, кишечную стенку, подложную клетчатку или в вену. Также и физические агенты, напр., пребывание кролика при $t^{\circ} 37^{\circ}$, способствуют понижению сопротивляемости клеток, в результате чего споры освобождаются, и наступает инфекция.

Подтверждением высказанного Sanarelli взгляда служат работы Мечникова, которые показали, что полученные любым путем иммунитет у кролика и резистентность кур к сибирской язве покоятся на одном и том же принципе. Оба эти состояния являлись функцией гистиоцитарного клеточного аппарата, т. е. ретикуло-эндотелиальной системы, выполняющей двойную роль: с одной стороны она является местом, где разыгрываются процессы иммунитета, а с другой—убежищем для бактерий, которые при благоприятных условиях могут размножаться внутри клеток. Блокада ретикуло-эндотелиальной системы ведет у иммунного животного к понижению иммунитета, а у резистентного—к ослаблению устойчивости, благодаря чему животное погибает от сибирезавенной септицемии.

Из всего того, что было сказано, а главным образом на основании того, что сибирезавенная палочка не в состоянии размножаться в кишечнике, следует также, что кишечные изменения, наблюдаемые при сибирской язве, суть гэматогенного происхождения, но не энтерогенного, как думали раньше. Из лабораторных животных эти изменения наиболее резко бывают выражены у молодых собак; менее интенсивны они у белых крыс и весьма слабо выражены у морских свинок и кроликов. У последних реакция со стороны кишечника ограничивается лишь гиперемией, хотя иногда у зараженных под кожу свинок находят весьма глубокие изменения в виде гэморрагических и некротических очагов со стороны слизистой оболочки кишечника. Эта картина напоминает т. наз. «спонтанную» сибирезавенную инфекцию, описанную у человека и животных под названием «кишечной пустулы», которая и давала повод многим авторам утверждать, что кишечник является входными воротами для проникновения сибирезавенных палочек в кровь.

Анализ патолого-анатомических изменений, имеющих, главным образом, гэморрагический характер, говорит за гэматогенное происхождение сибирской язвы. Гистологическая картина поражения также указывает, что излюбленный путь палочек—кровеносная система, главным образом мельчайшие капилляры, где

палочки размножаются, вызывая геморрагии и отек прилежащей ткани. Это и является причиной некрозов, более или менее распространенных, сопровождающихся потерей вещества и деструкцией покровного эпителия слизистой. Нередко под микроскопом можно бывает проследить весь путь выступления бацилл из стенок капилляров и проникновение их в периваскулярную клеточную ткань, где они образуют как-бы муфту, сопровождающую весь сосуд. Отсюда они распространяются дальше, образуя иногда очаги.

Таким образом и патолого-анатомическая картина поражения также говорит в пользу взгляда Sanarelli на патогенез внутренней формы сибирской язвы. В конечном итоге результаты его опытов могут быть кратко резюмированы следующим образом: вегетативные формы сибирской язвы не в состоянии бывают преодолеть препятствия со стороны кислого желудочного сока, споры не могут размножаться в кишечнике, из полостей рта и носа они проникают в легкие, а отсюда в ток крови; в фагоцитах споры находятся в латентном состоянии, если количество *virus'a* ниже смертельного, бациллы могут размножаться при воздействии цитолитических веществ и физических агентов, наконец, у зараженных под кожу животных можно обнаружить такие изменения со стороны кишечника, которые вполне напоминают естественную инфекцию.

В конце концов на основании всех приведенных опытов и мнений надо полагать, что патогенез сибирской язвы не может считаться окончательно установленным. Опыты Безредки впервые заставили подвергнуть критике прежнее учение о патогенезе этой болезни, а именно—ее кожной формы, и вопрос этот в настоящее время находится в стадии детального пересмотра; опыты же Sanarelli с внутренней формой сибирской язвы, без сомнения, заставят углубить вопрос о механизме заражения этой болезнью. Хотя опыты эти являются пока единственными, но факты, им полученные, и логические выводы его настолько красноречивы, что, безусловно, побудят многих исследователей к подобным же работам, дабы проверить правильность его взглядов¹⁾.

Л И Т Е Р А Т У Р А.

- 1) Sanarelli. Annali d'igiene, 1926, № 4; Annales d'Inst. Pasteur, 1925, p. 197.—2) R. Koch. Gesammelte Werke, Bd. I, S. 174.—3) Kolle u. Wassermann. Handbuch d. pathog. Mikroorg., Bd. III, 1912.—4) Poppe. Ergebnisse der Hygiene, Bd. V.—5) Besredka. Ann. d'Inst. Past., 1921, p. 421; C. rendus d. la Soc. de Biol., 1923, tome 89.—6) Tada. Centr. f. Bakt., Bd 91, S. 477.—7) E. Fraenkel. Virchow's Archiv, Bd. 254, S. 363.—8) Balteano. Ann. d'Inst. Pasteur, 1922, p. 895.—9) Singer. Zeit. f. Immunitätsforschung, Bd. 45, 1926.—10) Г л у з м а н. Врач. Дело, 1923, № 16/17.—11) В и г о д ч и к о в. Zeitsch. f. Immun., Bd. 42, 1925.—12) Кричевский и Брусин. Труды Микробиологич. Института НКЗ'ва, т. I.

Рефераты.

а) Анатомия и физиология.

451. К анатомии артериальной системы тела человека. На основании изучения артерий тела человека д-р А. П. Геннадиев (доклад в Физиол. секции Об-ва Врачей при Казанском У-те 18/III 1927) приходит к заключению, что артериальная система отдельных областей тела человека строится по типу двух видов артерий: артерий с быстрым расхождением полученной энергии движения крови и артерий, где эта энергия расходуется более постепенно. Артериальное русло путем различного характера ветвления своих стволов (быстрого и постепенного расходования энергии) осуществляет распределение энергии движения крови,

¹⁾ Настоящая статья была уже написана, когда в печати (Centr. f. Bakter., Bd. 102, N. 4/5) появилась работа, вполне подтверждающая взгляды Sanarelli на патогенез сибиреязвенной инфекции.