

Из Бактериологического каб. Каз. госуд. ин-та для усов. врачей (зав. проф. М. П. Тушнов) и из Клиники болезней носа, горла и уха Казан. госуд. ин-та для усов. врачей (зав. проф. В. К. Трутнев).

К вопросу о специфичности и токсичности фильтратов по Безредка.

Прив.-доц. О. А. Германа и ордин. С. С. Шירו.

Как известно, т. наз. антивирус имеет по данным Безредка несколько характерных особенностей: 1) он вызывает специфическую задержку роста тех микробов, которые послужили исходным материалом для приготовления данного фильтрата, 2) специфически иммунизирует без образования в организме антител, 3) он нетоксичен и 4) очень термостабилен, так как не теряет своих свойств даже при кипячении в течение $\frac{1}{2}$ часа или при 120° в течение 20 минут.

Безредка, на основании наблюдений многих врачей, отмечает очень хорошее действие фильтратов на самые разнообразные заболевания. Подтверждают это также Epstein, Gerlach, Lotheisen, Moritsch и Oppolzer, Demel, Canelli, Купряшина и Добрышевская, Клячко и Базилевская, Fränkel, Aschermann и Rosenbaum, Живаго и др. В частности при отитах, о которых у нас будет речь впереди, испробовали действие фильтратов Дайхес, Боржим, Черняк, Корсаков, Forschner, Alexander и др. Так как при этом обычно применяли фильтраты из культур, соответствовавших возбудителям болезни, то из этого заключали о специфичности действия фильтратов. Как правило, не пробовали лечить фильтратами неспецифическими (исключение, повидимому, составляют только 2 сл. Schweinburg'a), как это сделали несколько исследователей при иммунизации, когда наряду со специфическими применяли также неспецифические фильтраты. Правда, Eisler и Lehdorff, а также Demel, Driak и Moritsch применяли неспецифические фильтраты „Histan“ (взвесь) каких-нибудь микробов в соляном растворе, подверженная сначала аутолизу, затем пропущенная через фильтр и нагретая для уничтожения токсинов). Однако это уже совершенно особый фильтрат, имеющий мало общего с фильтратом Безредки.

В своей отиатрической практике мы сделали попытку лечить неспецифическим бульонным фильтратом, нагретым в течение 15 мин. при 120° и приготовленным из культур, выдержанных 11 дней при 37° . Результаты получились не хуже, чем у тех исследователей, которые применяли т. наз. специфические фильтраты.

Как пример, мы можем привести след. случай: у 6-ной, 28 л., хроническое гнойное воспаление левого среднего уха в продолжение нескольких лет. Лечилась она с перерывами до 8. III. 28 г., причем никакого улучшения не наблюдалось. Из гноя была выделена чистая культура стафилококка. 27. III. 28 введен стрептококковый фильтрат на турунде. Через сутки на тампоне оказался гной. Через день применен опять стрептококковый фильтрат; спустя 10 часов наступила такая резкая боль, что пришлось экстренно удалить турунду. Гноя уже однако не было. 2. IV.—опять стрептококковый фильтрат на сутки. Через 2 недели абсолютно никакого гноя в ухе. Заметно рубцевание краев перфорации. Через месяц гноя нет, рубцы у краев перфорации с уменьшением последней. Шума и головокружения нет, головная боль уменьшилась.

Таким образом, при гнойном воспалении среднего уха, не поддававшемся в течение 3-х лет лечению, получился хороший эффект от 3-крат-

ного применения стрептококкового фильтрата, тогда как в гное был обнаружен только стафилококк.

Кроме этого случая, мы лечили неспецифическим фильтратом ряд больных с хроническим гнойным средним отитом, длившимся много лет, причем получили разные результаты. У 5 лиц в выделявшемся из уха гное была обнаружена смешанная культура (стафилококки и др. микробы), тогда как совершенно отсутствовал стрептококк, а вместе с тем фильтрат как раз применялся стрептококковый, в одном же случае приготовленный из *proteus* x 19.

Так, у одного 6-ного с хроническим гнойным воспалением обоих средних ушей (у него же туберкулез легких) гноеотечение продолжалось непрерывно в течение 15 л. из правого и 5 л. из левого уха. Из левого уха после 6 нед. лечения (турунда с фильтратом в ухо каждые 3—4 дня на $\frac{1}{2}$ суток, в промежутки чистка уха) выделение гноя совершенно прекратилось и наступило рубцевание слизистой барабанной полости. Из правого уха гноеотечение еще продолжается, но в очень ничтожном количестве, причем на слизистой барабанной полости тоже началось рубцевание.

У другого 6-ного с хрон. гнойным воспалением обоих ушей гноеотечение было непрерывно в течение 3 лет. Через $1\frac{1}{2}$ мес. лечения фильтратом *proteus* x 19 в левом ухе гноеотечение прекратилось, в правом же выделение гноя значительно уменьшилось, в обоих ухах проявилась наклонность к рубцеванию.

У III-ей 6-ной с хрон. гнойным воспалением правого уха гноеотечение было непрерывно в течение 10 лет. Через месяц после лечения фильтратом гноеотечение совершенно прекратилось. Больная самостоятельно прекратила лечение, через следующие $1\frac{1}{2}$ месяца гноеотечение опять возобновилось.

Еще у 2 6-ных (у одного из них был, кроме того, еще туберкулез костей) после месячного в одном случае и 6-недельного лечения фильтратом в другом случае процесс из хронического перешел в острое состояние. Явного улучшения у них нельзя было отметить, но и у них каждый раз после вставления турунды с фильтратом исчезала тяжесть в голове.

Таким образом ухудшения у I го больного не наблюдалось вовсе, у II, IV и V сначала было обострение, которое по нашему мнению, зависело от токсичности фильтрата, о чем речь еще будет в дальнейшем.

Lutz, применяя т. наз. специфический фильтрат, заметил, что у 2 лиц с циститом, у которых был к тому же туберкулез, процесс значительно ухудшился, вследствие чего этот автор считает наличие туберкулеза противопоказанием при лечении фильтратом. Мы, применяя неспецифический фильтрат, получили при отите у туберкулезных больных в одном случае хороший результат, в другом — некоторое улучшение.

Работа в этом направлении далеко еще не закончена, и об этих больных, у которых мы принуждены были временно прекратить лечение из-за каникулярного времени, а также о новых больных будет сказано в другой работе особо.

Но и теперь уже можно сказать, что неспецифические фильтраты часто дают хороший лечебный эффект. Судя по опытам других исследователей, применявших специфические фильтраты, результаты у них получались также разные и притом приблизительно такие же, как и у нас, а в некоторых случаях даже менее отрадны. Так, Pick на 64 сл. разных заболеваний пришел к выводу, что специфические фильтраты в общем действуют не лучше, чем обыкновенные примочки из Буровской жидкости. Переменные результаты отмечают Forschner, Metzger, Singer и Spitzer и др., а отрицательные получили Heindl, Благовещенский, Березинская, Lutz и др. Наши опыты в общем ясно говорят за то, что фильтраты, оказывающие часто хоро-

шее лечебное действие, все же не обладают строгой специфичностью, так как мы применяли стрептококковый фильтррат или фильтррат из proteus x 19, а в гное находились совершенно другие микробы. Вследствие отсутствия специфичности в фильтрратах, нет поэтому нужды терять время на определение микробов в пораженных очагах, а можно немедленно же приступить к лечению тем или другим фильтрратом, имея таковой постоянно в запасе.

Что касается нетоксичности фильтррата, то, кроме Безредка, на это указывают еще Erstein, Pick, Fränkel, Живаго. Однако известно, что в Ветеринарном ин-те в Вене при интравенозном вливании фильтррата погибли 2 лошади. Далее Kraus и Stenitzer показали давно, что 0,5—3 к. сант. негретого фильтррата, приготовленного из 9-дн. тифозной культуры, убивает кролика в 4—24 часа. Эберт и Сажина, впрыскивая кроликам подкожно в ухо негретый стафилококковый фильтррат, получали у них резкие воспалительные явления. Бунин, не указывая, правда, способа приготовления фильтррата из палочек typhi abd. и paratyphi B., нашел его токсичным для кроликов при интравенозном введении. Lougos и Gaessler утверждают, что стрептококковый фильтррат, приготовленный из бульонной культуры, которая выдерживалась 6—7 дней при 37°, бывал очень токсичным. Если, однако, культура хранилась при 37° дольше этого времени, или держалась при более высокой °, то токсичности не отмечалось. К сожалению, авторы не указывают, долго ли они наблюдали за животными, а между тем длительность срока наблюдения, как мы увидим из наших опытов, имеет при этом решающее значение.

Для решения только что указанного вопроса мы иммунизировали 84 крысы; из них 16 дизентерийной и стафилококковой вакцинами, а 68 крыс дизентерийным и стафилококковым нагретыми при 120° в течение 15 мин. фильтрратами, которые были приготовлены из бульонных культур, выдержанных 11 дней при 37°. Фильтраты по виду ничем не отличались от простого бульона. Крысы были иммунизированы троекратно с промежутками в 5 дней разными способами: подкожно (в 1-й раз по 1 к. см., затем по 1½ к. см. и в 3-й раз по 2 к. сант.); внутрикочно (3 раза каждый раз в 3 разных местах по 0,1 втиранием в кожу каждый раз после скарификации; per os (в 1-й раз по 2 к. сант., во 2-й по 3 к. сант., в 3-й по 4 к. сант., каждый раз вместе с 1 к. сант. желчи для сенсibilизации). Прежде чем заразить крыс, мы наблюдали за ними продолжительное время.

Оказалось при этом, что крысы вначале чувствовали себя как будто бы хорошо. В дальнейшем, однако, из 16 крыс, которым вводилась всего 3 раза вакцина (содержавшая 1 миллиард бактерий в кб. снт.) по 1½, 1½ и 1 к. снт., 3 крысы погибли через 34, 44 и 47 дней (2 от дизентерийной и 1 от стафилококковой вакцины). Из 68 крыс, которым вводились фильтрраты, 9 погибли через 18, 19, 20, 29, 32, 37 (две), 45 и 72 дня после первого введения, причем погибали они как от дизентерийного фильтррата, так и от стафилококкового, независимо от способа введения. В тех случаях, когда мы заражали крыс различными путями стафилококком, дизентерийной или тифозной палочкой, в органах погибших животных мы всегда находили соответствующих микробов, тогда как в указанных опытах посева из внутренних органов были во всех слу-

чаях стерильными. Среди контрольных крыс за это время смертных случаев не наблюдалось вовсе.

Результаты этих опытов не согласуются с тем, что сообщает Ерstein, по данным которого свинки и кролики свободно перенесли введение 10—25 к. см. разных фильтратов, тогда как у нас часть крыс погибла от введения в 3 приема всего per os 9, подкожно $4\frac{1}{2}$, а внутрикожно даже 0,9 к. см. Впрочем, из сообщения Ерstein'a не видно, ни скольким животным был введен фильтрат, ни как долго они оставались под наблюдением. А ведь известно, что число опытных животных имеет большое значение, так как индивидуальная невосприимчивость животных иногда колеблется в очень широких пределах, на что, между прочим, наряду с другими исследователями, один из нас (Герман) уже не раз указывал.

Наш гретый фильтрат оказался далеко небезразличным также и для морских свинок. Так, мы однократно вводили 12 свинкам интраперитонеально или подкожно такой фильтрат (одним дизентерийный, другим стафилококковый) по 10, 15, 20 и 25 к. см., причем часть из этих свинок реагировала значительным, длвшимся целые недели, понижением т° (даже до $35,3^{\circ}$), а некоторые к тому же еще потеряли до $\frac{1}{5}$ своего веса. Сила реакции не вполне соответствовала введенному количеству: так, напр., свинки, которым впрыснули 20—25 к. см. фильтрата, ничем не реагировали на впрыскивание, а в весе как раз потеряли, те, которым впрыснули 10 и в особенности 15 к. см. Принимая во внимание, что взятые нами свинки были все взрослые (молодые свинки обычно сильнее реагируют на всякое вмешательство) и имея также в виду сравнительно небольшое число взятых для опыта свинок, мы все же, основываясь на наших опытах, и по отношению к свинкам не можем сказать, что фильтраты безвредны.

Таким образом приходится думать, что указание Безредка и др. исследователей о полной нетоксичности фильтратов в действительности не подтверждается. Токсичными оказываются не только негретые фильтраты из бульонных культур или выдержанные в течение недели при 37° , но также 11-дневные, пробывшие в автоклаве при 120° 15 минут. От т. наз. антивируса также отпадает, следовательно, приписываемый ему признак нетоксичности.

При применении фильтрата с терапевтической целью некоторые указывали на быстрое болеутоляющее действие (Безредка, Риск, Alexander, Ерstein, Fränkel, Lutz, Корсаков и мн. др.), а иногда на резкое обострение процесса (Lutz, Корсаков), что между прочим замечали и мы. Раз фильтраты токсичны, то можно себе представить, что в зависимости от количества токсина, попадающего непосредственно на разветвление нервов в пораженном участке, и в зависимости от чувствительности к этому токсину тех или других лиц, периферические нервы то угнетаются и, следовательно, боль быстро утихает, то получается раздражение их и наступает временное обострение процесса.

Фильтраты все же, повидимому, менее токсичны, чем соответствующие вакцины, так как первые, применявшиеся нами в количествах вдвое больших, чем вакцины, вызвали все-таки немного меньшую смертность (вакцины—18,8%, фильтраты—13,2%). Впрочем, указанные проценты показывают только ориентировочные цифры, так как материал для более или менее точного выяснения % слишком мал.

Так как у других исследователей обычно не видно, чтобы они у погибших после введения фильтратов опытных животных бактериологически выясняли причину смерти, а также обычно не указано, как долго велось наблюдение, то часто остается неизвестным, сколько животных всего осталось в живых после заражения, а из погибших, сколько погибло от заражения микробами и сколько от самого фильтрата. Поэтому необходимо, чтобы в дальнейшем за зараженными при подобных опытах животными наблюдалось не меньше 3 месяцев (ведь в одном случае крыса у нас погибла через 62 дня после последнего и через 72 после первого введения фильтрата).

Для решения вопроса о том, имеют ли фильтраты специфические или неспецифические иммунизирующие свойства, нами был поставлен ряд опытов. Из 10 крыс, иммунизированных сначала тем или другим путем дизентерийным фильтратом культуры Schiga-Kruse и через 3 месяца зараженных интраперитонеально смертельной дозой суточной культуры той же палочки (доза установлена предварительно на 13 крысах), все животные погибли через 1—7 дней. Из этого следует, что после иммунизации дизентерийным фильтратом крысы не обладали специфическим иммунитетом против дизентерийной палочки.

Далее из 16 крыс, иммунизированных сначала различными путями стафилококковым фильтратом, а потом зараженных через 3 месяца в брюшину смертельной дозой суточной культуры дизентерийной палочки Schiga-Kruse, погибло через 1—13 дней 11 и остались в живых 5. Могло получиться на первый взгляд впечатление, что стафилококковый фильтрат как будто бы лучше защищает от дизентерийной палочки, чем дизентерийный фильтрат. Однако незначительное количество выживших при этом крыс должно скорее быть объяснено тем, что при заражении смертельной дозой культуры всегда может остаться в живых небольшая часть даже совершенно неподготовленных контрольных животных, вследствие сравнительной индивидуальной невосприимчивости, колеблющейся часто в широких пределах. Во всяком случае, специфического иммунизирующего действия в этих опытах мы совершенно не видели, так как неспецифический стафилококковый фильтрат даже как будто бы защитил крыс лучше от дизентерийной палочки, чем дизентерийный фильтрат.

Такие же в общем результаты мы получили и при внутрибрюшинном заражении летальной дозой стафилококка 15 крыс, иммунизированных стафилококковым и 7 крыс дизентерийным фильтратом. И в этих опытах специфический фильтрат не оказал лучшего действия, чем неспецифический дизентерийный.

Что касается образования антител в организме животных после введения фильтратов, то об этом имеются самые разноречивые данные. Так, Kraus указывает на то, что в бульонных фильтратах обнаруживаются преципитиногены и агглютинины. Эберт и Сажина, а также Буин не нашли преципитинов, но обнаружили агглютинины и связывающие комплемент вещества. Бактерицидное действие фильтратов установили Lehndorff и Brumlis, Epstein и Schweinburg, Weichardt же указывает на отсутствие этих свойств в фильтратах; опсонины обнаружили Combiesco и Popesco, а также Rossi, а Chikhanoff—алексины.

В виду разноречивых данных и мы попутно старались выяснить, образуются ли в организме животных агглютинины при трехкратном вве-

дении нагретого при 120° фильтрата. При этом мы заметили, что ни дизентерийный (23 опыта на крысах), ни стафилококковый фильтр (21 крыса), независимо от способа введения, не вызывали образования агглютининов в организме опытных крыс. Испытание агглютининов производилось несколько раз до 72-го дня, причем ни разу не получалось агглютинации даже в слабых разведениях, между тем как при иммунизации крыс дизентерийной или стафилококковой вакциной в те же сроки, но со значительно меньшими дозами, почти во всех случаях получалась агглютинация в разведении 1:59--200 (максимальный титр в некоторых случаях не устанавливался).

В виду того, однако, что Эберт и Сажина установили у кроликов в негретом стафилококковом фильтрате агглютиногенные свойства, мы повторили этот опыт с нашим гретым стафилококковым фильтратом. С этой целью 2 парам кроликов мы вводили 2 дня подряд стафилококковый фильтр (1-ой паре по 1 к. сант. в вену, 2-ой—по 2 к. сант. под кожу). Для контроля аналогичные опыты были произведены на 2 кроликах с заменой фильтрата стафилококковой вакциной (дозы, способы введения и сроки, как и в опытах 1-ого рода). Кровь для испытания агглютинации бралась в различные сроки от 4—40 дней.

На 14, 17, 33 и 40 день мы наблюдали как у кроликов, которым ввели фильтр, так и у тех, которым ввели вакцину, неполную агглютинацию в разведении 1:50—200.

Однако точно такого же типа агглютинацию до такого же разведения, мы наблюдали и в тех случаях, когда эти же сыворотки смешали с культурой дизентерийной палочки Schiga-Kruse, а на 40 день еще и с брюшнотифозной палочкой, вследствие чего агглютинацию эту приходится считать неспецифической. Неспецифичность агглютинации доказана также реакцией насыщения по Castellani.

Эберт и Сажина получили также у 2 кроликов агглютинационный титр в 1:1000 после введения в вену уха по $\frac{1}{2}$ —1 ушку стафилококковой культуры. Когда мы повторили этот опыт на 2 кроликах (1 к. сант. $\frac{1}{10}$ суточной агаровой культуры), то оба кролика погибли через 1 и 2 суток, причем у обоих из внутренних органов была выделена чистая культура стафилококка, почему приходится думать что наша культура была значительно вирулентнее, чем у Эберта и Сажиной. Возможно, что Эберт и Сажина получили положительный результат потому, что они применяли негретый фильтр, а быть может штамм их случайно особенно хорошо агглютинировался (по Klimmer'у и др. стафилококки вообще плохо агглютинируются).

Так как с одной стороны неспецифические фильтраты оказывают такое же хорошее лечебное действие, как и специфические (нагретые не менее, чем негретые), и с другой стороны антитела после введения фильтратов образуются в организме животных, как видно, не всегда, то можно пожалуй, сказать, что не антитела обуславливают лечебный эффект. В виду того, что при попытках выяснить, какая составная часть фильтрата оказывается действующей, мы натолкнулись на разноречивые результаты, необходимо соответствующие опыты еще продолжать в широких размерах.

Выводы: 1) Фильтраты часто дают хороший лечебный эффект, но строго специфическими свойствами при этом не обладают, вследствие чего

можно всегда, не теряя времени на выяснение микрофлоры, немедленно приступить к лечению каким-нибудь из имеющихся в запасе фильтратов.

2) Фильтраты, вопреки утверждению Безредка и др., токсичны, притом не только негретые, но и гретые при 120° и приготовленные из культур, выдержанных 11 дней при 37°.

3) Фильтраты, повидимому, менее токсичны, чем соответствующие вакцины.

4) В виду токсичности фильтратов необходимо при применении их с лечебной целью соблюдать некоторую осторожность, а в опытах с животными учитывать этот фактор.

5) Что касается иммунизирующих свойств фильтратов, то в наших опытах специфические фильтраты действовали несколько не лучше, чем неспецифические.

6) Введение в организм крыс гретых фильтратов (стафилококкового и дизентерийного) не вызывает образования агглютининов, а у кроликов наблюдаются при введении стафилококкового фильтрата только неспецифические агглютинины.

7) Так как неспецифические фильтраты не всегда вызывают образование антител, то, очевидно, что лечебное действие не обуславливается последними ¹⁾.

Из Ленинградской центральной лаборатории б-цы «Память жертв революции».
(Завед. лабор. проф. С. С. Халатов, главврач Г. С. Беленький).

Реакция Манойлова в связи с изогемоагглютинационными свойствами крови.

Д-ра А. И. Шапиро.

Прошло пять лет со времени опубликования „новой химической реакции крови для распознавания пола“ д-ра Манойлова. В течение этого времени как самому автору этой реакции, так и многим другим исследователям удалось установить тот факт, что „при одних и тех же условиях, а именно: одинаковыми реактивами и в одинаковых количествах весь видимый мир, всю природу, живую и мертвую, можно разделить на две части, что одним ключом открываются все три царства природы: мужская и женская половина в мире животных, мужское и женское начало в мире растений, кубы и ромбы в мире минералов...“

Около 80 работ посвящено изучению и углублению реакции Манойлова. Много внимания уделено этой реакции в связи с чисто клиническими вопросами. Установлено отношение этой реакции к ряду болезней с нарушением эндокринной системы. Реакция проверена в клиниках по самым разнообразным отраслям медицины; клиницисты разных специальностей старались не только проверить, но и углубить как методику, так и практику этой реакции. Почти все авторы пытаются подойти к разрешению сущности реакции, однако до сих пор она остается невыясненной. Главное разногласие авторов относится к вопросу о специ-

¹⁾ Обширный литературный указатель по техническим условиям не приводится. Ред.