

И. М. АКОПЯН

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СПОСОБОВ ВЫЯВЛЕНИЯ АЛЛЕРГИИ ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ БЦЖ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

### Сообщение I.

Борьба с туберкулезом всегда являлась одной из первоочередных задач. В последние годы партия и правительство приняли ряд важнейших решений, направленных на резкое снижение в нашей стране заболеваемости туберкулезом в текущей семилетке и ликвидации его, как массового заболевания.

В его профилактике первостепенное значение приобрела противотуберкулезная вакцинация и ревакцинация.

Несмотря на то, что многочисленными исследователями уже доказано, что среди вакцинированного контингента заболеваемость туберкулезом в 6—9 раз меньше, чем у невакцинированного [2], тем не менее вопрос вакцинации вакциной БЦЖ при туберкулезе еще не получил своего окончательного разрешения.

Большой практический интерес представляет вопрос о том, какой именно метод вакцинации БЦЖ является наиболее эффективным с точки зрения получаемого иммунитета и как наиболее точно и полно определить наличие его в организме.

Как у нас, так и за границей, предложены накожный, внутрикожный, подкожный, даже интраназальный методы вакцинации.

В СССР пока принят пероральный метод вакцинации новорожденных и накожный метод ревакцинации.

Как известно, критерием для определения образования и степени противотуберкулезного иммунитета считается поствакцинальная аллергия, которая определяется кожными туберкулиновыми пробами. Многочисленными исследованиями доказано, что при вакцинации БЦЖ поствакцинальная аллергия регистрируется в 40—50%, а у остальных 50—60% наличие иммунитета невозможно определить. Это объясняется тем, что кожные туберкулиновые пробы не дают истинного представления о состоянии противотуберкулезного иммунитета в организме.

Ряд авторов [6, 7] считает, что для полного определения поствакцинальной аллергии необходимо уточнить и усовершенствовать методику применения туберкулина, который пока что считается единственным средством для определения эффективности вакцинации.

Некоторые исследователи даже считают, что туберкулин не совершенное средство для определения аллергии. Кожная чувствительность к туберкулину, как хорошо известно клиницистам, не полностью отражает аллергическую реактивность различных систем больного [7].

Не останавливаясь на многих еще неразрешенных вопросах аллергии и иммунитета при туберкулезе, мы считаем важным еще раз отметить, что после вакцинации БЦЖ действующими в настоящее время методами аллергия выявляется только наполовину. Если это так, то можно ли считать туберкулин специфическим аллергеном при определении поствакцинальной аллергии?

При многих инфекциях (бруцеллез, туляремия, сип, гоноррея, эхинококк), как правило, в большинстве случаев кожа способна выявить иммунобиологические свойства организма. Изменения чувствительности кожи являются следствием лишь введенного в организм специфического антигена. Известно также, что реакция организма может быть аллергического характера только тогда, когда аллерген сенсibiliзирует организм и его повторное введение дает местную, очаговую или общую реакцию. Это, конечно, относится только к тем случаям, когда аллерген бывает строго специфическим.

Как известно, туберкулин является неоднородным. В состав его входят микобактерии двух типов, выделенные при фильтрации, и продукты их жизнедеятельности. Он богат экстрактивными продуктами бульона и глицерина, которые [7] могут вызвать, хотя и в незначительной степени, неспецифические реакции.

Отсюда возникает вопрос, можно ли утверждать, что туберкулин с подобным своим химическим составом может служить специфическим аллергеном для диагностирования заболевания туберкулезом и особенно выявления поствакцинального аллергического состояния.

Может быть, по этой именно причине за последнее время в Советском Союзе нашел свое применение сухой очищенный туберкулин (РРД) М. А. Линниковой, приготовленный Ленинградским институтом вакцин и сывороток. Однако пока что практически применяется Альт-туберкулин.

Известно также, что при заражении организма патогенными микобактериями туберкулеза чувствительность организма бывает более высокой, чем после вакцинации БЦЖ. Следовательно, если туберкулин в первом случае может дать в той или иной степени положительный результат, то после вакцинации, очевидно, он может оказаться непригодным для выявления поствакцинальной аллергии в более широких масштабах.

В Ереване [4], а мы с 1958 г. в Степанаване проводили вакцинацию многих тысяч исследуемых с положительной реакцией Пирке. Вакцинация против туберкулеза Пирке-положительных лиц проводилась с ведома и согласия Ученого медицинского совета Министерства здравоохранения Армянской ССР. В результате у всех появлялась местная аллергическая реакция, по своему характеру более бурная, чем местная реакция от туберкулина. Важно добавить также, что в 1961 г. в Степанаванском районе при вакцинации школьников с отрицательной реакцией после вакцинации в первые дни, спустя 6—7 дней, у 10,3% мы наблюдали местную положительную реакцию, т. е. красноту с инфильтрацией различной интенсивности (местное воспаление), тогда как у этих

же лиц реакция Пирке туберкулином была отрицательной. Спустя 11—13 дней этот процент увеличился до 17. В пользу этого высказываются также Фурестье и Бляк-Белер (А. Е. Рабухин [6]). Они отмечают, что через несколько дней у детей, подростков и взрослых при впрыскивании вакцины БЦЖ в кожу возникает иногда местная гиперэргическая реакция, хотя предварительное введение туберкулина даже в больших дозах не вызывала ответных изменений. Это особенно относится к скрытой форме туберкулезной инфекции. Эти весьма важные факты говорят о том, что вакцина БЦЖ в качестве аллергена для выявления аллергического состояния организма, по-видимому, является более чувствительным средством, чем туберкулин.

С этой целью мы в 1960 г., под руководством проф. А. Б. Алексаняна, произвели свои первые опыты над кроликами (средний живой вес 1200—1300 гр).

Кролику № 1 была введена вакцина внутрикожным методом 0,1 мл (5 мг).

Кролику № 3 была произведена реакция Манту туберкулином в паравертебральной области, справа, с разведением 1:100; 1:1000; 1:10000, а с левой стороны — реакция Пирке Альт-туберкулином и раствором с разведениями 1:10; 1:100; 1:1000; 1:10000.

Кролику № 5 была введена внутрикожно вакцина БЦЖ различной концентрации в трех местах. В правой области позвоночника — 40000000 м. ед. (1 мг), 35000000 м. ед. (0,87 мг), 30000000 м. ед. (0,75 мг), 25000000 м. ед. (0,62 мг); а слева — 20000000 м. ед. (0,5 мг), 15000000 м. ед. (0,37 мг) и 10000000 м. ед. (0,25 мг). С каждой инъекцией вводили 0,1 мл.

Кролику № 4 в области спины была введена вакцина теми же разведениями тремя насечками.

Кролику № 2 внутрикожно вводили вакцину БЦЖ более слабых концентраций—4000000 м. ед. (0,1 мг), 400000 м. ед. (0,01 мг), 40000 м. ед. (0,001 мг), 4000 м. ед. (0,0001 мг) и 400 м. ед. (0,00001 мг). С каждой инъекцией вводили также 0,1 мл.

Результаты поставленных нами опытов после вакцинации выявили некоторые закономерности, заслуживающие внимания. Через два месяца после вакцинации у кролика № 1 на спине тремя насечками были произведены вакциной БЦЖ накожные реакции: слева 40000000, 35000000, 30000000, 25000000 м. ед., а справа—20000000, 15000000 и 10000000 м. ед. разведениями в трех местах. Кролика продержали 15 мин. для всасывания вакцины. За период с 9 по 14 февраля кожных изменений не было обнаружено. 15 февраля на месте введения 40000000 м. ед. появилась яркая краснота без инфильтрата. 16 февраля на всех остальных местах также появилась краснота диаметром 10—6 мм., причем местная реакция была более ярко выражена на месте насечки 40000000 м. ед. и слабо—10000000 м. ед. Эти местные реакции наблюдались в течение 5 дней, а на 6-й день они полностью исчезли (остались только струпы на местах насечек).

Наступившие реактивные изменения по своему характеру и продолжительности весьма характерны для поствакцинальных аллергических реакций.

Через два месяца после вакцинации у кролика № 3 на спине была проведена реакция Манту с разведениями туберкулина 1 : 100, 1 : 1000, 1 : 10000, с одной стороны, а с другой—реакция Пирке Альт-туберкулином и его разведениями 1 : 10, 1 : 100, 1 : 1000, 1 : 10000.

До вакцинации все эти реакции были отрицательными. Через два месяца после вакцинации, на 2-й день опыта, только на месте реакции Манту (1 : 100 разведение) появилась незначительная краснота с маленькой папулой. Все остальные же реакции дали отрицательный результат, в том числе реакция Пирке и реакции с остальными разведениями туберкулина. Краснота от реакции Манту 1 : 100 продержалась 5 дней, а на 6-й день она полностью исчезла.

Если у кролика № 2 до вакцинации была получена незначительная местная реакция на месте введения 4000000 м. ед., то через два месяца после вакцинации местные реакции были зарегистрированы также на местах введения 4000000 м. ед., 400000 м. д., 40000 м. ед. и 4000 м. ед.

Кролику № 5, которому до вакцинации было введено внутривенно с разведением от 40000000—10000000 м. ед.—0,1 мл. вакцины БЦЖ, на всех местах прививки появились бурные местные реакции, поэтому мы не нашли целесообразным после вакцинации повторить эти реакции.

У кролика № 4, который до вакцинации был подвергнут накожным насечкам вакциной БЦЖ разведениями 40000000—10000000 м. ед., эти же реакции были повторены на 2- и 3-й месяцы после вакцинации. Через два месяца были получены те же результаты, что у кролика № 1. Однако через три месяца мы не получили того результата, который был получен у кролика № 1 через два месяца.

Такое явление, возможно, объясняется тем, что четырехкратные прививки изменяют аллергическое состояние организма и вызывают положительную гипоэргию или анергию, связанную с появлением более интенсивного иммунитета организма, что, кстати сказать, подтверждается также многими авторами, которые считают, что положительная гипоэргия или анергия организма является результатом интенсивного иммунитета.

Важно отметить также, что после трех опытов над одними и теми же кроликами (4-кратные прививки вакциной БЦЖ) кожа спины у кроликов заметно изменила цвет (слабо розоватый цвет принял бурый оттенок), стала толще и грубее. Этим следует объяснить, что во время реакции изменение цвета кожи не удалось выявить, а грубость кожи не позволила определить наличие воспалительных явлений от вакцины.

### В ы в о д ы

1. Наши опыты над кроликами показали, что внутривенные введения вакциной БЦЖ с разведениями 40000000, 35000000, 30000000,

25000000, 20000000, 15000000 и 10000000 м. ед. в 0,1 мл. до вакцинации дают выраженные кожные реакции, а накожные насечки этими же разведениями не дают никаких местных реакций.

2. Через два месяца после вакцинации кроликов такими же разведениями накожные насечки на 6—7-й день дают аллергическую реакцию. Следовательно, этим методом с оптимальными разведениями возможно определить поствакцинальную аллергию организма.

3. Из более слабых разведений вакцины (4000000 м. ед., 400000 м. ед., 40000 м. ед., 4000 м. ед., 400 м. ед.), при опытах до вакцинации, местную реакцию дает только разведение 4000000 м. ед., а через два месяца после вакцинации местные реакции получаются также от разведений 400000—4000 м. ед. Следовательно, у вакцинированных кроликов через два месяца аллергическое состояние организма можно определить и внутрикожным методом с оптимальными разведениями вакцины (400000 м. ед.—0,1 мг или 40000 м. ед.—0,01 мг в 0,1 мл).

У кроликов реакция Манту с различными разведениями до вакцинации не вызывает никаких изменений. После же вакцинации разведение 1 : 100 дает слабую местную реакцию. А реакция Пирке как до, так и после вакцинации дает только отрицательный результат.

5. Применение вакцины БЦЖ (внутрикожное введение или накожные насечки) дает более правильные данные, чем реакция Манту или Пирке, что позволяет лучше выявлять аллергические изменения организма.

6. Очевидно, у кроликов через три и более месяцев от применения 5 мг вакцины вырабатывается более интенсивный иммунитет организма, и заметно снижается его аллергическое состояние.

Степанаванский противотуберкулезный  
диспансер

Поступило 29.V 1962 г.

Ի. Մ. ՀԱՎՈՐՅԱՆ

ԷՔՍՊԵՐԻՄԵՆՏՈՒՄ ԲՅԺ ՎԱԿՑԻՆԱՅՈՎ ՎԱԿՑԻՆԱՅԻԱՅԻՑ ՀԵՏՈ  
ԱԼԵՐԳԻԱՅԻ ՀԱՅՏՆԱԲԵՐՄԱՆ ՄԻՋՈՑՆԵՐԻ ՀԱՄԵՄԱՏԱԿԱՆ  
ԳՆԱՀԱՏԱԿԱՆԸ

(Հաղորդում 1-ին)

Ա մ փ ո փ ու մ

Հաստատված է, որ հակատուբերկուլոզային վակցինացիայի ժամանակ հետվակցինացիոն ալերգիան գրանցվում է 40—50 տոկոս մարդկանց մոտ, իսկ մնացած 50—60 տոկոսի մոտ հնարավոր չէ որոշել իմունիտետի առկայությունը: Դա բացատրվում է նրանով, որ Պիրկեի և Մանտուի ուսակցիաները չեն տալիս օրգանիզմի հակատուբերկուլոզային իմունիտետի իսկալան սլատկերը:

Օրգանիզմի ռեակցիան կարող է լինել ալերգիկ բնույթի միայն այն դեպքում, երբ ալերգենը սենսիբիլիզացիայի է ենթարկում օրգանիզմը և նրա կրկնակի ներարկումը տալիս է տեղական, օջախային կամ ընդհանուր ռեակցիա: Այդ, իհարկե, վերաբերվում է այն դեպքերին, երբ ալերգենը լինում է խիստ սպեցիֆիկ:

Կարելի է արդյոք տուբերկուլինը համարել սպեցիֆիկ ալերգին՝ հետվակցինացիոն ալերգիան որոշելու համար: Հարց է առաջանում, ինչու ԲՅԺ վակցինայի կրկնակի ներարկումը չպետք է առաջացնի տեղական ալերգիկ ռեակցիա: Այս նպատակով, ճազարների մոտ կատարված մեր փորձերը (վակցինացիայից 2 ամիս հետո) և ստացված մաշկային ռեակցիաները (ԲՅԺ վակցինայով) իրենց բնույթով և տևողությամբ չափազանց բնորոշ են հետվակցինացիոն ալերգիկ ռեակցիաների համար: Մանտուի ռեակցիան, այդ նույն փորձերի ժամանակ, տվեց տեղական թույլ ռեակցիա, իսկ Պիրկեի ռեակցիան միայն բացասական:

Այսպիսով, մեր նախնական տվյալները ցույց տվեցին, որ օրգանիզմի ալերգիկ դրուժյունը ավելի լրիվ հայտնաբերման համար ԲՅԺ վակցինան ավելի ղգայուն է, քան թե Մանտուի և Պիրկեի ռեակցիաները:

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Акопян И. М. Вакцинация у лиц Пирке-положительных в Степанаванском районе. Труды Ер. мед. института, 1962, в. XII, стр. 201—204
2. Беркос К. П. Спорные вопросы противотуберкулезной вакцинации. Тезисы докладов Центрального института туберкулеза АМН СССР, М., 1955, стр. 22.
3. Драбкина Р. О. и Равич-Щербо В. А. Иммуниет и аллергия при туберкулезе. Руководство по туберкулезу. М., 1959, т. 1, стр. 125—176.
4. Карапетян Г. Г. К противотуберкулезной вакцинации инфицированных взрослых. Проблемы туберкулеза, М., 1961, 3.
5. Помельцев К. В., Сорокина Э. З. Специфическая аллергия и реактивность организма детей, инфицированных туберкулезом. Вопросы профилактики туберкулеза, М., 1958.
6. Рабухин А. Е. Эпидемиология и профилактика туберкулеза. М., 1957.
7. Шмелев Н. В. Вопросы иммунитета в клинике туберкулеза. Тезисы докладов Центрального института туберкулеза АМН СССР. М., 1955, стр. 4.