

Г. Г. КАРАПЕТЯН

ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ПРИ РЕВАКЦИНАЦИИ И СПЕЦИФИЧЕСКОЙ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ

Вакцинация туберкулиноположительного слоя населения является одним из актуальных вопросов противотуберкулезной профилактики. Ввиду отсутствия единогласия в проведении такого важного мероприятия мы задались целью в эксперименте проследить за динамикой хронического туберкулеза при ревакцинации с выяснением некоторых вопросов, относящихся к иммунитету и аллергии при туберкулезе. Перед собой мы ставили два вопроса: 1) влияние ревакцинации на хроническое течение туберкулеза у кроликов, 2) защитное действие ревакцинации, если хронически больное животное подвергается неспецифической и специфической сенсibilизации.

Для первой серии экспериментов брались 3 группы кроликов: в I группе—35, во II—20 и в III—5 кроликов. Последние две группы служили контролем.

Кролики I и II групп были вакцинированы вакциной БЦЖ по 0,1 мг в правую паховую область. Через 25—30 дней у всех кроликов появилась поствакцинальная аллергия (реакция Манту 1 : 10, 1 : 100). Самочувствие и общее состояние животных оставались хорошими. Через 55—60 дней после вакцинации кролики всех групп (60) заражались вирулентной культурной тубмикобактерией (тип bovinus) по 0,5 мг в левую паховую область. Через 30—45 дней после заражения было установлено изменение в аллергической реактивности животных I и II групп (в III группе туберкулиновая проба не была проведена).

Проба показала, что слабо выраженная поствакцинальная аллергическая реакция после заражения несколько усиливается. Так, если кролики до инфицирования на III разведение туберкулина не реагировали (по реакции Манту), то после заражения положительно реагировали на III и IV разведение туберкулина (табл. 1). Общее хорошее самочувствие осталось и после заражения. Даже часть из них медленно продолжала прибавлять в весе. Кролики III группы через 15—25 дней заражения начали есть плохо, прогрессивно терять в весе. На месте введения инфекта появилось плотное образование величиной с лесной орех. В двух случаях оно размягчилось, образуя небольшое изъязвление, которое за 40—45 дней гранулировалось.

У кроликов III группы, зараженных без предварительной вакцинации, туберкулезный процесс через 25—35 дней принял острое течение и к

55—60 дню они пали. При вскрытии во внутренних органах процесс имел генерализованный характер со средним индексом поражения 21.

К моменту их падежа, т. е. через 2 месяца после заражения, кролики I группы (35) были ревакцинированы той же вакциной, в такой же дозе. Кролики II группы служили контролем и не были ревакцинированы.

После второй вакцинации через 45—60 дней наступило существенное изменение в аллергической реактивности животных. Так, если после заражения из 35 кроликов, один раз вакцинированных, на II разведение туберкулина (р. Манту) реагировали 3 (остальные реагировали на III и IV разведения), то после ревакцинации на это же разведение реагировали 9 кроликов (они на III разведение дали отрицательную реакцию). Или же, если после заражения (т. е. до ревакцинации) из 35 кроликов 17 реагировали на IV разведение туберкулина, то после ревакцинации через 45—60 дней на IV разведение реагировали только 4 кролика (табл. 1). Что касается динамического изменения аллергической реакции во второй группе, то здесь имело место обыкновенное появление поствакцинальной аллергии с последующим усилением ее титра после заражения.

Через 2—2,5 мес. после ревакцинации или через 4—4,5 мес. после заражения кролики обеих групп были забиты газовой эмболией. При вскрытии кроликов I группы у 4 левые паховые регионарные лимфоузлы частично или полностью были казеофицированы. У остальных 29 кроликов макроскопически отмечалась гиперплазия лимфоузлов без казеозных фокусов. Во II группе казеоз регионарных лимфоузлов был установлен у 8 из 20 животных (табл. 2).

При макроскопии внутренних органов кроликов I группы у 19 из них было обнаружено по 1—2 очага в легких и в печени. В селезенке единичные очаги были обнаружены у 3 и 5 очагов—у одного кролика. Ни в одном из этих очагов не было обнаружено казеоза. У 5 кроликов паратрахеальные и парапортальные лимфоузлы были слегка гиперплазированы; казеоза в них не было.

Макроскопическая картина внутренних органов в контрольной группе по своей пораженности отличалась от предыдущей. Так, среди них у 7 кроликов из 20 было обнаружено по 1—2 очага в легких, у одного кролика легкие были поражены пятью очагами, один из них содержал казеоз. Печень была поражена у 6 животных 4—6 очагами. У одного кролика, помимо 2 очагов в легких, в селезенке было выявлено 11 очагов, некоторые из них сливного характера. Подсчет показал, что максимальный индекс поражения в ревакцинированной группе составлял 5, минимальный—1, а средний—2,4.

В контрольной группе, где животные после заражения не ревакцинировались, максимальный индекс поражения составлял 8, минимальный—5, а средний—6,6. Разница поражения в первой и во второй группах была более наглядной при гистологическом исследовании.

Чтобы сравнить степень пораженности аналогичных органов животных обеих групп (вакцинированные, инфицированные, ревакцинированные и вакцинированные инфицированные), необходимо было сопоставить

Таблица 1

Динамика аллергической реакции при хроническом течении
туберкулеза у кроликов

№ кроликов	Реакция Манту у вакцинированных инфицированных и ревакцинированных								№ кроликов	Реакция Манту у вакцинированных инфицированных (контрольных)									
	после 1 вакцинации			после инфицирования				после ревакцинации				после вакцинации			после инфицирования				
	1:10	1:100	1:1000	1:10	1:100	1:1000	1:10000	1:10		1:100	1:1000	1:10000	1:10	1:100	1:1000	1:10	1:100	1:100	
4	+	-	-			+	-		+	-			1	+	-			+	-
5	+	+	-			+	-		+	-			2	+	-				+
7	+	-	-				+				+		3	+	+				+
11	+	-	-				+						6	-	-				+
12	+	+	-		+	+	-			+	-		9	+	-				+
14	+	-	-				+		+	-	-		10	+	-				+
17	+	+	-			+	-		+	-	-		13	+	-		+		-
18	+	-	-			+	-			+	-		15	+	-				+
19	+	-	-			+	-		+	-	-		16	+	+				+
20	+	-	-	+			+	+			+		22	+	-				+
23	+	+	-				+		+	-	-		28	+	-				+
25	+	-	-			+	-			+	-		36	+	-				+
26	+	-	-				+		+	-	-		45	+	-				-
27	+	-	-				+		+	-	-		59	+	+				+
42	+	-	-				+			+	-		83	+	-		+		-
44	+	-	-			+	-			+	-		85	+	-				+
47	+	+	-	+	+	-	-	-		+	-		89	+	+				+
55	+	-	-		+	-	-		+	-	-		103	+	-				+
57	+	-	-		+	-	-		+	-	-		106	+	-				+
58	+	-	-		+	-	-			+	-		126	+	-				+
61	+	-	-	+		+	-	+	+	-	+								
63	+	-	-			+	-		+	-	-								
64	+	-	-			+	-		+	-	-								
66	+	-	-			+	-		+	-	-								
68	+	+	-		+	-	-			+	-								
71	+	-	-	+		+	-			+	-								
73	+	-	-			+	-		+	-	-								
76	+	-	-			+	-			+	+								
81	+	-	-			+	-		+	-	-								
86	+	-	-				+			+	-								
91	+	-	-			+	-			+	-								
105	+	+	-				+		+	-	+								
110	+	-	-				+			+	-								
118	+	-	-			+	-		+	-	-								
121	+	-	-			+	-			+	-								

картину максимальный пораженности этих органов. По такому принципу были приготовлены все гистологические препараты, например, препарат одного максимально пораженного участка легкого вакцинированного инфицированного и ревакцинированного кролика, где индекс поражения был самым высоким—5 (все гистологические препараты проконсультированы проф. В. И. Пузик). Здесь были видны расширенные межалвеоллярные перегородки за счет небольшой клеточной пролиферации.

Таблица 2

Анатомическое течение туберкулеза при вакцинации и ревакцинации у кроликов

№ кролика	Вакцинирование, инфицирование, ревакцинирование (I группа)						№ кролика	Вакцинирование и инфицирование (II контрольная группа)							
	патологоанатомические изменения в органах							патологоанатомические изменения в органах							
	лимфоузел		легкие	печень	селезенка	почки		индекс поражения	лимфоузел		легкие	печень	селезенка	почки	индекс поражения
	регионар	другие							регионар	другие					
4	+	—	—	—	—	—	1	1	++	—	+	+	—	5	
5	+	—	—	—	—	—	2	2	+++	+	++	+	—	7	
7	+	+	—	—	—	—	2	3	+++	—	+	+	—	7	
11	+	+	—	—	—	—	1	6	+++	+	+	+	+	7	
12	+	+	+	+	—	—	5	9	+++	—	+	+	—	6	
14	+	—	+	—	+	—	3	10	++	+	—	+	—	6	
17	+	—	+	—	—	—	2	13	++	+	+	+	—	8	
18	+	+	+	—	+	—	4	15	++	—	—	+	—	4	
19	+	+	—	—	—	—	1	16	+++	+	+	+	—	8	
20	+	+	—	—	—	—	3	22	+++	—	+	+	—	7	
23	+	—	—	—	+	—	2	28	++	+	+	+	—	7	
25	+	—	+	—	—	—	3	36	++	+	+	+	—	8	
26	+	+	—	—	—	—	2	45	+++	—	+	+	+	8	
27	+	—	—	—	—	—	1	59	++	—	—	+	—	4	
42	+	—	—	—	—	—	1	83	+++	+	+	+	—	7	
44	+	—	+	+	—	—	3	85	++	—	+	+	—	5	
47	+	—	+	+	+	—	5	89	++	—	—	+	—	6	
55	+	—	—	—	—	—	1	103	+++	+	+	—	+	7	
57	+	—	+	+	—	—	3	106	+++	+	+	+	—	8	
58	+	+	+	+	—	—	5	126	++	+	+	—	—	7	
61	+	+	—	+	—	—	4								
63	+	—	—	—	—	—	1								
64	+	—	—	—	—	—	1								
66	+	—	—	—	+	—	2								
68	+	—	—	—	+	—	3								
71	+	—	—	—	—	—	1								
73	+	—	+	—	—	—	2								
76	+	+	+	+	—	—	4								
81	+	—	—	—	—	—	1								
86	+	+	—	+	—	—	4								
91	+	—	—	—	+	—	2								
105	+	+	—	—	+	—	3								
110	+	—	—	—	—	—	1								
118	+	+	+	—	—	—	3								
121	+	—	—	+	—	—	2								

В печени кролика I группы наблюдали небольшое скопление лимфоидных клеток поблизости *v. centralis* с сохранением нормальной картины органа. Другая картина у кролика из контрольной группы, где туберкулезный бугорок с гигантскими клетками типа Лангганса, инфильтрацией лимфоидных клеток и эпителиоидными клетками. В препарате селезенки кролика I группы в фолликулах имеется инфильтрация лимфоидных и эпителиоидных клеток. Гигантских клеток или следов некроза тканей не имеется.

Селезенка кролика из контрольной группы дает противоположную картину. Здесь имеется обширный казеоз туберкулезной ткани, где видны единичные зернышки обломков ядер клеток.

С целью выяснения влияния ревакцинации на жизнедеятельность тубмикобактерий был произведен посев из внутренних органов кроликов обеих групп. Для посева брались лимфоузлы, легкие, печень, селезенка. При этом выяснилось, что имеется заметная задержка роста тубмикобактерий в посевах, сделанных из органов животных вакцинированных, инфицированных и ревакцинированных по сравнению с посевами, сделанными из органов животных контрольной группы. Так, если из 300 посевов (20 животных) 1 группы за 3 недели в 31 пробирке выросли единичные колонии, то из 200 посевов (10 животных контрольной группы) за тот же период единичные колонии выросли в 28 пробирках. Или если за 3 недели из 300 посевов первой группы в 19 случаях имелось до 10 колоний в пробирке, то за тот же период из 200 посевов контрольной группы такое же количество колоний выросло в 20 пробирках (табл. 3). Аналогичное соотношение в росте колоний имеется в посевах обеих групп за 1,5 месяца. Таким образом результат посевов дает основание считать вакцинацию БЦЖ фактором, косвенно действующим тормозящим образом на способность роста тубмикобактерий.

Т а б л и ц а 3

Высеваемость туберкулезных микобактерий из внутренних органов

Из органов подопытных кроликов (20 животных, 300 посевов)			Из органов контрольных (10 животных, 200 посевов)	
Количество колоний	Количество пробирок с ростом		Количество пробирок с ростом	
	за 3 недели	за 1½ ме- сяца	за 3 недели	за 1½ месяца
Единичные	31	26	28	18
До 10	19	42	20	31
До 20	8	21	6	19
Обильные	2	6	2	5

Вторая часть нашего эксперимента имела цель выяснить действие аллергенов на вакцинированный и ревакцинированный организм. Это было необходимо по той причине, что в повседневной жизни вакцинированный человек может подвергаться воздействию различных сенсibiliзирующих факторов специфической и неспецифической природы.

Опыт был поставлен в 4 группах—у 52 кроликов.

I группа: 25 животных вакцинировались, как это было сделано в первой серии, и через 1,5 месяца после вакцинации сенсibiliзировались трехкратным внутривенным введением лошадиной сыворотки по 2; 1,5; 1 мг с промежутками в 2 дня.

Через 13—15 дней, когда «созрело» сенсibiliзированное состояние, животные инфицировались вирулентной культурой тубмикобактерий (0,5 мг). Спустя месяц после инфицирования, они ревакцинировались подкожным введением 0,1 мг БЦЖ. Через 2 мес. после вторичной вакцинации они были убиты газовой эмболией.

II группа: 12 животных вакцинировались, как и предыдущая группа, и также через 1½ месяца после вакцинации тем же методом сенсibilизировались лошадиной сывороткой; через 13—15 дней заражались тем же вирулентным штаммом (0,5 мг). Через 1½—2 месяца они забивались.

III группа: 12 кроликов вакцинировались, как и предыдущие группы. Через 1½ месяца после вакцинации сенсibilизировались теплом убитой культуры тубмикобактерий.

Метод сенсibilизации был таков: первый раз под кожу вводились 2 и через 10 дней 1 мг убитой культуры. Спустя 13—15 дней они заражались той же культурой и через 20—30 дней ревакцинировались.

IV группа: 3 кролика без предварительной иммунизации и сенсibilизации с целью проверки вирулентности культуры инфицировались 0,5 мг тубмикобактерий.

Течение туберкулезного процесса было различно в различных группах. Так, в первой группе, спустя 10—20 дней после заражения, животные несколько потеряли активность; стали есть неохотно и начали терять в весе. После ревакцинации через 15—25 дней падение веса приостановилось и через 30—35 дней 9 кроликов (из 25) начали прибавлять в весе. К концу второго месяца в этой группе прибавление веса было у 12 кроликов (по 50—175 граммов).

Иное течение туберкулезного процесса было во II и III группах. В этих группах, как и в первой, кролики после заражения через 10—20 дней также начали терять в весе. В отличие от первой группы исхудание этих животных продолжало нарастать, особенно после специфической сенсibilизации. К концу 1,5 месяцев, т. е. перед убоем, все животные чахли, потеряв в весе по 100—250 г.

Явное отличие клинического течения туберкулезного процесса в различных группах нашло анатомическое подтверждение при их вскрытии и в посевах из внутренних органов. Так, средний индекс поражения в первой группе составил 3,5, во второй группе он поднялся до 10 с умеренным ростом тубмикобактерий в посевах. В третьей группе животные после вакцинации сенсibilизировались убитой культурой, но не ревакцинировались, процесс также принял почти острое течение, у них индекс поражения достиг 14.

При сопоставлении этих данных с данными опытов первой половины выясняется, что индекс поражения в группе вакцинированных, сенсibilизированных, зараженных и ревакцинированных (3,5) меньше индекса поражения в группе животных, вакцинированных и инфицированных без последующей ревакцинации (6,6) (табл. 2). Это указывает на возникновение благоприятного реактивного состояния у животных, больных туберкулезом, при ревакцинации, если даже они подвергались сенсibilизации.

Высеваемость туберкулезных микобактерий в группах животных второй серии опыта была такова: из внутренних органов 1 группы (15 животных) было сделано 150 посевов, из органов 7 животных II группы—105 посевов и столько же посевов в III группе (7 животных).

За 3 недели из посевов I группы в 17 пробирках (11,5%) наблюдался рост единичных колоний; за 1,5 месяца такой рост был установлен в 15 пробирках (10%). Соответственно за те же периоды во второй группе имелся рост в 11 пробирках (10,4%) и в 14 пробирках (13,3%).

Обильный рост в I группе за 3 недели был в 3 пробирках (2%), за 1,5 месяца—в 11 пробирках (7,3%). Во II группе за те же периоды подобный рост соответственно был в 6 пробирках (6%) и в 9 пробирках (8,5%). Примерно такой же рост был в III группе.

Из анализа данных трех групп можно прийти к следующим заключениям.

Иммунологическая реактивность, вызванная однократной вакцинацией, подрывается неспецифической сенсibilизацией. Такой подрыв иммунологической реактивности имеет место даже в тех случаях, когда животное вакцинировано 2 раза, но сенсibilизировано специфическим сенсibilизатором, в данном случае убитой культурой тубмикобактерии.

Теоретическое толкование этого факта сводится к тому, что фактор сенсibilизации лошадиной сывороткой и убитой культурой тубмикобактерий воспроизводит подобие анафилактического переустройства организма, которое вызывает феномен подавляющих физиологических защитных механизмов—выработанный поствакцинальный иммунитет.

Как известно, при воспроизведении анафилактического состояния в крови животного образуются антитела субстрата, чем и объясняется пассивная передача анафилаксии от одного животного к другому.

По всей вероятности, эти гуморальные субстраты являются факторами, угнетающими не только иммунное состояние, но, и иммуногенез, вызванный вакцинацией БЦЖ.

Помимо этого, следует полагать, что имеет место также отрицательное влияние нервного компонента, который при анафилактической сенсibilизации имеет патологическую реактивную настроенность. Это все более сильно выражено при сенсibilизации специфическим сенсibilизатором.

Другое соотношение иммунологической реактивности имеется, если животное после сенсibilизации лошадиной сывороткой получило ревакцинацию. В этом случае отрицательно действующие факторы, вызванные неспецифической сенсibilизацией, подавляются иммунологической реактивностью, и иммуногенез приобретает доминирующее положение.

В ы в о д ы

1. Вакцинированные с последующим заражением кролики реагируют на III и IV разведения туберкулина. После ревакцинации наступает смягчение аллергической реакции животных.

2. Ревакцинация после инфицирования повышает резистентность животных к туберкулезу. Вследствие этого туберкулезный процесс, про-

текающий хронически у вакцинированных кроликов, не обостряется при ревакцинации.

3. Хроническое течение туберкулеза у кроликов, вакцинированных только один раз, обостряется после сенсibilизации лошадиной сывороткой. Такая сенсibilизация не подрывает поствакцинальный иммунитет у животных, если они вакцинированы вторично (ревакцинация).

4. Сенсibilизация убитой культурой туберкулезной микобактерии вызывает ослабление резистентности к туберкулезу с последующим обострением туберкулезного процесса, если произведена даже ревакцинация.

5. Эти данные и данные клинических материалов ряда авторов дают некоторые теоретические основания к пересмотру нашего отношения к вакцинации туберкулиноположительного слоя населения.

Армянский противотуберкулезный
диспансер

Поступило 8.VI 1962 г.

Գ. Գ. ԿԱՐԱՊԵՏՅԱՆ

ԷՔՍՊԵՐԻՄԵՆՏԱԼ ՏՈՒԲԵՐԿՈՒԼՅՈՋԻ ԸՆԹԱՑՔԸ ՌԵՎԱԿՑԻՆԱՑԻԱՅԻ ԵՎ ՍԵՆՍԻԲԻԼԻԶԱՑԻԱՅԻ ԴԵՊԵՆԴԵՆՏ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Վարակվածների հակատուբերկուլյոզային վակցինացիան խոշոր նշանակություն ունեցող պրոֆիլակտիկ հարց է, քանի որ մեծահասակների մոտ վարակվածությունը կազմում է 90 և ավելի բարձր տոկոս, իսկ երկրորդային տուբերկուլյոզը մեծ մասամբ զարգանում է այդպիսիների մոտ: Այս նկատառումով արվեց հետևյալ էքսպերիմենտը-55 ճագար ենթարկվեցին վակցինացիայի բցժ-ի միջոցով (0,1 մգ), մեկ ու կես ամիս հետո վարակվեցին տուբերկուլյոզի վիրուսներով: Կենդանիների մոտ առաջացավ խրոնիկ ընթացող տուբերկուլյոզ: Սրանից մեկ-մեկ ու կես ամիս անց 35 ճագար (առաջին խումբ) ենթարկվեցին ռեվակցինացիայի, 20 ճագար (երկրորդ խումբ) թողվեցին որպես կոնտրոլ և չստացան ռեվակցինացիա: 5 ճագար (երրորդ խումբ) վարակվեցին առանց որևէ վակցինացիայի, որպեսզի ստուգվի տուբ. բացիլների վիրուսնությունը:

Ռեվակցինացիայից 2—2,5 ամիս հետո սպանվեցին բոլոր ճագարները—60: Հետազոտությունը ցույց տվեց, որ առաջին խմբի ճագարների մոտ տուբերկուլյոզային փոփոխությունները աննշան են և միջին վնասվածության ինդեքսը չի անցում 2,4-ից: Երկրորդ խմբի կենդանիների մոտ այն հասնում է 6,6-ի: Երրորդ խմբի ճագարները ունեին միլյար տուբերկուլյոզ, վնասվածության ինդեքսը հասնում էր 21-ի:

Այնուհետև, պարզելու համար, թե ինչ ազդեցություն կարող են ունենալ սպեցիֆիկ և ոչ սպեցիֆիկ սենսիբիլիզատորները բցժ-ի առաջացրած իմմունիտետի վրա, կատարված է հետևյալ ուսումնասիրությունը՝ 25 ճագար (առա-

ջին խումբ) նույն կերպ վակցինացվեցին և մեկ ու կես ամիս անց սենսիբիլիզացվեցին ձիու շիճուկով: 13—15 օր հետո վարակվեցին նույն վիրուսենաշտամով և մեկ ամիս անց ռեվակցինացվեցին: 12 ճագարներ նույն կերպ վակցինացվեցին, սենսիբիլիզացվեցին և վարակվեցին առանց ռեվակցինացիայի: Երրորդ խումբը նույնպես 12 ճագար վակցինացնելուց մեկ ու կես ամիս հետո սենսիբիլիզացվեցին բարձր ջերմության միջոցով սպանված տուր. միկոբակտերիաներով 13—15 օրից հետո վարակվեցին և 20—30 օրից հետո ռեվակցինացվեցին: Հետագա պատանատոմիկ հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ առաջին խմբի վնասվածության ինդեքսը չի անցնում 3,5-ից, երկրորդ խմբինը՝ 10, երրորդինը՝ 14: Պարզվեց, որ ռեվակցինացվածների մոտ իմունիտետը չի կորչում ոչ սպեցիֆիկ սենսիբիլիզացիայի դեպքում:

Ռեվակցինացիայի չենթարկվածների մոտ ոչ սպեցիֆիկ սենսիբիլիզացիան ձախողում է բցժ-ի առաջացրած իմունիտետային վիճակը: Իսկ եթե սենսիբիլիզացիան առաջացնում են սպեցիֆիկ ազենտով (տվյալ դեպքում սպանված տուր. միկոբակտերիաներով), այդ ժամանակ ռեվակցինացիան չի պահպանում իմունիտետը: