

Э. Н. ЧОБАНЯН, С. А. МУШЕГЯН, В. И. ОГАНЕСЯН,
Н. Р. ДАВИДЯН, В. А. МКРТЧЯН

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА БЦЖ-ТЕРАПИИ В КЛИНИКЕ ОЖГОВОЙ БОЛЕЗНИ

Дается иммунологическая оценка нового способа лечения больных с термическими ожогами. Показано, что при II—III АВ степени ожога в зависимости от площади поражения формируется приобретенный ожоговый иммунодефицит, который, по мнению авторов, является неблагоприятным прогностическим признаком. Введение вакцины БЦЖ быстро восстанавливает функцию системы иммунитета, улучшая исход термической травмы.

Всестороннее изучение концепции иммунологического надзора, закономерностей генетического контроля иммунного ответа и формирование учения о Т и В системах иммунитета, по мнению Р. В. Петрова [4], позволило впервые в истории медицины разработать методы оценки иммунной системы человеческого организма и способы их коррекции при различных патологических состояниях.

Широкое распространение аллергических и аутоиммунных заболеваний, первичных и приобретенных иммунодефицитов, а также хронически протекающих инфекций диктует необходимость разработки эффективных мер для фенотипической коррекции нарушенной функции иммунной системы.

Регуляция иммуногенеза приобретает особо важное значение не только в клинике внутренних болезней и педиатрии, но и при заболеваниях хирургического профиля. Повышение иммунобиологической реактивности с учетом возрастной принадлежности больных в пред- и послеоперационный периоды может существенным образом влиять на исход заболевания и оперативного вмешательства, ибо этим путем можно достичь снижения инфекционных осложнений и стимуляции регенераторных возможностей тканей. Помимо этого, иммуностимуляция в хирургии и травматологии имеет и другую особенность, а именно—ускорением регенераторных процессов можно достичь ранней реабилитации больных.

Мы задались целью изучить некоторые закономерности формирования антимикробной и антитканевой гипергии и гиперергии при термической травме в условиях клиники. Кроме этого, мы старались вывести больных из состояния гипергии путем стимуляции функции клеток лимфоидного аппарата и ретикуло-эндотелиальной системы при мощностях экзогенного иммуностимулятора—вакцины БЦЖ. С этой

целью БЦЖ-вакцинацию проводили сразу после поступления больных в стационар. Однако, если поступившие больные были в состоянии тяжелого ожогового шока, БЦЖ вводили после выведения их из этого состояния.

Наш выбор пал на вакцину БЦЖ, поскольку именно с ее помощью удалось повысить иммунологическую реактивность макроорганизма при ряде заболеваний человека и экспериментальных животных, у которых пониженная функция иммунокомпетентной системы играла решающую роль в патогенезе болезни [1, 6, 7, 9—12, 14—18].

При клиническом испытании вакцины БЦЖ мы допускали возможность возникновения ряда поствакцинальных осложнений (повышение температуры тела, активация аллергических процессов), однако не придавали этому особого значения по следующим причинам. Во-первых, туберкулезный процесс исключался при помощи тестов индикации клеточного иммунитета *in vitro* и опросом больных (или же их близких родственников). Во-вторых, возникновение воспалительного процесса и повышение температуры тела нами не рассматривались как осложнение. Наоборот, в этом мы видели возможность эндогенной стимуляции синтеза неспецифических факторов иммунной регуляции [2, 3, 5, 8, 13].

Обследовано 20 практически здоровых лиц (I группа) и 45 больных с термическими ожогами, из коих 25 обожженных, получивших обычное лечение, составляли II группу, 20 больным III группы в отличие от больных II группы вводили внутривакцино вакцину БЦЖ (0,1—0,2 мг сухой вакцины в 2—4 точках в пределах неповрежденных тканей).

Больные находились в период с 1975 по 1976 г. на стационарном лечении в республиканском ожоговом центре (на базе 6-й городской больницы).

Для определения иммунологического статуса больных термическими ожогами, а также оценки эффективности вакцинальной терапии применялись следующие методы исследования: реакция бластотрансформации лимфоцитов периферической крови (РБТ), торможения миграции (РТМЛ) и агрегации лейкоцитов (РА) или макрофагов, аллергического лейкоцитолита (РАЛ), показатели незавершенного и завершенного фагоцитоза, титра АСЛ-О сыворотки крови. В качестве антигенов использовали микробные аллергены и тканевые экстракты (стрептококковый, стафилококковый аллергены, туберкулин, экстракт нормальной и обожженной кожи).

Результаты исследований по РТМЛ показали, что у практически здоровых лиц индекс миграции (ИМ) в основном равняется единице независимо от наличия или отсутствия в культуральной среде какого-нибудь антигена. Наблюдаемое торможение миграционной способности лейкоцитов в двух случаях (в присутствии стрептококкового и стафилококкового аллергенов), по-видимому, можно объяснить наличием латентного очага инфекции.

Данные теста ингибирования миграции лейкоцитов

Группы обследован- ных	Количество исследований	При поступлении											
		стрептококковый аллерген			ожоговый антиген		стафилококковый аллерген		туберкулин				
		число положи- тельных результатов	ИМ	Р	число положи- тельных результатов	ИМ	Р	число положи- тельных результатов	ИМ	Р	число положи- тельных результатов	ИМ	Р
Практиче- ски здоро- вые	15	1		>0,05	0		>0,05	1		>0,05	0		>0,05
С термиче- ской трав- мой и вак- циной БЦЖ	20	1			0	>0,8		2	<0,5		0	>0,8	
С термиче- ской трав- мой II—III АВ ст.	25	2	<0,5	>0,05	0	>0,8	>0,05	1	<0,5	>0,05	0	>0,8	>0,05

Из данных, представленных в табл. 1 видно, что в ранний период термической травмы результаты исследований по указанному тесту в преобладающем большинстве случаев также оказываются отрицательными (ИМ $> 0,8$). В силу этого между данными трех групп обследованных не обнаруживается статистически достоверной разницы. В противоположность этому введение вакцины БЦЖ существенным образом меняет характер ответной реакции лимфоцитов. В результате у этой группы обследованных вдвое увеличивается частота положительных реакций под влиянием употребляемых антигенов, что особенно заметно при использовании ожогового антигена и туберкулина ($P < 0,01$ и $P < 0,05$ соответственно антигенам). Так, например, если из 180 реакций при поступлении обожженных лишь в шести случаях ИМ был меньше 0,5, то при выписке этих же больных число положительных ответов доходило до 58. При этом в группе больных, получивших БЦЖ, ингибирование миграции отмечалось в 41 случае.

Результаты реакции агрегации макрофагов *in vitro* показали, что трансформированные в макрофаги клетки периферической крови практически здоровых лиц редко агрегировались под влиянием различных антигенов (табл. 2). Почти такое же явление отмечалось у обожженных при постановке реакции в первые дни после ожога. По этой причине биометрической обработкой полученных данных не удалось выя-

Таблица 1

под влиянием различных антигенов

П р и в ы п и с к е

стрептококковый аллерген			ожоговый антиген			стафилококковый аллерген			туберкулин		
число положительных результатов	ИМ	Р	число положительных результатов	ИМ	Р	число положительных результатов	ИМ	Р	число положительных результатов	ИМ	Р
1		<0,01	0		<0,01			<0,01			<0,05
8	<0,5		18	<0,5		10	<0,5		5	<0,5	
5	<0,5	>0,05	6	<0,5	<0,01	6	<0,5	>0,05	0	<0,5	<0,05

вить статистически значимой разницы между числом отрицательных реакций под влиянием употребляемых антигенов ($P > 0,05$). Однако в последующем число отрицательных ответов резко сократилось, особенно при использовании ожогового и стафилококкового антигенов, что статистически достоверно ($P < 0,01$) по сравнению с аналогичными данными практически здоровых лиц. У больных, получивших БЦЖ, отмечался положительный ответ под влиянием туберкулина, свидетельствующий о приобретении туберкулиновой повышенной чувствительности ($P < 0,01$).

Сравнительная оценка иммунологической ответной реакции при поступлении и перед выпиской больных с ожогами, леченных вакциной БЦЖ, показала, что спустя 15—25 дней после термической травмы уменьшается число отрицательных реакций в отношении всех антигенов ($P < 0,01$). Это свидетельствует о повышенной функциональной активности клеток иммунокомпетентной системы при иммунизации тимус-зависимым антигеном.

Исследование лимфоцитов периферической крови 65 больных (260 анализов) по реакции бласттрансформации лимфоцитов показало, что трансформирующая способность лимфоцитов при ожогах в основном понижена (независимо от применяемого антигена) и по многим пока-

Таблица 2

Агрегационная способность макрофагов под влиянием различных антигенов при термических ожогах

Группы обследованных		Количество исследованных	При поступлении								Количество исследованных	При выписке															
			стрептокок- ковый ал- лерген			ожоговый антиген			стафилокок- ковый ал- лерген			туберкулин			стрептокок- ковый ал- лерген			ожоговый антиген			стафилокок- ковый ал- лерген			туберкулин			
			-	+	++	-	+	++	-	+		++	-	+	++	-	+	++	-	+	++	-	+	++	-	+	++
С ожогом II—III АВ ст.		20	16	4	—	18	1	1	14	4	2	19	1	—	20	14	1	2	10	4	6	12	6	2	19	1	—
Получившие терапию с БЦЖ		20	17	3	—	19	1	—	18	2	—	19	1	—	20	8	10	2	2	10	8	6	10	4	12	6	2
Практически здоровые		20	19	1	—	20	—	—	18	2	—	19	1	—													
Р	P ₁		>0,05			>0,05			>0,05			>0,05				>0,05			<0,01			<0,01			>0,05		
	P ₂		>0,05			>0,05			>0,05			>0,05				>0,05			<0,01			<0,01			<0,01		
	P ₃		<0,01			<0,01			<0,01			<0,01															

Примечание. P₁ — между показателями практически здоровых лиц и больных с ожогами II—III АВ ст.;

P₂ — между показателями практически здоровых лиц и больных, леченных БЦЖ;

P₃ — между аналогичными данными отрицательных результатов при поступлении и выписке больных, леченных вакциной БЦЖ.

Ст. достоверность проведена между числами отрицательных результатов.

Таблица 3

Данные о бласттрансформирующей способности лимфоцитов под влиянием различных антигенов

Группа обследованных	Количество исследован- ных	При поступлении				Количество исследованных	При выписке			
		стрептокок- ковый ал- лерген	стафилокок- ковый ал- лерген	туберкулин	ожоговый антиген		стрептокок- ковый ал- лерген	стафилокок- ковый ал- лерген	туберкулин	ожоговый антиген
Практически здоровые	15	$0,35 \pm 0,05$	$0,90 \pm 0,02$	$1,10 \pm 0,10$	$0,18 \pm 0,01$					
С ожогом II—III АВ ст.	25	$0,20 \pm 0,01$	$0,30 \pm 0,03$	$0,40 \pm 0,02$	$0,20 \pm 0,05$	25	$1,10 \pm 0,12$	$1,14 \pm 0,21$	$0,50 \pm 0,02$	$1,81 \pm 0,43$
Получившие терапию с БЦЖ Р	20	$0,30 \pm 0,05$	$0,28 \pm 0,01$	$0,60 \pm 0,02$	$0,20 \pm 0,02$	20	$2,10 \pm 0,22$	$5,11 \pm 1,11$	$8,64 \pm 1,20$	$9,62 \pm 1,40$
		$P_{1-5} < 0,01$	$P_{2-6} < 0,01$	$P_{3-7} > 0,05$	$P_{4-8} < 0,01$		$P_{1-9} < 0,01$	$P_{2-10} < 0,01$	$P_{3-11} < 0,01$	$P_{4-12} < 0,01$
		$P_{5-9} < 0,01$	$P_{6-10} < 0,01$	$P_{7-11} < 0,01$	$P_{8-12} < 0,01$					

Таблица 4

Данные теста аллергической аalterации нейтрофилов

Группа обследованных	Количество исследованных	При поступлении				Количество исследованных	При выписке			
		стрептокок- ковый ал- лерген	стафилокок- ковый ал- лерген	туберкулин	ожоговый антиген		стрептокок- ковый ал- лерген	стафилокок- ковый ал- лерген	туберкулин	ожоговый аллерген
Практически здоровые	15	$3,14 \pm 0,80$	$2,16 \pm 0,40$	$1,10 \pm 0,50$	$0,80 \pm 0,05$					
С ожогом II—III АВ ст.	25	$2,61 \pm 0,81$	$3,21 \pm 0,51$	$2,14 \pm 0,48$	$4,80 \pm 1,31$	25	$6,18 \pm 0,50$	$8,40 \pm 1,16$	$1,56 \pm 0,61$	$8,10 \pm 1,31$
Получившие терапию с БЦЖ Р*	20	$1,81 \pm 0,50$	$2,14 \pm 0,61$	$1,91 \pm 0,57$	$16,81 \pm 1,10$	20	$9,81 \pm 1,2$	$13,36 \pm 1,0$	$1,40 \pm 0,36$	$18,14 \pm 2,16$
		$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$< 0,01$		$> 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,01$

* Между II и III группами больных

зателям статистически достоверно не отличается от таковых у практически здоровых лиц.

Однако при лечении и выздоровлении больных лимфоциты приобретают способность реагировать на антигены (табл. 3). Из табл. 3 видно, что в группе больных с ожогами II—III АВ степени стрептококковый, стафилококковый и ожоговый антигены индуцируют blastогенный ответ в поздней стадии нахождения в стационаре, статистически достоверно отличающийся от показателей, полученных под влиянием тех же антигенов при поступлении больных. Аналогичная картина наблюдается и в группе больных, леченных вакциной БЦЖ. Однако здесь в отличие от предыдущей группы обследованных туберкулин вызывал статистически достоверное превышение процента blast-клеток (перед выпиской больных).

Особый интерес, на наш взгляд, представляет сопоставление показателей двух групп обожженных при выписке из стационара. По всем параметрам выявлено статистически достоверное превышение процента blastоцитов в группе больных, получавших вакцину БЦЖ ($P < 0,01$).

Таким образом, анализ результатов реакций по индикации клеточного иммунитета *in vitro* показывает, что под влиянием неспецифического иммуностимулятора увеличивается реактогенная способность лимфоцитов—основных клеточных элементов иммунной системы, в силу чего у этих больных клинические признаки выздоровления обнаруживаются в более ранние периоды болезни (раннее отторжение струпа, появление пышной грануляционной ткани, отсутствие или уменьшение инфекционных осложнений и др.).

Нас интересовало также формирование ускоренного типа аллергии к микробным и тканевым антигенам.

Из табл. 4 видно, что в начальной стадии термической травмы под действием бактериальных аллергенов процент поврежденных нейтрофилов находится в пределах допустимых величин (норма до 10%).

Таблица 5

Динамика изменений титра АСЛ-О у больных с термическими ожогами

Группа обследованных	Число исследованных	При поступлении	При выписке
Практически здоровые	20	168,0 $\pm$ 26,0	
С ожогом II—III АВ ст.	25	2 164,1 $\pm$ 18,3	4 333,1 $\pm$ 26,8
Получившие терапию с БЦЖ	20	3 172,3 $\pm$ 28,4	5 559,4 $\pm$ 27,1
P		P ₁₋₄ < 0,01 P ₁₋₅ < 0,01 P ₂₋₃ > 0,05	P ₂₋₄ < 0,01 P ₃₋₅ < 0,01

Таблица 6

Сдвиги показателей фагоцитоза у обожженных

Группа обследованных	Количество исследованных	При поступлении в клинику				Количество исследованных	Через 10—12 дней после ожога				
		незавершенный фагоцитоз		завершенный фагоцитоз			незавершенный фагоцитоз		завершенный фагоцитоз		
		ФА	ФИ	ФА	ФИ		ФА	ФИ	ФА	ФИ	
Практически здоровые	20	56,41±0,8	7,60±0,30	50,10±1,10	4,21±0,50						
С ожогом II—III АВ ст.	25	38,10±2,40	4,8 ±0,50	24,16±2,18	3,90±0,61	25	56,10±2,8	4,10±1,01	44,16±2,18	3,81±0,50	
Получившие терапию с БЦЖ	20	37,21±3,14	5,14±0,51	26,81±1,96	3,18±1,0	20	61,2 ±3,81	6,91±1,11	54,92±2,61	4,01±1,10	
Р*		P ₁ >0,05	P ₂ >0,05	P ₃ >0,05	P ₄ >0,05		P ₅ >0,05	P ₆ >0,05	P ₇ <0,01	P ₈ >0,05	
				P ₉ <0,01	P ₁₀ >0,05		P ₁₁ <0,01	P ₁₂ >0,05			

* P_{1-8} — между аналогичными показателями II и III группы больных; P_{9-12} — между аналогичными показателями VIII группы обожженных при поступлении и спустя 10—12 дней

Статистически значимая разница обнаружена только на фоне иммуностимулирующей терапии ($P < 0,01$). Аналогичная картина наблюдалась и при постановке реакции в период выздоровления. В этой стадии у обследованных больных обнаружено также увеличение процента поврежденных лейкоцитов под влиянием стафилококкового и ожогового антигенов, однако эти показатели больных обеих групп статистически достоверно не отличаются. Интересно, что при введении вакцины БЦЖ в последующем не развивается туберкулиновая гиперчувствительность немедленного типа.

Исходя из вышеизложенного, можно допустить, что иммуностимулятор у больных III группы способствует раннему синтезу гуморальных антимикробных и антиожоговых антител благодаря предупреждению иммунологического паралича и стимуляции иммунных реакций клеточного типа.

Как следует из табл. 5, заметной разницы между титром АСЛ-О у практически здоровых лиц, с одной стороны, и обожженных—с другой, не выявляется. Однако эта разница становится статистически достоверной, если учесть результаты титра АСЛ-О, полученные в период выздоровления. Статистически заметна разница и между показателями АСЛ-О, полученными в период поступления и выписки больных. При этом иммунизация вакциной БЦЖ не приводит к резкому повышению титра АСЛ-О у III группы больных, в силу чего не обнаруживается статистически достоверной разницы между показателями обожженных II и III группы.

Как видно из данных табл. 6, при ожогах (особенно обширных) II и III АВ степени заметно снижается ФА и ФИ незавершенного и завершенного фагоцитоза. Показатели последнего более низки. По мере выздоровления больных указанные величины постепенно восстанавливаются и при выписке почти приближаются к норме. В первые же сутки после термической травмы введение вакцины БЦЖ существенным образом не изменяет ФА и ФИ, в результате чего между ними не обнаруживается статистически значимой разницы ($P > 0,05$). В противоположность этому через 10—12 дней фагоцитарная активность при незавершенном и завершенном фагоцитозе статистически достоверно выше у больных, получавших вакцину БЦЖ, по сравнению с больными без иммуностимулирующей терапии. По фагоцитарной интенсивности между обеими группами обследованных такой разницы обнаружить не удалось.

Таким образом, вышепредставленные данные позволяют считать, что инъекция вакцины БЦЖ приводит к раннему восстановлению функции иммунокомпетентных клеток и фагоцитов, что, в свою очередь, является предпосылкой для развития выраженного иммунного ответа (клеточного и гуморального звеньев).

Է. Ն. ՉՈՐԱՆՅԱՆ, Ս. Ա. ՄՈՒՇԵՂՅԱՆ, Վ. Ի. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ,
Ն. Ռ. ԴԱՎԻԴՅԱՆ, Վ. Ա. ՄԿՐՏՅԱՆ

ՋԵՐՄԱՅԻՆ ԱՅՐՎԱԾՔՆԵՐԻ ԲՅԺ-ԲՈՒԺՄԱՆ ԻՄՈՒՆԱԲԱՆԱԿԱՆ
ԳՆԱՀԱՏԱԿԱՆԸ

Ա. մ փ ո փ ո լ մ

Հեղինակների կողմից ուսումնասիրվել է ԲՅԺ վակցինայի ազդեցությանը ջերմային այրվածքների ժառանգական հետազոտության են ենթարկվել 20 պրակտիկ առողջ մարդիկ և 45 հիվանդներ: Վերջիններից 20-ի մոտ կատարված է իմուն պրոցեսների խթանում:

Ուսումնասիրության արդյունքները ցույց են տվել, որ II և III AB աստիճանի այրվածքների առաջին օրերում զարգանում է իմունոդեֆիցիտ, որը բնութագրվում է բջջային և հումորալ ձևի իմունիտետի, ինչպես նաև ֆագոցիտոզի ցուցանիշների նվազմամբ: Էկզոգեն իմունոստիմուլյացիան ԲՅԺ-ի օգնությամբ կարճ ժամանակամիջոցում վերացնում է իմունոդեֆիցիտային վիճակը՝ բարձրացնում է լիմֆոցիտների ռեակտոգենությունը և բարելավում ֆագոցիտների ֆունկցիոնալ ակտիվությունը:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Дукий И. Л., Черкас Г. П. В кн.: Иммунология, вып. 6. Киев, 1973, стр. 99.
2. Ковташ В. И. В кн.: Вакцины и сыворотки, вып. 5. Киев, 1971, стр. 145.
3. Ойвин И. А. В кн.: Вопросы иммунопатологии М., 1963, стр. 44.
4. Петров Р. В. В кн.: Общие вопросы патологии, т. 4, М., 1974.
5. Прокопенко Л. Г., Яхонтов Ю. О. Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 1976, 4, стр. 48.
6. Allan D., Crompton F. J., Jenkins P. Clin. and Exp. Immunol., 1975, 19, 1, 1, 149.
7. Atkinson J. P., Frank M. M. J. Clin. Invest., 1974, 53, 6, 1742.]
8. Blumenthal M., Greenberg L., Roh J., Yunits E. J. J. Allergy and Clin. Immunol. 1976, 53, 3, 194.
9. Crun E. D., McGregor D. D. Immunology, 1976, 30, 4, 497.
10. Cusumano C. L., Iernigan J. A., Waldman R. H. J. Nat. Cancer Inst., 1975, 55, 2, 275.
11. Dvorák A. M., Dvorak H. E. Immunology, 1974, 27, 1, 99.
12. Gryschek G. Allergie und Immunol., 1973, 10, 2—4, 163.
13. Helmut H. H., Cheuk S. F., Dianne C. J. Exp. Med., 1970, 131, 4, 701.
14. Kaurounakis L., Kapusta M. A. Ann. Rheum. Diseases, 1974, 33, 2, 185.
15. Mekhann C. F., Garlott M. A. CA, 1975, 25, 4, 181.
16. Mokyr M. B., Mitchel M. S. Cell. Immunol., 1975, 15, 2, 264.
17. Ribl E., Meyer T. J., Asunta J., Parker R., Brehmer W. Cell Immunol., 1975, 16, 1, 1.
18. Taüssig M. J. Cell Immunol., 1973, 6, 2, 284.