

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ СДВИГИ В ОРГАНИЗМЕ БОЛЬНЫХ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОСТЕОМИЕЛИТЕ

А. М. ХОВАНОВА,

кандидат медицинских наук

Правильное понимание глубины всех взаимосвязей макроорганизма с микроорганизмом настоятельно требует всестороннего изучения не только качественных признаков микроба, но также и иммунологических реакций, которыми макроорганизм отвечает на внедрившихся микробов.

Современная постановка более широкого изучения микробных ассоциаций гнойных ран и особенно ран хронических остеомиелитов является одним из важных звеньев успешного разрешения проблемы раневых инфекций.

В 1939 году Гамалея <sup>(6)</sup> и в 1948 году Зильбер <sup>(14)</sup> указывали, что образование защитных антител в макроорганизме происходит в ответ на действие внедрившихся патогенных микроорганизмов.

По данным многих исследователей, является совершенно очевидным, что в ранах хронически протекающих остеомиелитов основными представителями микробной флоры являются стафилококки и стрептококки. Более глубокое изучение патогенных свойств также указывает на то, что большой процент пиококков обладает способностью коагулировать плазму крови, лизировать эритроциты и фибрин и, наконец, продуцировать в большом количестве фермент гиалуронидазу. Все эти данные позволяют считать пиококков, находящихся в ранах при хроническом остеомиелите, в основном патогенными микроорганизмами, а следовательно, способными вызвать соответствующие иммунологические реакции в макроорганизме.

Для установления наличия иммунологической реакции организма в ответ на находящиеся в нем длительное время патогенных стафилококков и стрептококков при хроническом остеомиелите нами была принята за показатель реакция агглютинации, которая косвенно указывает на образование в организме антител — агглютининов.

Положительную реакцию агглютинации в сыворотках кроликов, иммунизированных патогенными стафилококками, Колле и Отто получали еще в 1902 году. В 1936 году Сажина, Николаевская и Каневич, по данным Манушакяна <sup>(20)</sup>, наблюдали положительную реакцию агглютинации со стафилококками у больных стафилодермией. Манушакяну в 1940 году удалось установить у 62 процентов больных пиодермией положительную реакцию агглютинации в разведениях от 1 : 60 до 1 : 1000, тогда как в контролях с гетерогенными сыворотками и сапрофитными стафилококками агглютинации не получалось совсем или она была в разве-

дениях не выше чем 1 : 40. На основании этих данных автор приходит к заключению, что высокий титр агглютининов в сыворотках больных стафилодермией служит неоспоримым доказательством глубоких иммунологических изменений, вызываемых пиогенной инфекцией во всем организме. В 1945—1946 годах появились работы Гращенко и его сотрудников Сахарова и Гудковой<sup>(8-10)</sup>, в которых они придают огромное значение образующимся агглютинином в организме людей, страдающих хроническим остеомиелитом. Они считают, что в крови больного антигела к гемолитическим стрептококкам нарастают и достигают максимума на 17—25-й день заболевания, а к стафилококкам нарастание антител наблюдается на 35-й день и позднее. Таким образом, указывают авторы, чем длительное находится в ране микроб, тем больше антител вырабатывается к нему. Количество агглютининов к стафилококкам, как наиболее длительно задерживающимся в ране микробам, иногда достигает разведений 1 : 10 000—1 : 30 000, что никогда не имеет места при обычной инфекции. Таранухина<sup>(22)</sup>, Иоффе<sup>(15-17)</sup>, Кац<sup>(18)</sup> и другие исследователи также указывают на большое значение иммунологических реакций в макроорганизме при раневой инфекции. Но вместе с тем следует указать, что антигенные свойства стафилококков и стрептококков микробиологами еще мало изучены. Совершенно недостаточно уделялось внимания всем иммунологическим реакциям в организме больного с гнойной инфекцией, хотя изучение антигенной активности стафилококков и стрептококков представляет несомненно важный и интересный раздел проблемы раневых инфекций.

Целью наших исследований является изучение иммунологических сдвигов в организме больных, страдающих хронической формой остеомиелита.

Изучение антигенных свойств стафилококков и стрептококков по наличию агглютининов к ним в сыворотке больных остеомиелитом нами проводилось в следующих трех направлениях: 1) устанавливалось наличие агглютининов, титр и динамика его в сыворотке больных к выделенным от них штаммам стафилококков и стрептококков; 2) устанавливалось наличие агглютининов к изучаемым штаммам пиококков в сыворотке крови здоровых людей; 3) устанавливалась агглютинабельность изучаемых штаммов стафилококков и стрептококков в гетерогенных сыворотках, т. е. в сыворотках других больных, путем постановки так называемой перекрестной реакции агглютинации.

Для этого нами были изучены титры агглютининов и их динамика в крови 103 больных, страдающих хроническим остеомиелитом. В качестве антигенов служили выделенные из раны этих больных стафилококки или стрептококки.

При выделении чистых культур пиококков и постановке с ними реакции агглютинации в сыворотке крови больных пользовались обычной методикой.

Как правило, все штаммы пиококков, выделенных из раны, проверялись на патогенность по признакам гемолиза, плазмокоагуляции, фибринолизиса и наличия гиалуронидазы. В результате оказалось, что все штаммы пиококков в среднем в пределах 50—94% обладали указанными признаками, т. е. они в большинстве своем являлись патогенными микроорганизмами.

От 103 больных всего было выделено стафилококков золотисто-желтых 97 штаммов, белых — 72 штамма и стрептококков — 51 штамм. Соответственно поставлено реакций агглютинации с первыми — 268, со вторыми — 254 и с третьими — 72.

Результативные данные показывают, что постановка реакции агглю-

тинации с сывороткой крови и штаммами пиококков, выделенными от одного и того же больного, констатирует наличие достаточно высоких титров агглютининов в крови больных хроническим остеомиелитом.

Так, например, из 268 реакций с золотисто-желтыми стафилококками 198 реакций дали положительный результат в разведениях 1:800—1:2000; 23 реакции — в разведениях 1:2600—1:3000, 5 реакций — в разведении 1:5000 и выше и лишь 42 реакции дали положительный результат в разведении 1:400—1:600. Из 254 реакций с белыми стафилококками положительный результат дали 220 реакций в разведениях 1:800—1:2000, 14 реакций — в разведениях 1:2600—1:3000 и лишь 20 реакций дали положительный результат в разведениях 1:400—1:600. Во всех наших опытах наличие в сыворотке больных агглютинации к белым стафилококкам в титре выше чем 1:3000 обнаружено не было. Титры агглютининов к стрептококкам из 72 реакций были в 55 реакциях в разведениях 1:800—1:2000, в одном случае титр был зафиксирован в разведении 1:2600, и 16 реакций дали положительный результат в разведениях 1:400—1:600.

Итак, наличие агглютининов в крови больных хроническим остеомиелитом к выделенным от них же пиококкам показывает достаточно высокие титры. Следовательно, штаммы стафилококков и стрептококков при этом заболевании являются антигенно активными и вполне способными вызвать соответствующие иммунологические реакции в макроорганизме.

Изучение динамики агглютининов к пиококкам в сыворотке обследованных больных показало, что по характеру течения клинического процесса и применяемой терапии всех 103 больных можно распределить примерно на три группы.

1. Больные (12 человек, или 11,6%), у которых титр агглютининов в крови держится на довольно высоком уровне. Но как только применяется успешная хирургическая операция и рана заживает без нагноительных осложнений, титр агглютининов начинает заметно снижаться. Как видно, фактор раздражения иммунологической системы организма микробами ликвидируется, образование антител снижается, а затем прекращается совершенно (таблица 1).

2. Больные (62 человека, или 60,2%), у которых титр агглютининов в крови был достаточно высоким и еще более повышался после хирургической операции (1:2000—1:3000), удерживаясь на этом уровне в течение длительного промежутка времени (таблица 2).

Следует предполагать, что повышение титра агглютининов после операционного вмешательства происходит вследствие недостаточно радикального проведения хирургической обработки инфицированной раны, а также вследствие наличия некротического участка кости. В этих случаях в ране остается некоторое количество некротических тканей (кости, мышцы и т. д.), которые являются питательным субстратом и создают условия для дальнейшего развития оставшейся в ране гноеродной инфекции, в частности стафилококков и стрептококков.

Такое положение ведет к образованию депо пиогенной инфекции, являющейся раздражителем иммунологической системы макроорганизма, которая начинает усиленно вырабатывать антитела.

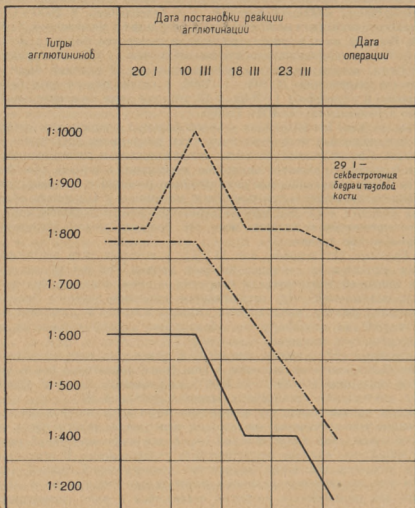
Следовательно, организм больного дополнительно вступает в активную фазу иммунологической борьбы с имеющейся в нем гноеродной инфекцией. Несмотря на наличие после операции достаточно высокого титра агглютининов в крови у таких больных, рана чаще всего заживает нормально, но нередко образуется отдаленный рецидив остеомиелита с наличием свища.

Можно думать, что в таких случаях полного анатомического выздо-

ровления в ране не наступило потому, что там нет полного бактериального выздоровления. А поэтому лечащий хирург должен проявить соответствующую настороженность в отношении возможности образования у таких больных скрытого очага инфекции, ведущего к образованию рецидивирующего остеомиелита гематогенного порядка.

Таблица 1

Титры агглютининов в крови больного Г. к стафилококкам и стрептококкам



----- стрептококк    - · - · - · белый стафилококк    — золотисто-желтый стафилококк

3. Больные (29 человек, или 28,2%), в крови у которых титры агглютининов к выделенным от них стафилококкам и стрептококкам держатся на высоком уровне (1:800—1:2600) на протяжении длительного времени (таблица 3).

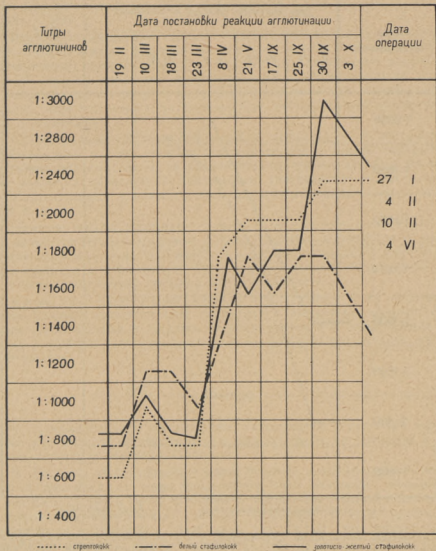
Эта группа больных лечилась консервативно. С нарастанием антител в крови течение клинического процесса явно улучшалось, свищи закрывались и больные выписывались из клиники без оперативного вмешательства. Но здесь, как и у второй группы больных, следует иметь в

виду возможное отсутствие полного прекращения анатомического и бактериального раневых процессов, на что указывает наличие высоких титров агглютининов и что может привести также к образованию рецидива.

В наших исследованиях неоднократно приходилось встречаться со случаями, когда больные, выписавшиеся из клиники с полным клиниче-

Таблица 2

Титры агглютининов в крови больного П. к стафилококкам и стрептококкам



ским выздоровлением, но с высоким титром агглютининов в крови как после операции, так и консервативного лечения, через некоторое время вновь поступали в клинику с рецидивом свища.

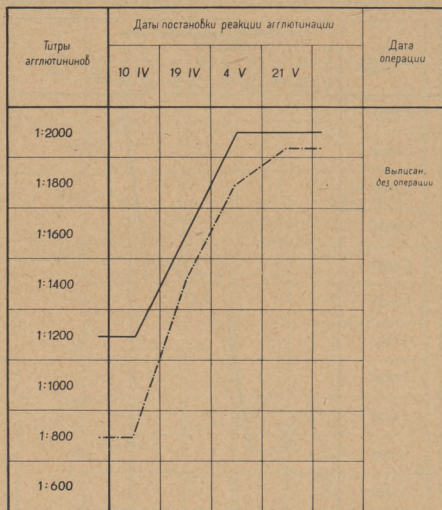
Полученная в наших опытах динамика титров агглютининов в крови больных остеомиелитом позволяет считать, что антигенная активность стафилококков и стрептококков при данном заболевании играет далеко



не второстепенную роль и что наличие их в ране вызывает явно выраженную иммунологическую реакцию со стороны макроорганизма. Следовательно, остеомиелит является заболеванием, в котором принимает участие не только кость и мягкие ткани, а весь организм в целом. Если рассматривать это заболевание с точки зрения павловского учения,

Таблица 3

Титры агглютининов в крови больного О. к стафилококкам



— золотисто-желтый стафилококк    - - - белый стафилококк

то становится совершенно очевидным, что в остеомиелитический процесс вовлечена вся иммунологическая система, а следовательно, весь организм в целом.

Кроме того, нами выборочно была поставлена реакция агглютинации сыворотки больных остеомиелитом с пиококками, выделенными от других больных остеомиелитом, т. е. так называемая перекрестная реакция агглютинации. Результативные данные показали, что положительная реакция агглютинации с гетерогенной сывороткой получалась в разведениях 1:100—1:200 и не превышала разведения 1:400, тогда как с

собственной сывороткой больного пиококки агглютинировались, как правило, в разведении 1 : 1000—1 : 3000.

И, наконец, также выборочно ставилась реакция агглютинации сыворотки больных остеомиелитом с пиококками, выделенными из воздуха, у которых отсутствовали какие-либо признаки патогенности (сапрофитами).

Из 29 сывороток 27 дали отрицательную реакцию агглютинации, одна дала положительный результат в разведении 1 : 100 и одна — в разведении 1 : 200.

Все указанные данные позволяют сделать вывод, что при хроническом остеомиелите в крови больных имеются в достаточном большом количестве агглютинины, которые образуются в ответ на раздражение иммунологической системы организма стафилококками и стрептококками, находящимися длительное время в ране. Данные контрольных и сравнительных опытов ясно указывают на выраженную специфичность агглютининов при остеомиелите.

Следовательно, на микробов раневой инфекции и, в частности, на стафилококков и стрептококков при остеомиелитах нельзя смотреть как на пассивный агент раны, не приносящий организму вреда, а наоборот, они являются сравнительно активными участниками гнойного инфекционного процесса и входят в теснейшую взаимосвязь с макроорганизмом в целом.

Наличие иммунологических сдвигов в организме в виде нарастания и падения титров агглютининов в крови больных остеомиелитом должно внести некоторую ясность в вопрос о значении пиококков в течение раневого процесса и опровергнуть тезис о безучастности микрофлоры раны в течении клинического процесса при остеомиелите.

Кроме того, установление наличия агглютининов и их динамики в крови больных остеомиелитом позволяет клиницистам получить более ясное представление о течении гнойного процесса с точки зрения прогноза и выбора того или иного метода дальнейшего лечения данного заболевания.

## Выводы

1. Стафилококки и стрептококки, находящиеся в ране при хроническом остеомиелите, являются в большинстве своём патогенными и антигенно активными микроорганизмами.

2. Наличие агглютининов в крови больных хроническим остеомиелитом и динамика их титра показывают, что пиококки, находящиеся длительное время в ране, способны в достаточно высокой степени раздражать иммунологическую систему организма, которая продуцирует антитела — агглютинины, показывая тем самым, что макроорганизм вступил в активную иммунологическую фазу борьбы с микробами.

3. По наличию в крови больных хроническим остеомиелитом агглютининов к стафилококкам и стрептококкам можно судить не только об анатомическом, но и о бактериальном выздоровлении организма, что имеет большое практическое значение для прогноза и избрания метода дальнейшего лечения данного заболевания.

1. Н. Н. Аничков, Учение о ретикулоэндотелиальной системе, Ленинград, 1930.
2. Г. Д. Белоновский, Динамика иммунитета. Изд. АН СССР, Ленинград, 1944.
3. А. В. Благовещенский, Ферменты и явления иммунитета. Арх. биол. наук, вып. 3, № 12, 1941.
4. Г. В. Выгодчиков, Материалы к изучению антигенности и иммуногенности стафилококкового анатоксина, ЖМЭИ, № 12, 1945.
5. Е. Я. Выренков и Е. Г. Шеперина, Цитологическая картина раневого экссудата при огнестрельном остеомиелите, «Госпитальное дело» № 12, 1944.
6. П. Ф. Гамалей, Инфекция и иммунитет Медгиз, 1939.
7. П. Л. Гербицкий, Реакция костного мозга при огнестрельном остеомиелите, «Вестник хирургии», т. 64, № 3, 1944.
8. Н. И. Гращенков, П. П. Сахаров и Е. И. Гудкова, Значение клинко-бактериологических и клинко-иммунологических параллелей в учении о раневой инфекции, ЖМЭИ, № 7—8, 1945.
9. Н. И. Гращенков и П. П. Сахаров, Раневые инфекции, Газета «Медицинский работник», № 5, 1945.
10. Н. И. Гращенков и П. П. Сахаров, Клинко-бактериологические и иммунологические параллели при различных ранениях. Труды конференции по раневым инфекциям, 1946.
11. И. Н. Греков, Латентная инфекция и рецидивирующие остеомиелиты. Новый хир. арх., т. 4, № 15—16, 1924.
12. С. М. Дерижанов, Патологическая анатомия и патогенез остеомиелита, Смоленск, 1940.
13. Л. А. Зильбер и Л. М. Якобсон, Об одном из возможных механизмов естественного иммунитета, ЖМЭИ, № 3, 1946.
14. Л. А. Зильбер, Основы иммунитета, Медгиз, 1948.
15. В. И. Иоффе, О микробиологическом и иммунологическом анализе инфекционных процессов, «Клиническая медицина», № 12, 1941.
16. В. И. Иоффе, Об очередной задаче в иммунологическом анализе инфекционных процессов (изучение общей неспецифической устойчивости организма к инфекции), «Клиническая медицина», № 9, 1944.
17. В. И. Иоффе и К. М. Розенталь, О «признаках состояния» микроба и их значение в микробиологическом анализе инфекционного процесса, ЖМЭИ, № 3, 1944.
18. Р. Н. Кац, Отличительные признаки золотистого стафилококка, Ташкент, 1936.
19. П. Г. Корнев, Вопросы раневого остеомиелита, Медгиз, 1947.
20. П. Н. Манушакян, Реакция агглютинации при стафилодермитах, ЖМЭИ, № 11, 1940.
21. А. Р. Русанов, Об явлениях общего и местного иммунитета при гнойной инфекции и их значение в вопросах лечения, «Советская хирургия» № 1, 1936.
22. Э. В. Таранухина, Клиническое значение цитологического метода исследования раневого экссудата при раневом сепсисе. Сборник трудов по раневому сепсису, Медгиз, 1947.
23. Л. И. Хатенев, К учению об инфекции и иммунитете. Сборник трудов Контрольного института, 1944.