

К ВОПРОСУ ОБ ИММУНИТЕТЕ И АЛЛЕРГИИ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ

Л. ЯННУС, А. РЕЙНВАЛЬД,
кандидаты медицинских наук

Х. ПУЛЛИСААР

Хорошо известно, что в отдельных возрастных группах населения частота положительных туберкулиновых реакций (ТР) различна. Эта так называемая «аллергия возраста» [12] проявляется не только в отношении туберкулеза, но и в отношении многих других заболеваний, являясь общим феноменом возрастной биологии.

Положительные ТР вызваны инфицированием организма туберкулезом. Они реже всего наблюдаются в раннем детском возрасте. С повышением возраста частота положительных ТР увеличивается, достигая максимума к 30—40 годам жизни. В пожилом возрасте, в связи с общим снижением реактивности, чувствительность к туберкулину вновь снижается [10, 3].

В то время, когда наличие повозрастных особенностей туберкулезной аллергии общезвестно, редко обращают внимание на ее зависимость от пола [8]. Во многих случаях такая зависимость либо вообще не была обнаружена, либо она считалась несущественной [5, 11]. Это, несомненно, стоит в противоречии с наличием разницы в заболеваемости туберкулезом по полу, с одной стороны, и с известным фактом отсутствия иммунитета к туберкулезу без предварительной аллергии [2], с другой.

Далее следует внести ясность в вопрос о том, в какой связи стоит инфицированность туберкулезом, выражающаяся в наличии положительных ТР, с заболеваемостью туберкулезом, так как по этому вопросу данные литературы расходятся.

Эти вопросы являются весьма существенными в понимании иммунологии туберкулеза, мы сочли необходимым изучить их по данным массового обследования населения на туберкулез при помощи статистических методов исследования.

Материал и методика

Для получения представления о чувствительности к туберкулину лиц различного возраста и пола нами были обработаны данные массового обследования населения одного из районов Эстонской ССР (района Рапла) проведенного весной 1962 г.

Раплаский район является одним из типичных сельскохозяйственных районов республики. Подавляющее большинство населения района является уроженцами этого же района.

Обследование состояло в флюорографическом обследовании¹ органов грудной клетки при помощи ширококадрового флюорографа (7×7 см) и постановке пробы Пирке (ПП) подавляющему большинству населения района. Так как определение чувствительности к туберкулину преследовало сугубо практическую цель — выяснить противопоказания к проводимой затем вакцинации против туберкулеза накожным методом, была применена ПП. Последняя, хотя и не является достаточно чувствительной для выявления всех инфицированных туберкулезом, вполне пригодна для сравнительного изучения возрастно-половых особенностей туберкулезной аллергии. К тому же ПП

¹ Как правило, флюорографическому обследованию не подвергались дети раннего и дошкольного возраста.

в настоящей работе имела ряд преимуществ. При помощи ее с большой вероятностью было исключено влияние послевакцинационной аллергии (от вакцинаций, ранее проведенных в детских коллективах) и возможная перекрестная аллергия с другими микобактериями.

ПП была поставлена очищенным бесбелковым туберкулином по общепринятой методике, с оценкой результата через 48 часов. ПП считалась положительной, если диаметр прощупываемого инфильтрата был не менее 5 мм.

Статистическая обработка полученных данных была произведена тремя методами: 1) при помощи определения средней ошибки разности, 2) определения коэффициента корреляции и 3) определения коэффициента корреляции рангов.²

Средняя ошибка разности двух показателей (m_d) определялась по формуле

$$m_d = \sqrt{\frac{p_1 q_1}{n_1} + \frac{p_2 q_2}{n_2}},$$

где p_1 и p_2 — показатели частоты признака в сравниваемых совокупностях в процентах, q_1 и q_2 — соответственно $100 - p_1$ и $100 - p_2$; n_1 и n_2 — число наблюдений в первом и во втором исследованиях, $D = p_2 - p_1$.

Коэффициент корреляции (r) определялся по формуле

$$r = \frac{\sum d_1 d_2}{n \cdot \sigma_1 \cdot \sigma_2},$$

где Σ обозначает сумму, d_1 и d_2 — разности между вариантами и средней арифметической (M) в сравниваемых рядах, n — число наблюдений, σ_1 и σ_2 — среднее квадратичное отклонение в обоих рядах.

Отношение коэффициента корреляции к ее средней ошибке (t) определялось по формуле

$$t = \frac{r \sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}}.$$

Значение вероятности t определялось по таблице малой выборки.

Коэффициент корреляции рангов (q) исчислялся по формуле

$$q = 1 - \frac{6 \sum d^2}{n(n^2 - 1)}.$$

Среднюю ошибку коэффициента корреляции рангов определяли по формуле

$$m_p = \frac{1 - q^2}{\sqrt{n}}.$$

Для того, чтобы учесть влияние различного возрастного-полового состава населения при разработке данных, последние были изображены в виде повозрастных гистограмм для мужчин и женщин отдельно (см. рис.). Площади этих гистограмм были суммированы отдельно у мужчин и женщин. Общим показателем для данного сельского совета было принято среднее арифметическое полученных таким путем данных у мужчин и женщин.

Результаты исследований

Положительная ПП была обнаружена у $42,6\% \pm 0,3\%$ всех обследованных. Так как выраженность и характер ТР, так же как и заболеваемость туберкулезом, тесно связаны с возрастным-половым составом обследованных контингентов, один лишь процент положительно реагирующих на туберкулин для характеристики данного контингента является совер-

² Бессмертный Б. С., Ткачева М. Н. Статистические методы в эпидемиологии. Медгиз, 1961.

Таблица 1

Частота положительной реакции Пирке в процентах к числу обследованных

| Возраст в годах | Частота ПП+ | | Разность частот d | Средняя ошибка разностей M_d | $\frac{d}{M_d}$ |
|-----------------|-------------|----------|---------------------|--------------------------------|-----------------|
| | у мужчин | у женщин | | | |
| До 4 | 7,6 | 5,1 | 2,5 | $\pm 2,6$ | $\pm 0,96$ |
| 4—7 | 11,4 | 9,5 | 1,9 | $\pm 2,8$ | $\pm 0,67$ |
| 8—14 | 24,8 | 18,7 | 6,1 | $\pm 2,4$ | $\pm 2,54$ |
| 15—19 | 38,2 | 34,0 | 4,2 | $\pm 4,7$ | $\pm 0,89$ |
| 20—29 | 65,5 | 35,8 | 29,7 | $\pm 3,5$ | $\pm 8,5$ |
| 30—39 | 74,3 | 48,0 | 26,3 | $\pm 2,8$ | $\pm 9,4$ |
| 40—49 | 75,4 | 45,5 | 29,9 | $\pm 2,8$ | $\pm 10,67$ |
| 50—59 | 71,1 | 38,6 | 22,5 | $\pm 2,4$ | $\pm 9,37$ |
| 60 и старше | 58,2 | 33,2 | 25,3 | $\pm 2,7$ | $\pm 9,36$ |

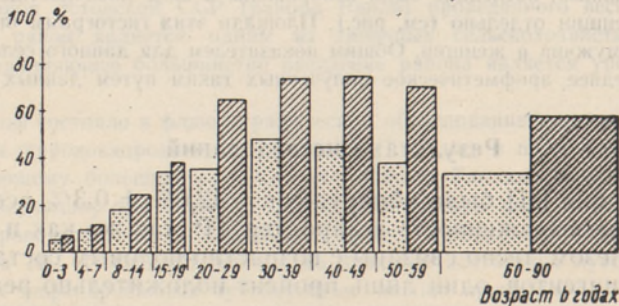
шенно недостаточным. Он никак не позволяет сравнивать чувствительность к туберкулину различных контингентов населения разных районов, ибо возрастно-половой состав населения отдельных районов никогда не бывает совершенно тождественным.

Исходя из этого, мы сочли необходимым рассматривать чувствительность к туберкулину в различных возрастно-половых группах населения отдельно. Частота положительной ПП в отдельных возрастно-половых группах по всему району приведена в табл. 1. Из этих данных видно, что чувствительность к туберкулину во всех возрастных группах была выше у мужчин, причем разность частоты положительной ПП в процентах превышала ее 2,5-кратную среднюю ошибку в группе 8—14 лет и во всех группах старше 20 лет. При помощи суммирования площадей гистограмм, построенных на основании данных табл. 1, было установлено, что положительная ПП у мужчин наблюдалась в 1,7 раза чаще, чем у женщин (см. рис.).

Естественно возникает вопрос, чем обусловлено столь резкое повышение чувствительности к туберкулину у мужчин. Как видно из приведенных данных, эта разница имеет место уже у детей, хотя у них она мало выражена. С половым созреванием разница становится весьма выраженной и сохраняется в течение всей жизни, вплоть до старости.

Для выявления некоторых сторон этого вопроса мы сочли целесообразным произвести статистическое изучение возрастно-половой чувствительности к туберкулину в связи с пораженностью этих групп туберкулезом.

Значение вероятности для t по таблице малой выборки составляет более 99%. Следовательно, между по возрастной пораженностью тубер-



Частота положительных туберкулиновых реакций у мужчин (заштрихованные столбики) и у женщин (пунктированные столбики).

кулезом и частотой положительной ПП существует тесная прямая связь. Приведенные данные свидетельствуют о том, что с повышением возраста повышаются как частота положительной ПП, так и пораженность населения туберкулезом. Но повышение этих показателей продолжается только до 30—39 лет. Затем они уменьшаются.

Таблица 2

Повозрастная чувствительность к туберкулину и пораженность туберкулезом

| Возраст в годах | Пораженность в условных единицах (x) | d_x | d_x^2 | Частота ПП+, % (y) | d_y | d_y^2 | $d_x \cdot d_y$ |
|-----------------|--------------------------------------|--------|---------|--------------------|-------|---------|-----------------|
| Менее 4 | 1,29 | -14,09 | 198,53 | 6,4 | 33,8 | 1142,0 | 476,24 |
| 4—7 | 7,21 | -8,17 | 66,75 | 10,5 | -29,7 | 882,1 | 242,65 |
| 8—14 | 7,7 | -7,68 | 58,99 | 21,8 | -18,4 | 338,6 | 141,31 |
| 15—19 | 10,8 | -4,58 | 20,97 | 36,1 | -4,1 | 16,81 | 18,78 |
| 20—29 | 26,5 | 11,12 | 123,64 | 50,7 | 10,5 | 110,3 | 116,76 |
| 30—39 | 32,2 | 16,82 | 282,91 | 61,2 | 21,0 | 441,0 | 353,22 |
| 40—49 | 24,4 | 9,02 | 81,36 | 60,5 | 20,3 | 412,1 | 183,11 |
| 50—59 | 18,67 | 3,29 | 10,82 | 60,5 | 20,3 | 412,1 | 66,78 |
| 60 и старше | 9,7 | -5,68 | 32,26 | 54,0 | 13,8 | 190,4 | -78,38 |

$$M_x = 15,38; \sigma_x = \pm 9,87; M_y = 40,2; \sigma_y = \pm 20,96; r_{x,y} = 0,806.$$

Далее нами была произведена статистическая обработка данных по частоте положительной ПП и заболеваемости туберкулезом населения отдельно по каждому сельскому совету (см. табл. 3). Показатели как частоты положительной ПП, так и заболеваемости туберкулезом³ были получены путем подсчета площадей гистограмм, построенных по возрастному принципу отдельно для мужчин и женщин (по примеру рисунка), и исчисления средней арифметической.

На основании данных, приведенных в табл. 3, был исчислен коэффициент корреляции рангов (ρ). Он равен $-0,77 \pm 0,17$. Это указывает на довольно тесную обратную корреляционную связь, существующую между чувствительностью к туберкулину и заболеваемостью туберкулезом.

Таблица 3

Заболеваемость туберкулезом и частота положительных туберкулиновых проб

| Название сельсовета | Условный показатель по | | Порядковый № с/с по | |
|---------------------|------------------------|----------------|---------------------|----------------|
| | ПП+ | заболеваемости | ПП+ | заболеваемости |
| Вигала | 23,6 | 5,8 | 1 | 5 |
| Мярьямаа | 22,6 | 6,9 | 2 | 4 |
| Кулламаа | 19,2 | 4,8 | 3 | 6 |
| Велизе | 18,4 | 7,8 | 4 | 3 |
| Лоодна | 18,2 | 12,6 | 5 | 1 |
| Варбола | 15,9 | 12,1 | 6 | 2 |

По такой же методике мы провели сопоставление частоты положительной ПП с пораженностью туберкулезом населения по отдельным

³ Заболеваемость — отношение числа выявленных впервые в жизни больных активным туберкулезом к числу обследованных.

сельским советам⁴. Было установлено, что между пораженностью туберкулезом и частотой положительной ПП существует также обратная корреляционная связь, но последняя была выражена только в средней степени ($q = -0,54 \pm 0,3$) и ввиду большой средней ошибки оказалась маловероятной.

Обсуждение полученных результатов

Инфицированность населения туберкулезом в различных странах неодинакова. Мало того — отмечается некоторая разница в инфицированности населения туберкулезом в отдельных районах одной и той же страны [6]. Инфицированность и тем самым и частота положительных ТР наиболее низкие у детей. С повышением возраста, по мере увеличения контакта с больными туберкулезом, частота положительных ТР увеличивается. Этот хорошо известный феномен зависимости чувствительности к туберкулину от возраста никем не оспаривается.

В то же время вопрос о различной чувствительности к туберкулину лиц разного пола мало изучался. Хотя давно известна высокая заболеваемость туберкулезом мужчин по сравнению с женщинами, обычно не предполагали наличия существенной разницы в чувствительности к туберкулину между лицами разного пола. Некоторые авторы, которые такой разницы не обнаружили [11], исследовали практически не здоровых, а больных туберкулезом. Естественно предполагать, что в случае заболевания туберкулезом разница чувствительности к туберкулину между мужчинами и женщинами нивелируется.

В настоящей работе на основании обследования населения целого района установлено, что частота положительной ПП у мужчин в 1,7 раза превышает таковую у женщин. Статистически значимая разница между чувствительностью к туберкулину мужчин и женщин возникает во время туберкулеза и сохраняется на всю жизнь.

А если это так, то в дальнейшем для сравнения степени инфицированности туберкулезом отдельных контингентов населения следует учитывать не только их возрастной, но и половой состав. Другими словами, при сравнительном изучении инфицированности населения туберкулезом в различных районах полученные данные следует стандартизировать не только по возрастному признаку, но и по полу сравниваемых контингентов.

Хорошо известно, что иммунитет к туберкулезу возникает в результате естественного или искусственного инфицирования микобактериями туберкулеза. Последнее вызывает аллергическое переустройство всего организма, одним из проявлений которого оказывается появление положительной ТР. Происходит выраж туберкулиновой пробы.

Для характеристики сложных взаимоотношений между иммунитетом и аллергией при туберкулезе данные, приведенные в табл. 2, конечно, являются совершенно недостаточными. Эти данные указывают только на общность фактора, вызывающего оба явления.

Здесь необходимо отметить, что в литературе до сих пор нет ясности в некоторых вопросах иммунитета и аллергии при туберкулезе. Например, одни авторы [9] считают, что лица с более высокой чувствительностью к туберкулину заболевают туберкулезом позже, иммунитет у них более выражен. В противоположность этому, другие авторы, как, например, Д. Фридрих [7], у отрицательно реагирующих реже наблюдали их последующее заболевание туберкулезом, чем у положительно реаги-

⁴ Пораженность или болезненность — отношение числа всех состоящих на учете больных (активным туберкулезом) к числу населения.

рующих. Хотя при туберкулезе «нет иммунитета без аллергии» [2], известно, что отдельные фазы аллергии и иммунитета не всегда сочетаются одинаково [4, 1].

Сопоставление данных о частоте положительной ТР и заболеваемости туберкулезом по отдельным сельским советам, приведенным в табл. 3, позволило нам обнаружить тесную обратную связь между заболеваемостью и аллергией при туберкулезе. Следовательно, чем больше показатель инфицированности населения туберкулезом, тем лучше выражен иммунитет против туберкулеза.

Естественно, что обнаруженную закономерность нельзя рассматривать вне времени и пространства. Разумеется, она правильна лишь для всей совокупности населения одной какой-либо административной единицы, притом при отсутствии большой миграции.

Эту закономерность ни в коем случае нельзя применять в отношении какого-либо искусственно выделенного контингента, а также к больным каким-либо заболеванием.

Также очень важно единство во времени обоих явлений. Вот почему мы получили данные о тесной обратной взаимосвязи между частотой положительной ПП и заболеваемостью, исчисленной из числа впервые в жизни взятых на учет больных активным туберкулезом, выявленных именно в результате одномоментного обследования населения. Естественно, что эта связь была гораздо менее выражена в отношении уже состоящих на учете больных.

Весьма вероятно, что в результате дальнейших исследований иммунитета и аллергии при помощи статистического анализа будут выявлены новые закономерности, имеющие важное значение в борьбе против туберкулеза.

Выводы

1. Туберкулезная аллергия зависит не только от возраста, но и от пола. В связи с этим при сравнительном изучении туберкулезной аллергии необходимо учитывать возрастно-половой состав сравниваемых контингентов.

2. Между туберкулезными аллергией и иммунитетом существует тесная прямая корреляционная связь. По всей вероятности, при хорошем иммунитете к туберкулезу отрицательные туберкулиновые реакции встречаются редко.

ЛИТЕРАТУРА

1. Драбкина Р. О., Равич-Щербо В. А. Иммунитет и аллергия при туберкулезе. Многотомное руководство по туберкулезу, т. I, 125—182. М., 1959.
2. Зубин И. М. Суперинфекция при легочном туберкулезе. В кн.: Вопросы аллергии и иммунитета при туберкулезе. Л., 1948.
3. Рабухин А. Е. Эпидемиология и профилактика туберкулеза, стр. 132—133. М., 1957.
4. Чернышев В. Ф. Иммунитет и аллергия при туберкулезе. Туберкулез. Руководство для врачей, стр. 60—71. М., 1955.
5. Butzengeiger H. H., Geissen W. Über die Tuberkulinempfindlichkeit des gesunden und des tuberkulosekranken Menschen und ihre klinische Bedeutung. Dtsch. med. Wochenschr., 1959, 84. Jg., Nr. 4, 142—147.
6. Edwards P. Q., Edwards L. B. Story of the tuberculin test from an epidemiologic viewpoint. Amer. Rev. Resp. Dis., 1960, 81, No. 1 (part 2), 1—47.
7. Fridrich D. Riziko onemocnění tuberkulózu. Rozhl. Tuberk., 1961, 10: 758—769. (Реф. по МРЖ, 11, 5, 42—43.)
8. Ganguin, Mydlak. Untersuchungen zur derzeitigen Tuberkulosedurchsuchung verschiedener Altersgruppen. Z. Tuberk., 1963, Bd. 119, H. 1—3, 181—186.

9. Groth-Petersen E., Knudsen J., Wilbeck E. Nord. med., 1957, 58, 1361. (Рец. по Schröder. Bedeutung der Tuberkulosehautproben für die Aktivitätsdiagnose. Z. Tuberk., 1963, Bd. 119, H. 1/3, 42—50.)
10. Jaccard G. Die Tuberkulinempfindlichkeit in einem internistischen Krankengut. Schweiz. med. Wochenschr., 1957, 87. Jg., Nr. 21, 842—846.
11. Palmer C. E., Bates L. E. Tuberculin sensitivity of tuberculous patients. Bull. World Hlth. Org., 1952, 7, 171—188.
12. Pirquet C. Allergie des Lebensalters. Wiener klin. Wochenschr., 1929, 42. Jg., 65—67.

Эстонский институт экспериментальной
и клинической медицины
Академии медицинских наук СССР

Поступила в редакцию
24. IV 1963

MÖNINGAID TUBERKULOOSSE IMMUUNSUSE JA ALLERGIA KÜSIMUSI

L. Jannus, A. Reinald,
meditsiiniteaduste kandidaadid

H. Pullisaar

Resüme

1962. a. kevadel uuriti tuberkuloosi esinemist praeguses Rapla rajoonis. Töö teostati fluorograafilisel meetodil. Ühtlasi määrati uuritavatel (ligi 9000 isikut) tuberkuliinitundlikkus Pirquet' proovi abil.

Saadud andmete statistilise analüüsiga tõestati, et tuberkuliinitundlikkuses esineb vanusest ja soost tingitud erinevusi. Eri sugude vahel hakkavad need erinevused ilmema puberteedieast peale. Osutus, et mehed reageerivad tuberkuliinile 1,7-kordselt sagedamini kui naised.

Standardiseeritud tuberkuliinitundlikkuse indeksi vastandamine tuberkuloosi haigestumise indeksile üksikute külanõukogude kaupa näitas, et seal, kus sagedamini esinesid positiivsed tuberkuliiniproovid, täheldati tuberkuloosi haigestumist harvemini. See võimaldas autoritel järeldada, et tuberkuloosse immuunsuse ja allergia vahel eksisteerib tihe otsene seos.

NSV Lüüdu Meditsiiniteaduste Akadeemia
Eesti Eksperimentaalse ja Kliinilise Meditsiini Instituut

Saabus toimetusse
24. IV 1963

ZUR FRAGE DER IMMUNITÄT UND ALLERGIE BEI TUBERKULOSE

L. Jannus, A. Reinald, H. Pullisaar

Zusammenfassung

Im Frühjahr 1962 wurde in einem Landbezirk der Estnischen SSR eine Röntgenreihenuntersuchung auf Tuberkulose durchgeführt. Die Untersuchung, der die Mehrzahl (ungefähr 9000) der Bevölkerung des Bezirkes unterzogen wurde, bestand in einer Thoraxfluorographie mit gleichzeitiger Tuberkulinprobe nach Pirquet.

Durch eine statistische Bearbeitung der Resultate wurde festgestellt, dass die Tuberkulinempfindlichkeit eine ausgeprägte Abhängigkeit nicht nur vom Alter, sondern auch vom Geschlecht der Untersuchten aufweist. Von der Pubertät an fällt die Pirquet'sche Reaktion bei Männern fast 1,7mal öfter positiv aus als bei Frauen.

Durch Gegenüberstellung der standardisierten Indexe der Tuberkulinempfindlichkeit und der Ersterkrankungen an Tuberkulose in einzelnen Dorfgemeinden wurde festgestellt, dass zwischen beiden Erscheinungen eine enge negative Korrelation besteht. Dadurch sind die Autoren zur Folgerung gekommen, dass die Immunität und die Allergie bei Tuberkulose einen beträchtlichen Parallelismus aufweisen.

Estnisches Institut für Experimentelle und Klinische Medizin
der Akademie der Medizinwissenschaften der UdSSR

Eingegangen
am 24. April 1963