

Лекция десятая.

Хронические воспаления.—Туберкулез, как тип хронического воспаления.—Фагоцитарная роль туберкулезных клеток.—Уничтожение туберкулезных бактерий фагоцитами.—Соппротивление Meriones против туберкулезной заразы. — Проказа.

После обзора главных факторов воспаления у позвоночных является вопрос, остается ли взаимное отношение этих деятелей таким же и во всех случаях воспалительных реакций? При остром воспалении происходит расширение сосудов, образуя экссудат, являющийся вследствие диапедеза, и сосудистый эндотелий приходит в деятельное состояние. Все эти три акта вызывают значительный приток фагоцитов к поврежденному месту.

Бывает ли то же самое при хронических воспалениях? Часто высказывалась мысль, что при остром воспалении происходят, главным образом, сосудистые явления с диапедезом; в хроническом же главную роль приписывали местным явлениям в тканях, без заметного содействия сосудистых и кровяных элементов.

Хронические и острые воспаления вызываются различными причинами—химическими, физическими и особенно биологическими. Иногда воспаление происходит от медленного действия какого-нибудь вредного вещества, например, свинца, фосфора или алкоголя, в других случаях от продолжительного действия температур или иных вредных физических факторов. Чаще же всего оно вызывается непосредственным действием микробов и их токсинов.

Возьмем, как пример хронического воспаления, образование туберкулов при чахотке или при какой-нибудь другой грануляционной опухоли. Выбор этого примера объясняется важностью, представляемою туберкулами с патологической точки зрения; кроме того еще и тем, что в его образовании главная роль приписывается именно неподвижным элементам тканей.

По теории Баумгартена ¹⁾, принятой большинством патологов, фагоцитарные клетки в общем и лейкоциты в частности не имеют никакого или почти никакого значения в образовании туберкула. На появление последнего смотрят, как на результат размножения местных неподвижных элементов, вызванный соседством с туберкулезными бациллами. Так, по этой теории легочный туберкул развивается особенно на счет эпителиальных клеток альвеол, печеночный — на счет печеночных клеток, а также эпителиальных клеток желчных каналов; почечный образуется вследствие размножения эпителиальных клеток мочевых канальцев и т. д.

Соединительная ткань также содействует своими неподвижными и эндотелиальными элементами образованию туберкулов. Лейкоциты играют при этих явлениях вполне второстепенную роль и только гораздо позднее входят в развитие туберкула.

По этой теории на туберкулез нужно смотреть не как на настоящее воспаление; или же, если его признать за таковое, то *окажется, что хроническое воспаление развивается совершенно или почти независимо от фагоцитов вообще и лейкоцитов в частности.*

Чтобы ускорить образование туберкулов, можно впрыснуть бациллы птичьего туберкулеза в вену кролика, животного, как известно, очень чувствительного к этим бактериям. Через несколько дней уже появляются микроскопические туберкулы, могущие служить типическим примером подобного рода образований.

Исследуя печень, мы увидим, что туберкулезные, эпителиоидные и гигантские клетки образуются исключительно на счет фагоцитарных элементов, т. е. больших одноядерных лейкоцитов и звездчатых клеток Купфера, эндотелиального происхождения. Никогда ни одна печеночная или эпителиальная клетка не способствует образованию туберкулеза. Правда, редко находят ядра этих элементов в состоянии кариокинетического деления, но это размножение не стоит в прямой связи с образованием туберкулов и служит только к регенерации элементов собственно печеночной ткани.

Печеночный туберкул, развиваясь на счет фагоцитных клеток мезодермического происхождения, образуется не вследствие их размножения, но главным образом вследствие их скопления. Фагоциты собираются в кучки, составляющие первоначальный туберкул. Внутри этих туберкулезных фагоцитов находятся бациллы, захваченные

¹⁾ Tuberkel und Tuberkulose. Berlin, 1885 (оттиск из Zeitschrift für klinische Medicin).

амебовидными клетками. Эпителиоидные клетки сливаются по несколько вместе для образования гигантских клеток, в то время как большое количество одноядерных лейкоцитов и лимфоциты увеличивают собою число элементов туберкула. Лимфоциты не составляют сами по себе фагоцитов, но становятся таковыми после превращения в эпителиоидные клетки.

Печеночный туберкул не имеет смешанного происхождения (как следует из теории Баумгартена), но вполне мезодермическое и состоит из амебовидных и фагоцитных клеток. Это мнение подтверждается развитием легочного туберкула. Легочные туберкулы образуются на счет эндотелиальных клеток сосудов, а также из лейкоцитов и являются результатом не размножения этих клеток, а их соединения помощью амебовидных движений. Клетки этих туберкулов захватывают туберкулезных бацилл, обнаруживая таким образом свои фагоцитные свойства. В тех случаях, когда так называемые „пыльные клетки“ (Staubzellen) содействуют образованию туберкулов, мы также имеем дело с фагоцитными элементами, происшедшими из одноклеточных лейкоцитов ¹⁾.

Туберкулы селезенки и лимфатических желез развиваются также вследствие соединения больших одноядерных фагоцитов этих органов. Подобные же новообразования у морских свинок и сусликов, произведенные туберкулезными бациллами (человеческого или птичьего туберкулеза), подтверждают то же правило: туберкул состоит из скопления фагоцитов мезодермического происхождения; эти фагоциты приходят к месту нахождения бацилл и захватывают их. Фагоциты остаются в форме эпителиоидных клеток или превращаются в гигантские клетки. Последние могут развиваться различными способами, приводящими всегда к образованию больших протоплазматических масс, заключающих многочисленные ядра. Ядра размножаются иногда посредством как бы почкования, например, у суслика, но чаще всего они появляются из клеток, слившихся в плазмодии. Может быть, ядра размножаются иногда путем кариокинеза, но это не было еще ни разу достаточно доказано.

Участие лейкоцитов в образовании туберкула есть установлен-

¹⁾ См. работу Чистовича, сделанную в моей лаборатории, в *Annales de l'Inst. Pasteur*, 1889, стр. 337. В. А. Афанасьев, в исследованиях над развитием легочного туберкула кролика, привитого бациллами человеческой чахотки, доказал, что в этом случае туберкул есть вполне фагоцитарное новообразование. Работа эта была сделана в моей лаборатории.

ный факт; лейкоциты эти принадлежат только к категории одноядерных. Многоядерные же захватывают очень легко туберкулезных бацилл, но скоро погибают и становятся вместе с заключенными в них микробами добычей различных одноядерных фагоцитов, которых можно назвать общим именем „макрофагов“. Они гораздо лучше сопротивляются туберкулезным бациллам и даже часто разрушают их.

Так, мне удалось наблюдать очень характерное перерождение человеческих и птичьих туберкулезных бацилл в эпителиоидных и особенно в гигантских клетках сусликов, животных, обыкновенно хорошо сопротивляющихся туберкулезу ¹⁾. Под влиянием этих клеток бациллы становятся большей величины и теряют постепенно способность окрашиваться. Обыкновенно прежде всего теряет окраску центральная часть, иногда же, наоборот, периферическая. Затем бацилла превращается в желтоватое тело, в форме сосиски, внутри которого заметен очень тонкий канал. Измененные таким образом бациллы соединяются в массу, имеющую характерный вид куса янтаря, и бросаются в глаза по своей буроватой окраске. Все такие изменения никогда не происходят ни в культуре, хотя там и бывает много мертвых бацилл, ни вообще в другом каком-нибудь месте вне туберкулезных клеток. Вследствие этого они должны рассматриваться, как результат фагоцитного действия последних.

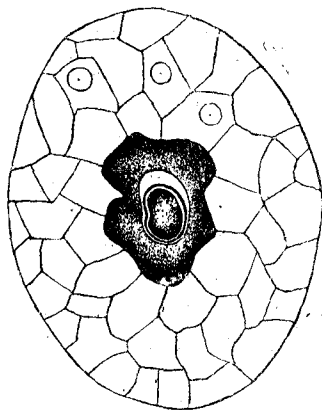
Измененные бациллы напоминают нам перерождения, происходящие при кистировании грегаринов, а также в личинках нематод, окруженных фагоцитами дождевого червя. Во всех подобных случаях происходят ненормальные выделения со стороны паразитов под влиянием окружающих или заключающих их фагоцитных клеток.

Изменения бацилл, совершенно сходные с только что описанными, наблюдались также в гигантских клетках кроликов и очень редко в тех же клетках морских свинок. Наоборот, мне никогда не удавалось найти этот способ разрушения бацилл ни у рогатого скота (при жемчужной болезни), ни у человека. Сопротивление ор-

¹⁾ См. мою работу в Virchow's Archiv, 1885, т. CXIII, стр. 63. Собранные в ней данные о туберкулезе суслика относятся к бациллам птичьего туберкулеза. Позднейшие опыты показали мне, что суслик более чувствителен к человеческому туберкулезу, но, несмотря на это, он разрушает большое количество этих бацилл тем же способом превращения их в желтые тела. На Лондонском конгрессе Барраха сообщил факты, доказывающие большую чувствительность сусликов к вирусу человеческого туберкулеза, которым он пользовался в своих опытах.

ганизма в этих случаях бывает однако очень ясно выражено. Уже давно наблюдали на туберкулах образование известкового покрова, как средства выздоровления человека от чахотки. Чтобы дать более точное понятие о подобной реакции, я могу привести случаи сопротивления организма *Meriones Shawi* против туберкулезного вируса. Этот грызун не абсолютно невосприимчив к туберкулезу, но переносит эту болезнь гораздо лучше, чем многие близкие ему родичи. *Meriones*, привитые под кожу или в глаз культурою человеческого туберкулеза, сопротивляются заболеванию долгие месяцы.

Умевив *Meriones* через 6—8 месяцев после прививки, находим у них в органах брюшной полости легких и в лимфатических железах много туберкулов. Но эти туберкулы представляют в большинстве случаев явления некроза или казеозного перерождения. Туберкулезная ткань, состоящая из живых клеток, заключает циллы, из которых большая часть представляет замечательное перерождение, требующее более подробного описания.



Фиг. 62 Туберкул *Meriones*, заключающий известковое тело.

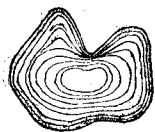
Особенно усиленная борьба организма происходит в селезенке *Meriones*. Этот орган усыпан маленькими туберкулами, состоящими из эпителиоидных и гигантских клеток, не подвергшихся некрозу. Туберкулезные клетки заключают не-

большое количество обыкновенных туберкулезных бацилл, гигантские же клетки содержат очень характеристичные известковые тела (фиг. 62). Под микроскопом все они в большинстве случаев имеют вид цифры 8 и очень сильно преломляют свет. Иногда они имеют просто округленную или неправильную форму. При действии кислот известковая соль (фосфорнокислая известь) растворяется, оставляя целый ряд довольно тонких концентрических слоев (фиг. 63).

Эти известковые тела представляют большое сходство с образованиями, описанными Шюппелем¹⁾ в золотушных железах

¹⁾ Untersuchungen über Lymphdrüsen-Tuberkulose, Tübingen, 1871, стр. 104 и таб., фиг. 3, 4.

найденными различными авторами во многих случаях туберкулеза лимфатических желез человека¹⁾ (фиг. 64, 65). У человека происхождение этих известковых полосатых тел еще совершенно темно тогда как у *Meriones* оно может быть очень легко выяснено. Микроскопическое исследование намазанных препаратов или разрезов окрашенных по способу Грама или Циля тотчас показывает, что известковые тела представляют состояние перерождения туберкулезных бацилл внутри гигантских клеток грызуна. Молодые бациллы окрашиваются нормально и в общем не представляют ничего особенного. Но рядом встречаются другие гигантские клетки (таб. III, фиг. 4), где бациллы (а) одеты толстым слоем аморфного и бесцветного вещества (b). Выделение этого вещества становится все



Фиг. 63. То же известковое тело, обработанное разведенной кислотой.



Фиг. 64. Человеческий золотушный туберкул, заключающий известковое тело (по Ш ю п п е л ю).



Фиг. 65. Известковое тело, заключенное в лимфатическом узле человека (по Ц и г л е р у).

более и более обильным, так что бациллы бывают окружены несколькими концентрическими слоями. Часто микробы еще сохраняют свою характеристичную окраску генцианом или фуксином, но еще чаще вполне ее утрачивают, принимая добавочную окраску (фиг. 5).

Иногда в центре известкового тела можно видеть бациллу, разделенную надвое, при чем одна половина сохраняет первоначальную окраску, тогда как другая лишилась ее (фиг. 6.). Целым рядом постепенных преобразований можно притти к обесцвеченным бациллам, следы которых еще заметны по ясно обозначенному контуру (фиг. 7). В конце-концов бацилла ничем не отличается от окружающей среды (фиг. 8), и дело кончается полным ее исчезновением (фиг. 9). Последняя стадия, встречаемая чаще всего, представляется нам в виде полосатых известковых тел.

В то время как слои пропитаны фосфорнокислой известью, оболочки, не поддающиеся действию слабых кислот, состоят из

¹⁾ Ziegler. Lehrbuch d. path. Anatomie. 6-е издан. 1890, т. II, стр. 98, фиг. 50.

вещества, одинакового с тем, которое составляет оболочку туберкулезной бациллы. Подобно этим последним, они растворяются концентрированными кислотами, вовсе не изменяются от действия щелочей и не дают красного окрашивания с реактивом Милона.

После всего сказанного надо допустить, что концентрические слои представляют собою выделения, совершенно аналогичные тем кутикулам, которые мы заметили у грегариин и нематод, окруженных фагоцитами дождевого червя. У *Meriones* мы видим присутствие нескольких оболочек, появляющихся у бациллы, которая защищается против захватившей ее гигантской клетки. С другой стороны, очень вероятно, что фосфорнокислая известь отлагается самой гигантской клеткой при ее реакции против бациллы.

Итак, борьба двух живых организмов—туберкулезной бациллы и гигантской клетки *Meriones*—производится с помощью выделений. Бацилла защищается выделением кутикулярных оболочек и, вероятно, также выделением токсинов, а гигантская клетка отлагает известь, в которую она замуровывает бациллу, что кончается во многих случаях смертью этой последней. По всей вероятности, гигантская клетка производит также пищеварительные жидкости, служащие ей для переваривания бациллы.

Отложение фосфорнокислой извести требует щелочной среды внутри гигантской клетки, что и может быть доказано различными реакциями. Так, сернокислый ализарин, весьма чувствительный реактив, дает резкое фиолетовое окрашивание, обнаруживая этим щелочное содержимое гигантской клетки и известкового тела, произведенного бациллой. Очень сильное окрашивание гематоксилином подтверждает тот же факт (фиг. 8). Исследования определенных условий борьбы между микробом и фагоцитом представляют величайший интерес и составят предмет особого исследования. Здесь же мы будем иметь в виду только то заключение, что гигантские клетки, столь характерные вообще для туберкулеза, представляют действительно специальную форму фагоцитов, очень деятельных в своей борьбе против микробов. Это заключение было подтверждено Судакевичем¹⁾, открывшим свойство гигантских клеток лунца переваривать эластические волокна кожи, что указывает на очень сильную пищеварительную способность этих клеток. В этом отношении гигантские клетки туберкулов можно сравнить с остеокластами—гигантскими клетками, резорбирующими кость.

¹⁾ Virchow's Archiv, 1889, т. CXV, стр. 264.

По теории Вейгерта ¹⁾, принятой Кохом ²⁾ и некоторыми другими патологами, гигантские клетки туберкулов представляют явление частного некроза, препятствующего делению протоплазмы. Против этой теории можно возразить, помимо приведенных фактов замечательной стойкости клеток, еще и их способностью делиться на клетки меньшей величины. Факт отсутствия кариокинеза при этом делении не заключает в себе ничего удивительного, так как в этом случае с самого начала ядра многочисленны, и делению подвергается только протоплазма клетки.

Если принять мнение, высказанное некоторыми авторами и в последнее время Куном ³⁾, что раздробление ядра, увеличивая его поверхность, содействует усилению внутриклеточного питания, то легко можно понять полезность увеличения числа ядер в клетках, переваривающих сопротивляющиеся тела. Не надо забывать, что во время внутриклеточного пищеварения многих беспозвоночных животных часто образуются пласмодии и что эти же самые соединения клеток часто появляются во время фагоцитных реакций губок, медуз, иглокожих, моллюсков, дафний и др. Туберкулезные клетки, с помощью которых организм реагирует против микробов, часто сами погибают под влиянием этих последних и образуют тогда характеристичные некротические и казеозные массы. С одной стороны, такой исход объясняется, вероятно, отсутствием в туберкулах кровеносных сосудов. Недостаток питания уменьшает жизнеспособность и деятельность фагоцитов. В случаях значительного воспаления при впрыскивании туберкулина Кох наблюдал улучшение в состоянии свинок; другие исследователи при тех же условиях замечали временное улучшение у человека. Вероятно, здесь применяется влияние воспаления, при чем питание туберкулезных клеток улучшается; они становятся более деятельными и вследствие этого могут более сопротивляться бактериям.

Пример хронического воспаления, выбранный с целью уяснить его сущность, показал нам, что в этом случае происходит реакция фагоцитных элементов мезодермического происхождения.

Если преобладание макрофагов было бы сочтено указанием на отсутствие лейкоцитов, то не надо забывать, что между макрофагами туберкулов находится много одноядерных лейкоцитов. Их

¹⁾ Deutsche Med. Wochenschr., № 3, стр. 102, год 1891.

²⁾ Deutsche med. Wochenschr., 1885, и Fortschritte d. Medicin, 1888, стр. 809.

³⁾ Physik ökon. Gesellschaft zu Königsberg, 3 апр 1890.

частое присутствие в крови чахоточных было уже констатировано Эрлихом ¹⁾.

Проказа — хроническая болезнь, близкая к туберкулезу — должна неоспоримо рассматриваться, как борьба мезодермических фагоцитов, борьба, продолжающаяся долгие годы, против вторжения специфической бациллы. Хотя до сих пор еще не знают точным образом происхождения макрофагов, известных под именем лепрозных клеток, тем не менее весьма вероятно, что они происходят из эпителиальных и соединительнотканых клеток, так же как и из одноядерных лейкоцитов. Эти клетки соединяются для произведения гранулем и функционируют в качестве фагоцитов, разрушая находящихся в них бацилл. Исследования Нейсера ²⁾ и Кебнера ³⁾ так же, как и позднейшие работы Судакевича ⁴⁾ и Савченко ⁵⁾, не оставляют никакого сомнения в общем характере клеточной патологии проказы. Мне приходилось несколько раз изучать кожную и печеночную проказу (между прочим, по препаратам Мускатблита, сделанным в моей прежней одесской лаборатории), и я могу подтвердить, что в этих случаях все лепрозные клетки имели характер мезодермических фагоцитов. В печени эндотелиальные клетки чаще всего захватывают лепрозных бацилл; внутри этих клеток можно заметить громадное количество вакуолей. Такое вакуолярное перерождение — если на него смотреть в связи с явлениями фагоцитарной борьбы — должно быть понято, как обильное выделение пищеварительных жидкостей, подобное тому, какое мы находим у простейших в период внутриклеточного пищеварения. Внутри лепрозных клеток вообще и в кожных в частности часто можно найти множество разрушенных бацилл, что указывает на терапевтическую роль фагоцитов. Буане и Борелю ⁶⁾ не удалось подтвердить этой роли фагоцитов или потому, что они имели дело с исключительными случаями, или, что еще вероятнее, вследствие недостаточности их наблюдений.

Между туберкулезными заболеваниями есть одно, представляющее для нас совсем особенный интерес. Это — туберкулез почек у

¹⁾ Charité-Annalen, XII, 1887 и Farbenanalytische Untersuchungen etc., 1891, I, стр. 124.

²⁾ Virchow's Archiv, 1881, т. LXXXIV, стр. 520.

³⁾ Virchow's Archiv., 1882, т. LXXXVIII, стр. 299.

⁴⁾ Beiträge zur pathol. Anat. Ziegler, т. II, fasc. I.

⁵⁾ Там же, т. IX, стр. 241.

⁶⁾ Comptes rendus de la Société de Biologie, 1890, стр. 38.

обак и легочный туберкулез кошек, производимый нематодами и недавно изученный Эпштейном и Николаером¹⁾. Здесь происходит образование настоящих туберкулов из одних эпителиоидных клеток (у собак) или вместе с гигантскими (у кошек). Туберкулы развиваются вокруг личинок нематод. Каждый туберкул у собак заключал по одной живой личинке, окруженной массою туберкулезных клеток. Мы видим в данном случае скопление фагоцитов вокруг бесспорно живого организма. Пример этот показывает нам поразительную аналогию с наблюдением (5-я лекция) у дождевого червя скопления фагоцитов вокруг живых личинок *Rhabditis*. Мы видим здесь снова, что соединение амебовидных клеток может быть вызвано живыми организмами и вовсе не требует присутствия мертвых веществ или трупных паразитических выделений. К сожалению, эти случаи туберкулеза, вызванного животным паразитизмом, недостаточно изучены, и еще не знают ничего точного о происхождении и развитии их туберкулов.

По исследованиям Бро²⁾ существует большая аналогия между явлениями хронического воспаления, вызванными туберкулезными бациллами, и между процессом, известным под именем гипертрофического цирроза. В обоих случаях происходит реакция соединительной ткани или, скорее, вообще мезодермических элементов; эта реакция продолжается долгие периоды.

Если даже допустить, что конечная причина цирроза есть химические яды, как свинец, алкоголь и др., то и тогда остается аналогия этих патологических процессов. Но только при инфекционных хронических воспалениях фагоциты направляются к паразитам, тогда как при циррозах эти клетки нападают главным образом на элементы, ослабленные действием ядов. Результат может быть совершенно различный, так как в одном случае фагоциты разрушают микробов, а в другом они уничтожают клетки самого организма. Последний случай сближает хронические воспаления с явлениями атрофии, которые должны быть изучены отдельно.

¹⁾ Virchow's Archiv, 1889, т. 118, стр. 432, pl. XIII, XIV.

²⁾ Archives générales de Médecine, 1888, стр. 47.