

ОРИГИНАЛЬНЫЯ СТАТЬИ.

О серодіагностикѣ по способу связыванія комплекмента *).

Е. М. Лепскаго.

За послѣдніе два года въ заграничной, главнымъ образомъ нѣмецкой, медицинской прессѣ появилось значительное число работъ, посвященныхъ такъ называемому методу связыванія комплекмента. Такъ какъ этотъ новый серодіагностическій методъ представляетъ большой теоретическій интересъ и уже далъ нѣкоторые практическіе результаты, то будетъ нелишнимъ дать о немъ краткій очеркъ.

Появившіяся въ русской литературѣ статьи Д. Плетнева и Ю. Цитрона въ № 2 „Мед. обозрѣнія“ и М. Членова въ №№ 8 и слѣд. „Русск. Врача“ касаются только вопроса о примѣненіи, этого метода къ серодіагностикѣ сифилиса. Правда, въ приложеніи къ сифилису этотъ способъ далъ наиболѣе убѣдительные результаты, но область примѣненія его гораздо шире.

Методъ связыванія комплекмента уже примѣнялся съ успѣхомъ для серодіагностики бугорчатки, тифа, гонококковыхъ заболѣваній, для дифференцировки бактерій, для судебно медицинскихъ цѣлей и т. п.

Прежде чѣмъ излагать сущность этого метода, напомнимъ извѣстные читателю изъ ученія о невоспримчивости факты, которые лежатъ въ основѣ его.

Если вводитъ животному подъ кожу, въ брюшную полость или прямо въ кровеносную систему чуждыя ему вещества, то организмъ животного, какъ извѣстно, реагируетъ на это образованіемъ особыхъ, специфическихъ для каждаго даннаго случая веществъ. Общеизвѣстный примѣръ такого рода явленій представляетъ возни-

*) Доложено въ засѣданіи Общества врачей 22 марта 1908 г.

кновеніе дифтерійнаго антитоксина въ крови лошади, получающей впрыскиванія дифтерійнаго токсина.—Если животному вида А ввести въ кровеносную систему кровяную сыворотку животнаго вида В, то въ крови перваго животнаго появятся преципитины, которые съ сывороткой вида В дадутъ *in vitro* специфическіе осадки.—Отъ подкожныхъ впрыскиваній разводки какой-либо бактеріи въ крови взятаго для опыта животнаго появляются бактериолизины, растворяющіе *in vitro* разводки впрыснутой бактеріи. Точно также, впрыскивая животному красные кровяные шарики животнаго другаго вида, можно получить гемолизины для этихъ красныхъ шариковъ.

Всѣ эти реакціи животнаго организма строго специфичны. Дифтерійный антитоксинъ, нейтрализуетъ только дифтерійный токсинъ, но совершенно не нейтрализуетъ, напр., токсина столбняка. Преципитины, полученные путемъ впрыскиванія животному кровяной сыворотки человѣка, даютъ осадки только съ сывороткой человѣка. Гемолизины растворяютъ только красные шарики того вида, отъ котораго бралась кровь для впрыскиванія и т. д.

Такую же точно специфическую реакцію организмъ животнаго обнаруживаетъ и тогда, когда чуждыя ему вещества попадаютъ въ него не благодаря нашимъ экспериментамъ, а случайно, какъ это бываетъ при зараженіи организма бактеріями или при отравленіи его ихъ токсинами. Новыя вещества, вырабатываемыя при этомъ организмомъ, служатъ, какъ извѣстно, для обезвреживанія внѣдрившагося болѣзнетворнаго начала.

Всѣ тѣла, которыя, попавши въ организмъ животнаго, вызываютъ появленіе въ немъ новыхъ, специфическихъ веществъ, получили общее названіе „антигеновъ“.

Тѣла же, получающіяся какъ результатъ реакціи организма на внѣдреніе чуждыхъ ему веществъ, носятъ общее названіе „противотѣлъ“, *Antikörper*.

Механизмъ обезвреживанія болѣзнетворнаго начала не во всѣхъ случаяхъ одинаковъ. Въ нѣкоторыхъ случаяхъ со стороны организма въ процессѣ уничтоженія проникшихъ въ него чуждыхъ веществъ участвуютъ не одно, а два тѣла. Это видно, напр., изъ слѣдующаго опыта. Если взять свѣжую кровяную сыворотку кролика, которому дѣлались впрыскиванія изъ красныхъ кровяныхъ шариковъ барана, и къ этой сывороткѣ прибавить красныхъ шариковъ барана, то они быстро растворятся. Смѣсь, бывшая раньше мутной, станетъ прозрачной. Но если мы возьмемъ отъ кролика сыворотку предварительно нагрѣемъ до 56° въ теченіе 30 мин. и послѣ этого прибавимъ къ ней красн. шарики барана, то они не растворятся. Однако, стоитъ только прибавить

въ этой смѣси свѣжей неподогрѣтой сыворотки, взятой отъ какого-бы то ни было другого животнаго, напр. отъ морской свинки, и красн. шарики сейчасъ же растворятся. Очевидно, что нагрѣваніемъ мы разрушили въ гѣмолитической сывороткѣ какое-то вещество, необходимое для растворенія красныхъ шариковъ и находящееся въ свѣжей сывороткѣ каждаго животнаго. Чтобы красные шарики растворились необходимо было прибавить это вещество, оно было поэтому Ehrlich'омъ названо „комплементамъ“, т. е. добавочнымъ веществомъ. Самъ по себѣ комплементъ не въ состояніи растворять красные шарики. Онъ можетъ дѣйствовать на нихъ только въ присутствіи гѣмолитической сыворотки; въ этой сывороткѣ находится, слѣдовательно, какое-то тѣло, которое является какъ бы посредникомъ между комплементомъ и красн. кровяными шариками; оно соединяется съ одной стороны съ комплементомъ, съ другой стороны съ красн. шарикомъ и такимъ образомъ даетъ возможность комплементу дѣйствовать на эритроциты. Это тѣло было поэтому названо Ehrlich'омъ „Ambozeptor“ или „Zwischenkörper“, т. е., посредствующее, промежуточное тѣло.

При раствореніи бактерій при помощи соотвѣтствующей бактериолитической сыворотки наблюдаются такіа же явленія. Если продержать эту сыворотку полчаса при 56°, она теряетъ способность растворять бактеріи, становятся „инактивной“; отъ прибавленія свѣжей сыворотки другого животнаго (комплемента) она снова приобрѣтаетъ эту способность.

Комплементъ, какъ мы сказали, содержится въ свѣжей сывороткѣ всякаго животнаго. Сыворотка каждаго животнаго можетъ служить комплементомъ при различныхъ амбоцепторахъ. Комплементъ, слѣдовательно не специфиченъ.

Амбоцепторъ, наоборотъ, строго специфиченъ. Какъ къ опредѣленному замку подходитъ только опредѣленный ключъ, такъ каждому антигену соотвѣтствуетъ только одинъ опредѣленный амбоцепторъ. Еслибъ мы къ краснымъ шарикамъ человѣка прибавили гѣмолитич. сыворотку, полученную путемъ впрыскиванія животному красн. шариковъ овцы, а не человѣка, то человѣческіе кр. шарики не растворились бы. Слѣдоват., амбоцепторы, находящіяся въ этой гѣмолитической сывороткѣ, не подходятъ для растворенія эритроцитовъ человѣка. Точно такъ же, если бы мы вмѣсто тифозной иммунной сыворотки прибавили къ тифознымъ палочкамъ, напр. холерную иммунную сыворотку, то растворенія бактерій не произошло бы. Амбоцепторъ, находящійся въ холерной иммунной сывороткѣ, не могъ бы служить посредникомъ между комплементомъ и тифозными палочками. Это значитъ, что и бактериолитическіе амбоцепторы, какъ и гѣмолитическіе, специфичны.

Итакъ, въ явленіи гѣмолиза или бактериолиза, кромѣ растворяемаго краснаго шарика или бактеріи, принимаютъ участіе еще два тѣла: 1) не специфичный, разрушающійся при 56° комплементъ и 2) стойкій по отношенію къ температурѣ амбоцепторъ.

Послѣ того, какъ комплементъ подѣйствовалъ на бактерію, эритроцитъ и т. п., его уже невозможно использовать для какихъ нибудь другихъ цѣлей, онъ уже „связанъ“. Это можно доказать слѣдующими опытами. Нальемъ въ пробирку опредѣленныя количества 1) эмульсіи изъ тифозныхъ палочекъ, 2) иммунной тифозной сыворотки (амбоцепторъ) и 3) свѣжей сыворотки морской свинки (комплементъ). Поставимъ эту пробирку на часъ въ термостатъ, чтобъ успѣла пройти реакція „связыванія комплемента“, и тифозныя палочки растворились; затѣмъ прибавимъ туда красныхъ шариковъ овцы соотвѣтствующую инактивную гѣмолитическую сыворотку. Что произойдетъ? Мы знаемъ, что красные шарики, смѣшанные съ соотвѣтствующей гѣмолитической сывороткой, въ присутствіи комплемента должны растворяться. Въ нашей пробиркѣ имѣется налитый туда раньше комплементъ. Растворенія эритроцитовъ, однако, не произойдетъ. Причина та, что имѣющійся въ нашей пробиркѣ комплементъ уже раньше пошелъ на соединеніе съ тифозными палочками, уже „связанъ“.

Можно произвести этотъ опытъ и наоборотъ. Нальемъ сначала въ пробирку 1) эмульсію изъ красныхъ шариковъ 2) соотвѣтствующую инактивную гѣмолитич. сыворотку и 3) комплементъ. Черезъ нѣкоторое время красные шарики окажутся растворенными. Если теперь налить въ пробирку эмульсію изъ тифозныхъ палочекъ и соотвѣтствующую бактериолитическую сыворотку, тифозныя палочки не растворятся, потому что необходимый для этого комплементъ уже раньше израсходованъ на раствореніе эритроцитовъ.

Если-бъ мы въ первомъ опытѣ прибавили къ тифознымъ палочкамъ не тифозную иммунную сыворотку, а, напр. холерную, то комплементъ не могъ бы подѣйствовать на тифозныя палочки при помощи такого не подходящаго амбоцептора; тифозныя палочки остались бы нерастворенными, а комплементъ остался бы не использованнымъ, несвязаннымъ и могъ бы пойти на раствореніе красн. шариковъ.

Такимъ образомъ, на основаніи того, наступило ли раствореніе красн. шариковъ или не наступило, можно судить о томъ, подходятъ ли взятые нами бактеріи и амбоцепторъ другъ къ другу или не подходятъ. Зная, съ какими бактеріями мы имѣемъ дѣло, мы можемъ опредѣлить, какая у насъ имѣется сыворотка, и наоборотъ.

Этотъ способъ былъ впервые примѣненъ Bordet и Gengou ¹⁾ въ разводкѣ чумы, а скоро послѣ этого и въ другимъ бактеріямъ. Но свое современное значеніе для распознаванія инфекціонныхъ болѣзней методъ связыванія комплемента приобрѣлъ послѣ того, какъ Wassermann и Bruck ²⁾ предложили пользоваться при этомъ не цѣльными бактеріями, а экстрактами изъ нихъ или изъ органовъ содержащихъ болѣзнетворное начало.

Пользованіе экстрактами представляетъ значительныя преимущества передъ способомъ Bordet и Gengou. Въ то время, какъ этотъ послѣдній способъ примѣнимъ только въ тѣхъ случаяхъ, когда мы можемъ получить чистую разводку возбудителя болѣзни, модификація Wassermann'a и Bruck'a примѣнима и при такихъ заболѣваніяхъ, возбудитель которыхъ еще неполученъ въ чистой культурѣ, какъ при сифилисѣ, или даже совсѣмъ еще не найденъ, какъ при оспѣ. Кромѣ того, какъ оказалось, ³⁾ частицы различныхъ органическихъ и неорганическихъ веществъ, какъ каолинъ, крахмалъ, казеинъ, холестеринъ и др. взвѣшенныя въ жидкости, сами по себѣ могутъ связывать комплементъ. Поэтому пользованіе эмульсіями изъ бактерій можетъ подать поводъ къ ошибочнымъ заключеніямъ, вызывая явленія связыванія комплемента тамъ, гдѣ никакой специфической реакціи нѣтъ.

Прежде всего Wassermann и Bruck ⁴⁾ примѣнили свой способъ для выясненія нѣкоторыхъ явленій, наблюдаемыхъ при бугорчаткѣ.

Какъ извѣстно, туберкулезный организмъ реагируетъ на введеніе минимальныхъ количествъ туберкулина повышеніемъ температуры тѣла, а туберкулезный очагъ при этомъ пропитывается жидкостью, въ него проникають лейкоциты и онъ размягчается. Если бы впрыснутый туберкулинъ распредѣлился равномѣрно по всему организму, то при введеніи 0,001 кровь содержала бы его приблизительно въ разведеніи 1 : 5000000. Такое разведеніе туберкулина впрыснутое непосредственно въ очагъ, напр. при волчанкѣ, не вызываетъ никакой реакціи. Если же при обычныхъ впрыскиваніяхъ туберкулезный очагъ все-таки реагируетъ, то надо предположить, говорятъ Wassermann и Bruck, что онъ притягиваетъ къ себѣ изъ крови впрыснутый туберкулинъ. Для объясненія этого явленія они принимаютъ, что туберкулезный очагъ содержитъ анти-туберкулинъ, какъ продуетъ реакціи вѣтговъ на заключающіяся въ очагѣ туберкулезныя палочки. Дѣйствіе туберкулина потому концентрируется на

¹⁾ An. de l' Inst. Pasteur. T. XV.

²⁾ Med. Klinik. 1905. № 55.

³⁾ Landsteiner u. Stankowitsch. Centr. f. Bakt. Orig. Bd. 41 и 42, Landsteiner и Uhlriz, ibid. Bd. 40.

⁴⁾ Deutsche med. Woch. 1906. № 12.

туберкулезномъ очагѣ, что только тамъ онъ находитъ специфичное для него противотѣло. Соединяясь въ очагѣ съ антитуберкулиномъ впрыснутый туберкулинъ связываетъ тамъ комплементъ, который и производитъ переваривающее дѣйствіе на туберкулезную ткань. Получающіяся при этомъ растворимыя вещества всасываются въ кровеносную систему и вызываютъ повышение температуры.

Для экспериментальнаго подкрѣпленія своей гипотезы эти авторы и воспользовались методомъ связыванія комплемента.

Туберкулезная легочная ткань была разрѣзана на мелкіе куски, на каждый граммъ легкаго было прибавлено 4 куб. сант. физиологич. раствора поваренной соли, содержавшаго 0,5% карболовой кислоты; эта смѣсь встряхивалась въ особомъ аппаратѣ въ теченіе 24 часовъ, затѣмъ центрифугировалась до тѣхъ поръ, пока верхній слой не станетъ совершенно прозрачнымъ. Этотъ экстрактъ изъ туберкулезнаго легкаго и служилъ для опытовъ.

Если въ туберкулезной ткани имѣется антитуберкулинъ, предполагали Wassermann и Bruck, то полученный экстрактъ въ соединеніи съ туберкулиномъ можетъ связывать комплементъ. И дѣйствительно, если смѣшать экстрактъ изъ туберкулезнаго легкаго въ опредѣленномъ отношеніи съ туберкулиномъ, прибавить туда свѣжей кровяной сыворотки морской свинки въ качествѣ комплемента, поставить эту смѣсь на часъ въ термостатъ, затѣмъ прибавить красн. бр. шариковъ съ соотвѣтствующей гѣмолитической сывороткой, то растворенія эритроцитовъ не произойдетъ. Слѣдовательно комплементъ здѣсь уже раньше былъ связанъ, а это въ свою очередь доказываетъ, что въ экстрактѣ имѣлось противотѣло туберкулина, антитуберкулинъ.

Если смѣшать туберкулинъ съ экстрактомъ изъ нормальной легочной ткани, то связыванія комплемента не произойдетъ, и прибавленные потомъ эритроциты съ гѣмолитической сывороткой растворятся.

Далѣе, смѣшивая экстрактъ изъ туберкулезныхъ органовъ съ противотуберкулезной сывороткой, Wassermann и Bruck также получили связываніе комплемента. Такъ какъ противотуберкулезная сыворотка содержитъ антитуберкулинъ, то они справедливо видятъ въ этомъ результатѣ экспериментальное доказательство того, что въ туберкулезныхъ органахъ находится туберкулинъ.

Большинство изъ этихъ наблюденій однако не было подтверждено другими авторами. Такъ, Weil и Nakajama⁵⁾, повторившіе эти опыты приходятъ къ заключенію, что опыты Wassermann'a и Bruck'a не доказываютъ присутствія антитуберкулина въ туберку-

5) München. med. Wech. 1906. № 21.

лезномъ очагѣ. Дѣло въ томъ, что туберкулинъ, взятый въ значительномъ количествѣ, самъ по себѣ способенъ связывать комплементъ. Поэтому связываніе комплемента, полученное Was. и Bruck'омъ, быть можетъ, является слѣдствіемъ суммированнаго дѣйствія туберкулина, находящагося въ экстрактѣ изъ органа, и туберкулина Koch'a.—Кромѣ того, какъ указываютъ Weil и Nakajama, мало вѣроятно, чтобы въ больномъ органѣ или въ экстрактѣ изъ него находились рядомъ туберкулинъ и антитуберкулинъ и не вступали другъ съ другомъ въ соединеніе, Morgenroth и Lydia Rabinowitsch ⁶⁾, повторяя опыты Wass. Bruck'a, также не могли подтвердить полученные ими результаты. Кромѣ того, они показали, что самая гипотеза Wassermann'a и Bruck'a о дѣйствіи туберкулина на организмъ, покоится на неправильной предпосылкѣ. Если даже допустить, говорятъ Morgenroth и Rabinowitsch, что въ туберкулезномъ органѣ дѣйствительно имѣется антитуберкулинъ и что впрыснутый туберкулинъ тамъ съ нимъ соединяется, связываемая комплементъ, то этимъ все же не можетъ быть объяснено вызываемое туберкулиномъ размягченіе туберкулезной ткани и повышение температуры. Комплементъ, соединяясь съ антитуберкулиномъ, какъ съ амбоцепторомъ, можетъ черезъ его посредство подѣйствовать только на туберкулезную палочку а не на какую-либо ткань.

Когда въ опытѣ Pfeiffer'a въ брюшную полость морской свинки впрыскиваютъ холерныхъ вибрионовъ съ соответствующими амбоцепторами (холерной иммунной сывороткой), то находящійся въ брюшной полости комплементъ дѣйствуетъ только на холерныхъ вибрионовъ, но не дѣйствуетъ напр. на эндотелій брюшины. Точно также и въ туберкулезномъ очагѣ комплементъ не можетъ дѣйствовать на легочную ткань; слѣдовательно, нельзя ему приписывать размягченіе ткани и повышение температуры.

Такимъ образомъ, гипотезу Wassermann'a и Bruck'a о дѣйствіи туберкулина на организмъ можно считать опровергнутой.

Изъ работъ, посвященныхъ изслѣдованію туберкулеза при помощи метода связыванія комплемента, слѣдуетъ упомянуть еще объ интересныхъ наблюденіяхъ Bruck'a ⁷⁾ надъ больнымъ съ просвидной бугорчаткой.

Изслѣдуя сыворотку этого больного на пятый день послѣ начала болѣзни, Bruck нашелъ, что она въ смѣси съ противотуберкулезной сывороткой связываетъ комплементъ, слѣдовательно содержитъ туберкулезный антигенъ. Черезъ недѣлю этого веще-

⁶⁾ Deutsche med. Woch. 1907. № 18.

⁷⁾ Deutsche med. Woch. 1906. № 24.

ства уже нельзя было открыть въ крови больного; за то сыворотка его теперь связывала комплементъ, если ее смѣшивали съ туберкулиномъ; слѣдовательно, она содержала антитуберкулинъ. Еще на 10 дней позже сыворотка больного не давала больше реакціи на антитуберкулинъ, за то опять обнаруживала присутствіе вещества туберкулезныхъ палочекъ. „Гибель больного организма въ борьбѣ съ бактеріями была здѣсь прекрасно видна *in vitro*“, говорить по этому поводу Bruck.

Наибольшее число работъ, касающихся метода связыванія комплемента, относится къ серодиагностикѣ сифилиса. Въ примѣненіи къ сифилису этотъ методъ далъ и наиболѣе интересные результаты.

Технику серодиагностики сифилиса по способу связыванія комплемента выработали также Wassermann и Bruck; она описана подробно въ 55 томѣ *Zeitschr. f. Hygiene* ⁸⁾ въ статьѣ Wassermann, Neisser'a, Bruck'a и Schucht'a. Въ общемъ техника та же, что въ примѣненіи этого метода къ туберкулезу.

Материаломъ для добыванія болѣзнетворнаго начала, сифилитическаго антигена, этимъ авторамъ служили органы сифилитическихъ плодовъ, кровь сифилитиковъ во вторичномъ стадіи болѣзни, кондиомы, а также органы и кровь зараженныхъ сифилисомъ обезьянъ. Этотъ материалъ въ измельченномъ видѣ смѣшивается съ физиологич. растворомъ повареной соли, содержащимъ 0,5% карболовой кислоты; смѣсь эта встряхивается въ теченіе 24 часовъ, затѣмъ центрифугируется. Словомъ, все какъ было указано для туберкулезныхъ органовъ.

Для полученія матеріала, содержащаго сифилитическія противотѣла, авторы впрыскивали обезьянамъ полученный вышеописаннымъ образомъ экстрактъ изъ сифилитическихъ органовъ. Послѣ 4—5 впрыскиваній съ промежутками въ 1—2 недѣли, обезьянамъ дѣлалось кровопусканіе и полученной сывороткой пользовались для опытовъ.

Если полученный экстрактъ содержитъ сифилитическій антигенъ, а полученныя отъ обезьяны сыворотка содержитъ сифилитическія противотѣла, то въ смѣси они должны связывать комплементъ, что, какъ мы видѣли, выражается въ отсутствіи гѣмолиза прибавленныхъ эритроцитовъ съ гѣмолитической сывороткой.

Оказалось, что если смѣшать 0,1 куб. сант. экстракта изъ сифилитич. органовъ, 0,1 куб. сант. противосифилитической обезьянней сыворотки, прибавить къ нимъ 0,1 куб. сант. свѣжей сыворотки морской свинки (комплемента), поставить пробирку въ термостатъ

⁸⁾ *Zeitschr. f. Hygiene* 1906 Bd. 53.

и черезъ часъ прибавитѣ еще 1 куб. сант. 5% эмульсиі изъ кр. кровян. шариковъ съ соотвѣтствующей (инактивированной) гѣмолитической сывороткой, то дѣйствительно растворенія кр. шариковъ не произойдетъ; комплементъ, значить, связанъ.

Было однако слишкомъ поспѣшнымъ считать этимъ уже доказаннымъ, что во взятыхъ нами жидкостяхъ дѣйствительно имѣются сифилитическіе антигенъ и противотѣла.

Дѣло въ томъ, что какъ мы уже видѣли при опытахъ надъ туберкулезными органами, экстракты изъ больныхъ и даже изъ нормальныхъ органовъ, а также сифилитическая и нормальная кровяная сыворотка, взятые въ значительныхъ количествахъ, сами по себѣ тоже связываютъ комплементъ и такимъ образомъ могутъ помѣшать гѣмолизу.

Поэтому необходимо поставить контрольные опыты съ пробирками, въ которые входило бы только одно изъ этихъ взаимодействующихъ тѣлъ, либо экстрактъ, либо сыворотка.

Если въ этихъ контрольныхъ пробиркахъ комплементъ не будетъ связанъ, то связываніе его въ первомъ опытѣ можно будетъ приписать именно взаимодействию антигена и противотѣла.

При этихъ опытахъ существуетъ еще другой источникъ ошибокъ. Кровяная сыворотка обезьяны, получавшей впрыскиванія экстракта изъ человѣческихъ органовъ можетъ давать осадки въ смѣси съ этимъ экстрактомъ. А при образованіи осадковъ можетъ быть увлеченъ и комплементъ. Отсутствие гѣмолиза въ такихъ опытахъ можетъ поэтому быть слѣдствіемъ образованія осадка и вовсе не доказываетъ, что въ нашихъ пробиркахъ имѣются сифилитическій антигенъ и противотѣла.

Необходимо поэтому поставить еще другой контрольный опытъ, въ которомъ противосифилитическая обезьянья сыворотка смѣшивалась бы съ экстрактомъ изъ нормальныхъ человѣческихъ органовъ. Если въ этомъ случаѣ комплементъ связанъ не будетъ и гѣмолизъ наступитъ безпрепятственно, то въ первомъ случаѣ отсутствіе гѣмолиза дѣйствительно было вызвано присутствіемъ специфическихъ сифилитическихъ веществъ, которыя и связали комплементъ.

Кромѣ того, необходимо поставить параллельно контрольные опыты, имѣющіе цѣлью провѣрить годность гѣмолитической системы и т. п.

Обставляя свои опыты цѣлымъ рядомъ контролей, устраняющихъ всѣ возможные источники ошибокъ, авторы приходятъ въ концѣ концовъ къ заключенію, что здѣсь имѣется специфическая для сифилиса реакція.

Переходя къ изслѣдованію людей по этому способу, авторы нашли слѣдующее.

Сыворотка людей никогда не болѣвшихъ сифилисомъ почти никогда не обнаруживаетъ присутствія сифилитическаго антигена.

Изъ 359 изслѣдованныхъ въ этомъ направленіи лицъ только въ одномъ случаѣ получился положительный результатъ.

Сыворотка сифилитиковъ обнаруживаетъ присутствіе сифилитическаго антигена въ значительномъ числѣ случаевъ: изъ 257 случаевъ положительный результатъ получился 49 разъ (въ 19%). Если же изслѣдовать сыворотку сифилитиковъ не только на присутствіе антигена, но и на присутствіе противотѣля, то процентъ случаевъ дающихъ положительный результатъ значительно повысится. Такъ, въ 262 случаяхъ, о которыхъ сообщаютъ Neisser Bruck и Schucht⁹⁾ присутствіе того или другого сифилитическаго продукта можно было обнаружить 172 раза, т. е. въ 65,5%.

Съ тѣхъ поръ какъ были опубликованы эти первыя работы о серодіагностикѣ сифилиса число относящихся сюда наблюденій значительно увеличилось. Но всѣ изслѣдователи въ общемъ подтверждаютъ полученные первоначально результаты.

Такъ Citron, Blumenthal и Muhsam¹⁰⁾ изслѣдовали 156 несифилитиковъ и всѣ они дали отрицательный результатъ; изъ 108 изслѣдованныхъ ими сифилитиковъ положительный результатъ получился въ 74%.—Meier изслѣдовалъ около 350 случаевъ, причѣмъ и у него изъ несифилитиковъ никто не далъ положительной реакціи, а изъ сифилитиковъ положит. реакцію дали 85%.—Въ засѣденіи медицинскаго общества въ Берлинѣ 19 II. 08 г.¹¹⁾ Fleischmann уже могъ указать на имѣющіеся въ литературѣ 900 случаевъ изслѣдованія сыворотки несифилитиковъ. Изъ этихъ 900 случаевъ только 6 дали положительную реакцію. Изъ имъ самимъ изслѣдованныхъ 160 сифилитиковъ положительную реакцію дало 73%.

Чрезвычайно интересны данныя, полученныя при изслѣдованіи при помощи метода связыванія комплемента паралитиковъ и табиговъ.

Wassermann и Plaut¹²⁾ изслѣдовали спинномозговую жидкость 41 паралитика на присутствіе въ ней сифилитическихъ продуктовъ. Оказалась, что въ 32 случаяхъ несомнѣнно имѣлись сифилитическіе противотѣля, въ 4 случаяхъ результатъ былъ неясенъ, въ 5 случаяхъ—отрицательный; эти результаты являются первыми, экспериментальнымъ подтвержденіемъ теоріи Erb'a о связи между сифилисомъ и прогрес. параличемъ. Наши авторы, однако, настоятельно осторожны, что никакого вывода отсюда не дѣлаютъ, а указы-

⁹⁾ Deutsche med. Woch. 1906 № 48.

¹⁰⁾ См. статью Wassermann'a въ № 50 Berl. klin. Woch. за 1907 г.

¹¹⁾ См. отчетъ въ № 8. Münch. med. Woch. за 1908 г.

¹²⁾ Deutsche med. Woch. 1906 № 44.

вають только, что большинство изъ этихъ паралитиковъ, какъ видно изъ опытовъ, страдало раньше сифилисомъ.

Мы сейчасъ увидимъ что дальнѣйшія изслѣдованія при помощи метода связыванія комплемента привели другого автора, Peritz'a, къ остроумной гипотезѣ о связи между сифилисомъ и парасифилитическими заболѣваніями.

Изслѣдованія другихъ авторовъ подтвердили въ общемъ приведенныя выше наблюденія Wassermann'a Plaut'a.

Такъ 8 паралитиковъ, изслѣдованныхъ Morgenroth и Sterz'омъ ¹³⁾ всѣ дали положительную реакцію.

По сообщенію Schütze ¹⁴⁾ 8 табиковъ, въ анамнезѣ у которыхъ имѣлся сифилисъ, всѣ обнаружили присутствіе сифилитическихъ противотѣлъ въ спинномозговой жидкости.

Citron ¹⁵⁾ изъ 15 случаевъ спинной сухотки получилъ положительный результатъ 12 разъ.

Citron, Blumenthal и Mühsam ¹⁰⁾ у 43 табиковъ получили положительную реакцію въ 79%.

Citron обращаетъ вниманіе на любопытное и странное на первый взглядъ явленіе, что среди лицъ, въ тѣлѣ которыхъ обнаружены сифилитическія противотѣла, много такихъ, которые по анамнезу сифилисомъ не болѣли. Наоборотъ изъ лицъ несомнѣнно болѣвшихъ сифилисомъ, нѣкоторые не имѣютъ въ своемъ тѣлѣ этихъ продуктовъ. Онъ объясняетъ это тѣмъ, что лица, знавшія о своей болѣзни, энергично лѣчились; сифилитическій ядъ слабо успѣлъ подѣйствовать на организмъ, и реактивное образованіе противотѣлъ также было слабо. У тѣхъ же, которые о своей болѣзни не знали зараза могла сильнѣе дѣйствовать на организмъ, который и выработалъ поэтому значительное количество противотѣлъ.

Приведенныя выше цифры не оставляютъ никакого сомнѣнія въ томъ, что реакція Wassermann'a и Bruck'a представляетъ вполне надежный способъ серодиагностики сифилиса, — способъ, который долженъ сослужить большую службу клиникѣ. И дѣйствительно, въ послѣднее время все чаще раздаются голоса, подтверждающіе значеніе этой реакціи для выясненія этиологіи нѣкоторыхъ неясныхъ случаевъ. Укажемъ, напр., на недавно опубликованныя статьи Karesck'аго ¹⁶⁾ и Kroner'a ¹⁷⁾.

¹³⁾ Virch Arch. Bd. 188, Heft 1.

¹⁴⁾ Berl. klin Woch. 1907 № 5.

¹⁵⁾ Deutsche med. Woch. 1907 № 29.

¹⁶⁾ Berl. klin. Woch. 1908 № 1.

¹⁷⁾ Ibid. № 4.

Большинство авторовъ указываетъ при этомъ на то, что положительный результатъ реакціи доказателенъ; отрицательный же исходъ реакціи еще не безусловно доказываетъ, что у больного сифилиса не было.

Въ послѣднее время въ области серодиагностики сифилиса сдѣлано было еще одно интересное наблюденіе. Porges и Meier ¹⁶⁾, работая у Wassermann'a, нашли, что алкогольные экстракты изъ сифилитическихъ органовъ также даютъ съ сифилитической сывороткой реакцію связыванія комплемента. Такъ какъ вещество, дѣйствующее въ такомъ экстрактѣ, очевидно, представляетъ собой жироподобное тѣло, то они попробовали примѣнить лецитинъ, вмѣсто экстракта изъ сифилитическихъ органовъ, и при этомъ тоже получили положительный результатъ. Это не говорить противъ специфичности реакціи, такъ какъ только съ сывороткой лицъ перенесшихъ сифилисъ лецитинъ связываетъ комплементъ. Повидимому въ тѣлѣ сифилитика образуются вещества, обладающія особымъ средствомъ къ лецитинѣ. Д-ръ Peritz ¹⁷⁾ сдѣлалъ наблюденіе, что если лицу, перенесшему сифилисъ, сдѣлать нѣсколько внутримышечныхъ впрыскиваній лецитина, то сыворотка его, дававшая раньше съ лецитиномъ реакцію связыванія комплемента, теряетъ эту способность. Это можно объяснить тѣмъ, что сифилитическія продукты, обнаруживающія средство къ лецитину въ пробиркѣ, соединяются съ нимъ и внутри организма потому послѣ впрыскиваній лецитина въ организмъ, и его сывороткѣ уже нѣтъ больше свободныхъ сифилитическихъ продуктовъ. На основаніи этого наблюденія Peritz строитъ такую гипотезу относительно связи парасифилитическихъ заболѣваній съ сифилисомъ: поступающій съ пищей въ организмъ лецитинъ, не можетъ у сифилитиковъ попасть въ органы тѣла, потому что циркулирующіе въ крови сифилитическіе продукты тутъ же вступаютъ съ нимъ въ соединеніе. Органы поэтому постепенно обдѣняются лецитиномъ, а нервная система, въ которой лецитинъ составляетъ особенно важную составную часть, страдаетъ при этомъ особенно сильно. Klausner ¹⁸⁾ попытался еще болѣе упростить методъ связыванія комплемента при сифилисѣ.

Ему удалось получить связываніе при смѣшиваніи 0,2 куб. сант. сифилитич. сыворотки съ 0,6—0,7 куб. сант. дистил. воды. Но при изслѣдованіи по этому способу 70 не сифилитиковъ, положительный результатъ получился въ 10 случаяхъ (14%!).

¹⁷⁾ Berl. klin. Woch. 1908 № 2.

¹⁸⁾ Wiener klin. Woch. 1908 № 11.

Для серодіагностики тифа методъ связыванія комплемента былъ впервые примѣненъ Leuchs'омъ ¹⁹⁾. Онъ пользовался сывороткой кроликовъ, иммунизированныхъ противъ тифа. Въ смѣси съ экстрактомъ изъ тифозныхъ палочекъ эта сыворотка всегда связывала комплементъ, при томъ часто въ болѣе сильномъ разведеніи, чѣмъ то, которое необходимо было для аглютинаціи и опыта Pleiffer'a. Съ экстрактомъ изъ кишечной или паратифозной палочки тифозная иммунная сыворотка комплемента не связывала.

Къ діагностикѣ тифа у человѣка этотъ методъ былъ примѣненъ Н. Hirschfeld'омъ ²⁰⁾. Во всѣхъ изслѣдованныхъ имъ 12 случаяхъ сыворотка больныхъ въ смѣси съ экстрактомъ изъ тифозныхъ палочекъ связывала комплементъ; въ двухъ случаяхъ положительная реакція получилась тогда, когда реакція Vidal'я еще не началась.

Понятно, что примѣненіе этого метода для серодіагностики тифа ни имѣетъ большого практическаго значенія, такъ какъ для этого существуетъ гораздо легче выполняемая реакція Vidal'я. Кромѣ того, Moreschi ²¹⁾ на примѣрѣ считаетъ этотъ методъ вообще непримѣнимымъ для тифа или по крайней мѣрѣ нисколько не лучше метода Pfeiffer'a.

Выше мы указали, что благодаря модификаціи Wass. и Br., которые пользуются для этихъ опытовъ экстрактами изъ больныхъ органовъ, а не изъ чистыхъ разводовъ микробовъ, стало возможнымъ примѣнить методъ связыванія комплемента и къ такимъ болѣзнямъ, возбудитель которыхъ совсѣмъ неизвѣстенъ.

Такъ Heller и Tomarkin ²²⁾ сдѣлали попытку примѣнить его къ бѣшенству и оспѣ.

Впрыскивая кролику эмульсію изъ спинного мозга животнаго, убитаго *viro fixo*, они получили антирабическую сыворотку. Смѣшивая ее съ сокомъ изъ такого же мозга, они получили связываніе комплемента. Но такіе же результаты получились при смѣшиваніи этой сыворотки съ сокомъ изъ нормальнаго мозга.

Въ опытахъ надъ оспой въ качествѣ антигена этимъ авторамъ служилъ экстрактъ изъ оспенныхъ пустулъ. Для полученія противотѣла они впрыскивали теленку оспенный детритъ. Но результаты, полученные при смѣшиваніи сыворотки этого теленка съ экстрактомъ изъ детрита не позволяютъ заключать о присутствіи противотѣла въ добытой сывороткѣ.

¹⁹⁾ Berl. kl. Woch. 1907 № 3 и 4.

²⁰⁾ Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 61.

²¹⁾ Berl. klin. Woch. 1907 № 38.

²²⁾ D. m. W. 1907. № 20.

Занимаясь лѣтомъ 1907 г. въ институтѣ проф. Kolle, гдѣ были произведены эти опыты надъ оспой, я имѣлъ возможность повторить ихъ, пользуясь при этомъ сывороткой больного, перенесшаго натуральную оспу, какъ источникомъ противотѣла.

Эта сыворотка связывала комплементъ въ смѣси съ экстрактомъ изъ оспенныхъ пустуль. Но когда поставленъ былъ рядъ контрольных опытовъ, при которыхъ та же сыворотка смѣшивалась съ экстрактомъ изъ нормального эпидермиса, — также получилось связываніе комплемента. — Эти опыты, слѣдовательно, не позволяютъ пока дѣлать какіе-либо выводы.

Müller и Oppenheim ²³⁾ открыли при помощи метода связыванія комплемента амбоцепторы противъ гонококковъ въ крови больного, страдавшаго гонорройнымъ артритомъ.

Bruck ²⁴⁾ изъ 6 случаевъ гонорройнаго заболѣванія придатковъ матки, нашелъ амбоцепторы въ крови больныхъ только два раза.

Kolle и Wassermann ²⁵⁾ сдѣлали интересную попытку примѣнить методъ связыванія комплемента для опредѣленія титра противоменингококковой сыворотки. Вслѣдствіе того, что вирулентность менингококковыхъ культуръ быстро мѣняется, и воспримчивость къ нимъ опытныхъ животныхъ очень непостоянна, трудно опредѣлить титръ противоменингококковой сыворотки при помощи опытовъ на животныхъ. Но если такую сыворотку смѣшать съ экстрактомъ изъ менингококковъ, они вмѣстѣ свяжутъ комплементъ, и смотря по богатству сыворотки амбоцепторами, въ большей или меньшей степени помѣшаютъ гемолизу. Смѣшивая различныя сыворотки въ опредѣленныхъ отношеніяхъ съ однимъ и тѣмъ же экстрактомъ, можно получить представленіе о сравнительномъ богатствѣ сыворотки амбоцепторами, т. е. объ ихъ лечебной силѣ.

Но для того, чтобы результаты, полученные при разныхъ опытахъ можно было сравнивать между собой, содержаніе антигена въ экстрактѣ должно быть при всѣхъ опытахъ одинаково. А это пока не достигнуто.

Были попытки примѣнить методъ связыванія комплемента и для дифференцировки близко стоящихъ другъ къ другу видовъ бактерій, какъ группы холернаго вибриона ²⁶⁾ или капсульных бактерій ²⁷⁾, но результаты получились отрицательные.

²³⁾ Wien. klin. W. 1906. № 29.

²⁴⁾ Deutsche med. W. 1906. № 34.

²⁵⁾ Deutsche med. W. 1906. № 16.

²⁶⁾ Schütze. Berl. klin. W. 1907 № 6.

²⁷⁾ Ballner и Reibmayr. Münch. med. Woch. 1907 № 13.

Скажемъ еще нѣсколько словъ о примѣненіи этого метода въ судебной медицинѣ. Мы уже видѣли, что кровяная сыворотка животнаго, которому впрыскивалась сыворотка человѣка, получаетъ способность давать съ сывороткой человѣка (но не съ сывороткой другого животнаго) специфическіе осадки. Uhlenhuth и Wassermann примѣнили эту реакцію для судебно-медицинскаго распознаванія пятенъ крови и т. п.

Neisser и Sachs ²⁸⁾ предложили въ такихъ случаяхъ судить о наступленіи реакціи не по появленію осадковъ, а по связыванію прибавленнаго комплемента и по наступающей вслѣдствіе этого задержкѣ гѣмолиза.

По этому способу можно открыть присутствіе человѣческаго бѣлка даже когда онъ имѣется въ разведеніи 1 : 1,000,000. Но именно такая высокая чувствительность метода дѣлаетъ его примѣненіе въ судебной медицинѣ невозможнымъ. Friedberger ²⁹⁾ показалъ, что этотъ способъ даетъ положительную реакцію и съ человѣческимъ потомъ. Такъ какъ платье, на которомъ находятся подозрительныя пятна, легко можетъ содержать и слѣды пота, то положительный результатъ можетъ получиться и тогда, когда потное платье запачкано кровью какаго нибудь животнаго, а не человѣка.

Наконецъ, слѣдуетъ упомянуть объ интересномъ сообщеніи Bruck'a ³⁰⁾, который, впрыскивая кроликамъ кровяную сыворотку европейца, монгола, малайца или разныхъ обезьянъ, получилъ сыворотки, съ помощью которыхъ можно было дифференцировать кровь отдѣльныхъ расъ между.

Изъ приведеннаго обзора видно, что область примѣненія метода связыванія комплемента очень обширна и охватываетъ почти всѣ отдѣлы медицины.

²⁸⁾ Berl. klin. Woch. 1905, № 44.

²⁹⁾ Deutsche med. W. 1906. № 15.

³⁰⁾ Berl. klin. W. 1907 № 26.