

Н. Н. ОДЕЛЕВСКАЯ

## Упрощенный метод серодиагностики брюшного и сыпного тифов

Из клиники инфекционных болезней (зв. клиникой проф. Б. А. Вольтер)  
Казанского государственного медицинского института

Для диагностики брюшного тифа Видадь в 1896 г. предложил реакцию агглютинации с сывороткой больных, причем в качестве антигена применялась живая культура палочки Эберта. Подобная же реакция была предложена в 1917 г. Вейлем и Феликсом для сыпного тифа. Обе эти реакции приобрели большую известность, получили широкое распространение и до настоящего времени являются очень ценным диагностическим методом.

Но для производства их необходима хорошо оснащенная лаборатория, постоянное наличие свежих суточных культур, достаточное количество пробирок, штативов, градуированных пипеток. Требуется затрата определенного времени (не менее суток) для постановки реакции и получения результата. Для того, чтобы эти серореакции могли быть широко использованы любым практическим врачом, в любой обстановке, у постели больного, мысль ученых была направлена к упрощению оригинальных методов Видаля и Вейля и Феликса. Для этой цели вместо живых культур было предложено ставить эти реакции с убитыми культурами или с т. н. „диагностикумом“. Результаты реакции читались через 16—24 часа.

Для ускорения реакции агглютинации в 1927 г. Нобль предложил особую методику, которая состоит в применении концентрированных растворов сыворотки ( $\frac{1}{10}$  и  $\frac{1}{20}$ ) и густой бактериальной эмульсии.

При этом условии достаточно 2—5-минутного встряхивания смеси для того, чтобы получилась отчетливая реакция агглютинации. Эта модификация сделала применение реакции агглютинации возможным и без термостата и сократила время получения результатов до 10—15 минут.

За последнее десятилетие ряд авторов подтвердил ценность метода Нобля (Майофис, Орлов и Федотов, Вайслейб—при сыпном тифе; Рабинович и Чулков, Гинзбург, Рогинская—при дизентерии, сыпном и бр. тифах и при менингококковых инфекциях; Федотов И. Ф.—при мальтийской лихорадке). Другое значительное упрощение в постановку реакции агглютинации внесли в 1926 году Хедльсон и Чарльсон. Они предложили т. наз. „пластинчатый“ метод агглютинации на стекле для диагностики бруцеллезных инфекций у животных. Этот способ с 1932 г. применяет у нас в Союзе проф. Розенберг в научно-исследовательском ветеринарном институте в Горьком. В основу метода положен принцип Нобля (концентрированная сыворотка,

густая эмульсия бактерий и покачивание), но вся реакция производится не в пробирках, а на стеклянной пластинке.

Для диагностики тифозных инфекций этот метод, с применением капельного способа, был использован Греннаусом, Гусевой и Берзинь. Результаты опубликованы в 1936 г. (начало работы относится к 1933 г.). Авторы проверили данную методику и выяснили полную ее пригодность. Вместо живых культур авторы пользовались формализированными и спиртовыми „диагностикумами“.

Результаты ускоренной реакции в большинстве случаев совпадали с данными реакций, поставленных по оригинальной методике. Нежелательным моментом является выпадение положительной ускоренной реакции у различных лихорадящих больных даже и у здоровых, что наблюдалось авторами приблизит. в 33% (10 случаев на 32 сыворотки), при отрицательном результате оригинальной реакции Вейль-Феликса. Положительная реакция наблюдается в низком титре (1:1, 1:8) у лиц, перенесших в прошлом сыпной или брюшной тифы („анамнестическая реакция“). Однако, начиная с титра 1:20, авторы считают ее доказательной для заболевания брюшным тифом.

В 1934 году пластинчатый способ агглютинации на стекле был применен Месиком для диагностики сыпного тифа. Он брал сыворотку крови в разведении 1:5 до 1:50 на предметное стекло, прибавляя  $\frac{1}{4}$  петли культуры в *b. proteus* X<sub>19</sub>, смешивал стеклянной палочкой. При покачивании получался крупнохлопчатый осадок с просветлением взвеси через 1—30 сек., реже через 2—3 минуты.

В 1935 году М сик применил этот же метод при брюшно- и паратифозных заболеваниях. Реакция оказалась вполне пригодной и специфичной. Этот так называемый пластинчатый метод агглютинации дал возможность быстро производить массовые реакции агглютинации, но единственным недостатком его являлась необходимость получения кровяной сыворотки.

В связи с этим Минкевич, Рабинович и Заславская испытали данный метод для диагностики брюшного и сыпного тифа, заменив кровяную сыворотку гемолизированной кровью больного, для чего они применили взвесь микробов в дистиллированной воде и смешивали ее на стеклянной пластинке с каплей исследуемой крови. Этот же способ был испытан Булдыгиным. В своей работе он пользуется взвесями микробов в физиологическом растворе и гемолизированной кровью больного.

Методика реакций очень проста: берут 4 капли дистиллированной воды на предметном стекле, каждая смешивается с 1 петлей крови. К гемолизированной крови прибавляют взвеси *b. proteus* X<sub>19</sub>, палочки Эберта, паратифа А и В. Реакция получается немедленно или по истечении 2—5 минут.

При резко положительной реакции появляется крупно-зернистая или хлопчатая агглютинация. При покачивании стекла агглютинированные микробы собираются в виде зерен и хлопьев по периферии, оставляя центр просветленным. При отрицательной реакции взвесь остается равномерно мутной и при покачивании центр оказывается даже мутнее. Стекло с каплями необходимо рассматривать на темном фоне или в проходящем свете, хорошо—через лупу.

Автор различает несколько степеней агглютинации: резкоположительная (+++)—крупнозернистая или хлопчатая агглютинация, появляющаяся до истечения 1 минуты; положительная (++)—мелкозер-

нистая агглютинация, появляющаяся до истечения 1 минуты; слабо положительная (+) — агглютинация, появляющаяся после 2-х минут; сомнительная — очень мелкая агглютинация и отрицательная — взвесь остается равномерно мутной.

Автор пришел к заключению, что реакция с гемолизированной кровью на стекле специфична и по точности не уступает другим методам агглютинации. Она проста по технике. Возможность производства ее в любых условиях делает реакцию особенно ценной в военное время и в практической работе войскового врача.

Нас интересовало: в каком проценте случаев эта реакция совпадает с диагнозом при сыпном и брюшном тифах; как рано появляется она, в сравнении с оригинальными методами? Как долго держится? Какой процент неспецифических реакций получается у нетифозных больных?

Материалом для наших исследований служили больные инфекционной клиники мединститута. Реакции ставились в различные периоды заболевания и по возможности в период реконвалесценции, для чего больные вызывались в клинику. Одновременно ставились реакции по методике Булдыгина и оригинальные реакции Видаля и Вейля и Феликса с одним и тем же антигеном.

При сыпном тифе реакция Булдыгина совпала с диагнозом в 87%, р. Вейль-Феликса в 79%, р. Видаля (была отрицат.) в 75,5%, т. е. реакция агглютинации в модификации Булдыгина оказалась в случаях сыпного тифа чувствительнее, чем оригинальная реакция Вейль-Феликса и отчасти Видаля; при этом оказалось, что все 3 реакции совпали в 51,7%, реакции Булдыгина и Вейль-Феликса в 65,3%, р. Булдыгина дала положительный результат при отрицательной р. Вейль-Феликса в 15,5% и отрицательный результат при наличии положительной Вейль-Феликса — в 5,6%.

При заболевании брюшным тифом получились следующие результаты: Реакция в модификации Булдыгина совпала с диагнозом в 91,9%. Реакция Видаля совпала с диагнозом в 93,5% случаев и реакция Вейль-Феликса была отрицательной в 93,6%. Однако в 3,3% наблюдалась положительная реакция Булдыгина при отрицательной реакции Видаля и в 3-х случаях результаты были обратные: положительная реакция Видаля при отрицательной реакции Булдыгина.

Эти наблюдения несколько противоречат мнению Греннауса о большей чувствительности р. Видаля на стекле, чем р. В. Феликса. Большой интерес для клинициста-эпидемиолога представляет вопрос, какая из примененных реакций дает более раннее указание на наличие заболевания.

Для этого мы разбили все наблюдавшиеся случаи по отдельным дням заболевания и получили следующие результаты. При сыпном тифе количество положительных реакций Булдыгина в первые дни заболевания превалировало над количеством положительных реакций Вейля и Феликса и только, начиная с 10-го дня болезни р. Вейль-Феликса догоняла р. Булдыгина. Особенно отчетливо эта большая чувствительность р. Булдыгина отмечается на 5—6—7-й дни болезни, т. е. именно тогда, когда эта реакция имеет наибольшее значение для диагностики. При брюшном тифе, начиная с первых дней заболевания, реакция Булдыгина не уступает по числу положительных результатов оригинальной реакции Видаля. Таким образом мы видим, что и в этом отношении модификация Булдыгина оказалась не хуже,

а временами и лучше оригинальных реакций. В ряде случаев при сыпном тифе р. Булдыгина получалась положительной не только с *B. proteus* X<sub>19</sub>, но и с палочкой Эберта и паратифа В или А, это было подмечено нами там, где имелось какое-либо осложнение (паратит, пневмония, менингеальные явления) или в случаях наличия в анамнезе противобрюшнотифозных прививок или перенесенного в недавнем прошлом тифозного заболевания.

Что же касается разнообразных лихорадочных заболеваний нетифозного характера, то здесь р. Булдыгина не дала столь хороших результатов, как при тифах. Наблюдается меньший процент совпадений с диагнозом и большее количество неспецифических реакций. Особенно большое количество неспецифических реакций получилось при заболеваниях туберкулезного характера. Всего при туберкулезе различных органов реакция проверялась в 12 случаях, причем совпадение с диагнозом (отрицательная реакция) получилась при методике Булдыгина в 5 случаях, а несовпадающих с диагнозом (положительных)—в 7 случаях. При сравнении с оригинальной р. Видаля мы видим, что она получилась положительной в половине всех этих случаев, т. е. наблюдается лишь небольшое расхождение между полученными результатами.

Из литературы известно, что у тяжелых туберкулезных больных нередко отмечается положительная реакция Видаля. В наших случаях мы имели также положительные реакции Булдыгина и Видаля в 1 случае милиарного туберкулеза и в 1 случае туберкулезного менингита. Второй же случай туберкулезного менингита дал отрицательную реакцию по Булдыгину при положительной реакции Видаля.

Интересно отметить, что в упомянутом случае милиарного туберкулеза мы наблюдали нарастание титра реакции Видаля с 1:200—при поступлении до 1:800 к моменту смерти больного.

Что касается туберкулеза легких, то в этих случаях мы имели 5 отрицательных реакций Булдыгина и три положительных. При этом нужно отметить, что все упомянутые туберкулезные больные были переведены в инфекционную клинику из других лечебных заведений, как „брюшно-тифозные“, именно благодаря наличию у них положительной реакции Видаля. Вторым заболеванием по частоте ошибочных, неспецифических реакций является гемоколит.

Всего под наблюдением было 20 человек, из них в 9 случаях получена положительная реакция Булдыгина, но при этом бросается в глаза, что в 7 случаях р. Булдыгина получилась положительной с паратифом В, который, как известно, нередко дает клиническую картину гемоколита; в трех из этих случаев положительная реакция получилась исключительно с паратифом В. При гемоколитах и другие авторы, например, Тропидо и Здродовский, также отмечали получение до 51,4% неспецифических положительных реакций с *B. proteus* X<sub>19</sub>.

Значительное количество неспецифических положительных реакций было получено при различных других заболеваниях: сибирская язва, паратит, менингоэнцефалит, радикулит, остеомиелит, гумма печени, цистит и холецистит, где в 6 случаях из 13 была получена положительная реакция Булдыгина. При этом особенно интересным является то обстоятельство, что в обоих случаях холецистита мы имели положительную р. Булдыгина и одновременно р. Видаля; это может быть объяснено возможным наличием тифозно-паратифозной инфек-

ции, весьма часто являющейся этиологическим моментом при холеристите.

Что касается заболеваний грипом, при котором р. Булдыгина в 26,5% случаев выпала положительная, то необходимо отметить, что во всех этих случаях реакция получалась лишь очень нерезкой, слабopоложительной. Из 35 исследований положительная реакция получена в 9 случаях, из них в 2-х случаях больные подвергались год тому назад противобрюшнотифозным прививкам, и таким образом эти положительные реакции должны быть отнесены за счет так называемых „анамнестических“ реакций. Что касается остальных больных, то каких-либо сведений о проведении им прививок или о перенесенных ими тифозно-паратифозных заболеваний мы не имеем. Обращает на себя внимание, что из 35 исследований оригинальные р. Видаля и Вейль-Феликса также были положительными в 8 случаях (совпадают в 4 случаях).

Особую группу составляют случаи малярии, при которой очень часто отмечаются неспецифические реакции, например реакция Булдыгина получилась положительной в 10 из 54 исследований. Из 10 случаев в 2 имелись в анамнезе прививки против брюшного тифа и в одном случае перенесен брюшной тиф 3 месяца тому назад. При этом и оригинальные реакции Вейль-Феликса и Видаля дали почти совпадающие цифры с реакцией Булдыгина.

Всего при различных заболеваниях не тифозного характера на 138 исследований получилось в среднем совпадающих с диагнозом реакций Булдыгина (отрицательный результат) 69,5% и несовпадающих (положит.) 30,5%. Таким образом мы видим, что процент совпадений с диагнозом в этих случаях оказался значительно более низким, чем при оригинальных методах Видаля и Вейля-Феликса (по Видалю 79,1%, а по Вейль-Феликсу 91,4%) и лишь около 21% и 8,6% неспецифических реакций несовпадений.

| Совпадают с диагнозом |       | Не совпадают с диагнозом |       |
|-----------------------|-------|--------------------------|-------|
| р. Булдыгина в        | 69,5% | р. Булдыгина             | 30,5% |
| р. Видаля             | 79,1% | р. Видаля                | 20,9% |
| р. Вейль-Феликса      | 91,4% | р. Вейль-Феликса         | 8,6%  |

Если отсюда исключить случаи, где в анамнезе были прививки против брюшного тифа или имеются данные о перенесении бр.-т. заболевания, то количество несовпадающих реакций Булдыгина окажется несколько ниже, а именно: по Булдыгину 24,6%, по Видалю 10,1%, по Вейль-Феликсу 5,0.

Для объяснения причины все же высокого процента неспецифических реакций Булдыгина в первую очередь приходится иметь в виду очень малые разведения кровяной сыворотки при постановке реакции (1:8, 1:10), которые и при оригинальных методах дают большое количество неспецифических реакций; во-вторых, нужно принять во внимание, что благодаря ранее имевшим место заболеваниям среди населения, можно было встретиться со значительным количеством положительных реакций агглютинации, обусловленных так называемым „бытовым“ иммунитетом. В третьих, что касается выпадения положительной реакции у температуращих больных, то, повидимому, температура не играет основной роли в получении не-

специфических реакций, так как из 60 лихорадящих больных нетифозного характера только 18 дали положительную реакцию.

Необходимо обратить внимание на то, что реакция Булдыгина обладает значительной специфической чувствительностью. Так, нам неоднократно приходилось наблюдать положительную реакцию изолированно с эмульсией паратифозных бактерий, при отрицательной реакции с палочкой Эберта, в случаях заболевания паратифом А или В. Реакция была нами использована также и для диагностики небольшого числа случаев гемоколита с дизентерийными штаммами. Результаты получились хорошие. В одном случае заболевания бруцеллезом мы также получили очень отчетливую положительную р. Булдыгина.

#### Выводы

Модификация реакции агглютинации по Булдыгину, несмотря на ряд недостатков (сравнительно высокое количество неспецифических реакций при нетифозных заболеваниях), обладает все же очень большими преимуществами:

1. Реакция Булдыгина весьма проста по технике.
2. Она может быть проведена в условиях участковой работы, в работе врачей помощи на дому, при эпидемиологических обследованиях и санразведке.
3. При брюшнотифозных заболеваниях она лишь незначительно уступает оригинальному методу Видаля, при сыпном тифе может даже превышать ценность оригинального метода Вейля-Феликса.
4. Отмечено более раннее появление положительных реакций Булдыгина по сравнению с оригинальными методами.
5. Реакция Булдыгина может быть рекомендована не только для диагностики брюшного и сыпного тифов, а также дизентерии, но и при других инфекциях, в частности при бруцеллезе.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Булдыгин, Врач. дело № 9, 1936. — 2. Греннаус, Гусева и Берзинь, Ж. М. Э. и И. т. XVII, в 2, 1933. — 3. Калатц, Лабор. пркт. № 6, 1937, стр. 142. — 4. Месик, Кл. мед. № 2, 1935, стр. 302. — 5. Минкевич, Рабинович, Заславская, Кл. мед. № 2, 1935, стр. 303. — 6. Саатчан и Клионский, Сов. врач. журнал № 2, 1937, стр. 103. — 7. Тропидо и Здродовская, Ж. М. И. Э., 1936, XVI, вып. 1.

Поступила 16.VI.1939.