

## Опыты вакцинации человека к возвратному тифу<sup>1)</sup>.

Проф. В. М. Аристовского и д-ра А. Б. Вайнштейна.

Современными нашими представлениями о патогенезе и иммунитете при возвратном тифе мы обязаны многочисленным научным изысканиям целого ряда ученых, работавших в этой области со времени открытия Obermeier'ом, в 1873 году, спирохеты возвратного тифа. Просматривая историю этого вопроса, мы можем с гордостью сказать, что работа русских ученых здесь принадлежит в особенности большая и важная роль. Основные факты, на которых до сих пор зиждется учение о патогенезе и иммунитете при *resurgens'e*, связаны с именами Габричевского, Мечникова, Мочутковского, Минха, Савченко, Мелких, Иванова, Тиктина и др. За последние годы в этой области много сделано школой проф. Кричевского.

Первые попытки практического применения добытых в лаборатории данных в борьбе с возвратным тифом исходят также от русских ученых. Мы разумеем здесь опыты изготовления и применения у постели больного лечебной сыворотки, полученной Габричевским путем иммунизации лошадей спирохэт-содержащей кровью больного человека. Как известно, работа в этом направлении была продолжена Löwenthal'ем. Так как, за отсутствием в то время культур спирохэт Obermeier'a in vitro, по воле приходилось для иммунизации лошадей пользоваться материалом, содержащим человеческий белок, то применение такого рода сывороток у постели больного встретило возражение со стороны некоторых ученых в связи с наличием в таких сыворотках противотел к человеческому белку (см. у Manteufel'я). Да и с точки зрения лечебного эффекта эти сыворотки, по видимому, не оправдали возлагавшихся на них надежд. Основной же причиной, почему вопрос об изготовлении лечебных сывороток против возвратного тифа не привлек в дальнейшем к себе внимания со стороны исследователей, является то обстоятельство, что лечение возвратного тифа нашло, как известно, свое блестящее разрешение по пути хемотерапии.

Если т. о. вопрос о специфической терапии возвратного тифа не представляет в настоящий момент большого практического интереса, то вопросы специфической профилактики по-прежнему заслуживают нашего внимания, и благоприятное разрешение их должно иметь не только теоретическое, но и чисто-практическое значение в борьбе с эпидемиями возвратного тифа. Из того, что мы знаем об иммунитете при возвратном

<sup>1)</sup> Доклад в заседании Общества врачей при Казанском университете 18/XII 1928 г., посвященном 40-летию ученой деятельности проф. И. Г. Савченко.

тифе, едва ли можно сомневаться, что перенесение инфекции оставляет после себя невосприимчивость к повторному заболеванию, и есть все основания думать, что эта невосприимчивость сохраняется организмом продолжительное время, исчисляемое годами. За это говорят наблюдения, что лица, раньше переболевшие возвратным тифом, если потом, спустя даже много лет, подвергаются инфекции, не заболевают вовсе, или же, как негры в Африке,—только в легкой форме. С этим общим положением находятся в резком противоречии совершенно достоверные факты, неоднократно сообщавшиеся в литературе (Littén, Габричевский и др.) о повторном заболевании возвратным тифом одних и тех же лиц в течение одной и той же эпидемии, на протяжении нескольких месяцев. Несомненно, однако, что подобные случаи, оставаясь единичными, не могут подорвать общего положения и легко могут быть объяснены некоторыми свойствами самого возбудителя инфекции и неразрывно связанными с этими свойствами особенностями иммунитета при *recurrens'e*, о чем речь будет ниже. Наши чисто-сериологические наблюдения, сделанные попутно при проведении лихорадочной терапии на больных венерологического отделения Казанского института для усовершенствования врачей и Казанской кожно-венерической больницы, дали нам косвенное доказательство в пользу продолжительного сохранения человеком иммунитета, приобретенного им под влиянием естественной инфекции. Толчком к такого рода наблюдениям послужило то обстоятельство, что при заражении с лечебной целью указанных больных путем подкожной инъекции наших культур *spig. Obermeier'a* мы время от времени не получали развития инфекции у некоторых лиц, несмотря на применение сравнительно-больших доз культуры—в 3--5 и более раз превышавших ранее установленную нами заражавшую дозу (0,2 к. с.). В поисках за причиной таких неудач мы прибегли к систематическому исследованию сывороток соответствующих больных на содержание спирохэтолизина помощью реакции спирохэтолиза *in vitro* и реакции Rickenberg'a-Брусина. В результате этих опытов, как правило, оказывалось, что сыворотки эти реагировали положительно с нашей культурой спирохэты *Obermeier'a* при той и другой реакции, т. е. содержали в себе спирохэтолизины. При опросе таких лиц многие из них совершенно определенно указывали на перенесенный ими 7—8 лет тому назад (в период голодных годов в Казани) возвратный тиф.

Как бы ни смотрели на механизм иммунитета при *recurrens'e*, нельзя сомневаться в том, что наличие спирохэтолитических противотел является индикатором иммунитета, что вполне т. о. согласуется с отрицательным результатом наших попыток искусственно вызывать заражение лиц, содержащих в своей сыворотке специфические лизины. Если нельзя сомневаться в том, что возвратнотифозная инфекция оставляет после себя иммунитет, показателем которого являются специфические противотела типа лизинов, обнаруживаемые в сыворотке иммунного человека, то по аналогии с другими инфекциями, где иммунитет сопровождается выработкой подобных же противотел (брюшной тиф, холера), можно и при *recurrens'e* рассчитывать на успех искусственной вакцинации человека телами убитых микробов, если такого рода вакцинация поведет к выработке лизинов к спирохэтам *Obermeier'a*.

Поставив себе в настоящем исследовании задачу о возможности вакцинации человека к *recurrens'y*, мы, в связи с вышеизложенным,

должны были прежде всего решить вопрос о том, можно ли путем вакцинации нашими убитыми культурами вызвать образование спирохетозлизинов, и, прежде чем перейти к наблюдениям над человеком, постараться решить этот вопрос на экспериментальных животных. Опыты, произведенные в этом направлении в нашей лаборатории д-рами Якимовым и Шехтером, давали нам полную надежду рассчитывать на положительный результат. Вновь повторенные нами эксперименты на крысах, морских свинках и кроликах лишней раз убедили нас, что вакцинация этих животных убитыми нагреванием при  $60^{\circ}$  в течение  $1/2$  часа спирохетами наших культур ведет к накоплению у опытных животных специфических лизинов, открываемых *in vitro* как реакцией спирохетозлиза, так и реакцией Rickenberg'a-Брусина. Результаты эти стоят в резком противоречии с данными школы проф. Кричевского, которая утверждает, что убитыми спирохетами не удается вызвать образования тромбобактеринов (которые нами отождествляются со спирохетозлизином).

Само собой понятно, что переносить безоговорочно полученные нами в лабораторных экспериментах результаты на человека нельзя, и потому для окончательного решения этого вопроса мы должны были обратиться к опытам иммунизации человека. Для этой цели мы выбрали 3 больных, предназначенных в последующем для лихорадочной терапии, которым и ввели под кожу 3 раза с 3-дневными промежутками убитую при  $60^{\circ}$  в течение  $1/2$  часа 2-дневную культуру спирохеты Obermeier'a (исходная раса) в количестве 1—1,5—1,5 к. с. Через неделю после последней инъекции кровяная сыворотка таких больных была подвергнута исследованию *in vitro* на содержание лизинов к живым культурам той же расы спирохет. Само собой понятно, что для вакцинации отбирались только те больные, у которых по предварительным исследованиям сыворотка была свободна от специфических противотел к спирохетам. Все лица, подвергнутые указанной выше обработке, оказались в результате вакцинации содержащими в своей сыворотке специфические лизины. Величина титра лизинов, определяемая реакцией спирохетозлиза *in vitro*, колебалась у вакцинированных в пределах от 1:20 до 1:50; в опытах же с реакцией Rickenberg'a-Брусина титр достигал до 1:1000.

Если эту концентрацию лизинов в сыворотке вакцинированных сопоставить с величиной титра, которую мы наблюдали у указанных ранее лиц, имевших в анамнезе рецидивы и оказавшихся резистентными к заражению нашими культурами, то оказывается, что величина титра у искусственно вакцинированных не ниже, чем у лиц, перенесших инфекцию несколько лет назад и продолжающих оставаться иммунными. Это обстоятельство давало нам надежду, что и вакцинированные нами лица также окажутся резистентными к последующему заражению. Все трое вакцинированных после того, как в их сыворотке были обнаружены специфические противотела, были подвергнуты испытанию на резистентность к инфекции возвратным тифом, для чего им была введена под кожу живая 2-суточная культура спирохет исходной расы в количестве от 0,8 до 1,5 к. с., т. е. доза, в 4—8 раз превышающая минимальную заражающую дозу. Ни у одного из этих больных, при наблюдении до 2 недель с момента заражения, заболевания не наступило.

Из этих наблюдений над вакцинацией человека к возвратному тифу, проведенных в условиях чистого эксперимента, необходимо сделать вывод, что специфическая профилактика в виде предохранительных прививок к возвратному тифу у человека вполне возможна, и мы вправе ожидать от нее на практике вполне реальных результатов. Будучи правильным по существу, такое заключение, однако, требует некоторых дополнений. Прежде всего нужно иметь в виду те своеобразные особенности патогенеза возвратного тифа, которые связаны со свойствами спирохэт превращаться в сывороточно-устойчивые расы и которые приводят к периодическому чередованию приступов и периодов апирексии в клинической картине болезни. Мы теперь знаем, что спирохэты 1-го приступа резко отличаются от спирохэт 2-го, а эти последние—от спирохэт 3-го приступа и т. д. (Levaditi и Roche, Levaditi и Stanesco, Mantueffel) своим отношением к спирохэтолитическим противотелам: эти последние строго специфичны в том смысле, что их литическое действие точно ограничено той расой спирохэт, которая послужила для иммунизации макроорганизма. В связи этим спирохэтолизины, появляющиеся в крови больного человека после 1-го приступа (во время 1-й апирексии), обладают способностью растворять только спирохэт 1-го приступа, не действуя на спирохэт последующих приступов. Другими словами, человек, перенесший только один приступ *recurrens'a*, обладает лишь относительным иммунитетом к возвратному тифу, невосприимчивостью к заболеванию и резистентностью к заражению только той расой спирохэт, которая циркулировала в крови во время этого приступа, оставаясь в то же время по-прежнему чувствительным к спирохэтам другого иммунобиологического порядка.

В этом факте мы имели возможность убедиться при наблюдениях как над больными с естественными лизинами к нашей исходной расе спирохэт, так и над больными, искусственно иммунизированными убитыми спирохэтами той же расы. Выше говорилось, что среди больных, подвергавшихся лихорадочной терапии, ряд лиц оказался резистентным к заражению культурой исходной расы спирохэт, т. к. содержал в своей сыворотке лизины к спирохэтам этой культуры (и только к исходной расе!). Этими больными мы прежде всего и воспользовались для доказательства узкой специфичности их иммунитета, для чего им после неудавшейся попытки заразить их исходной расой была введена 2-дневная культура нашего штамма спирохэт, выделенная от одного из наших искусственно инфицированных лиц во время 2-го приступа, т. е. культура 1-й рецидивной расы. В других случаях мы заражали этих лиц культурой спирохэт 2-й рецидивной расы, т. е. культурой, полученной от наших больных во время 2-го приступа при первичном заражении их 1-й рецидивной расой. Как правило, мы всегда получали при этих условиях положительный результат: на 5-й или 6-й день начинался 1-й приступ возвратного тифа, причем в крови появлялись спирохэты, принадлежащие к той же расе, которой эти больные были заражены, т. е. 1-ая или 2-ая рецидивная. Т. о. мы убедились, что наличие в сыворотке больных спирохэтолизин к исходной расе не сообщает им иммунитета к заражению модифицированными расами.

Ту же самую картину мы получили и при заражении лиц, вакцинированных нами убитой культурой исходной расы: лица эти, оставаясь

резистентными к заражению живой культурой исходной расы, проделывали возвратный тиф при заражении их рецидивными расами. Не с аналогичными ли обстоятельствами стоят в связи случаи повторных заболеваний *resurgens*'ом одного и того же лица на протяжении нескольких месяцев, в течение одной и той же эпидемии? Не идет ли и здесь дело о заражении человека спирохэтами сначала одного, а затем другого иммуно-биологического порядка?

Т. о. мы видим, что проблема вакцинации человека к возвратному тифу осложняется в связи с наличием у спирохэт *Obermeier*'а способности переходить в сывороточно-устойчивую модификацию. Мы стоим т. о. перед задачей вакцинировать человека не только к исходной расе спирохэт, но и к тем модификациям их, которые могут появиться в результате иммуно-биологических условий их жизни. В соответствии с этим теоретически нужно признать, что идеальной вакциной была бы такая, которая содержала бы в себе разнообразные антигены всех возможных рас спирохэт. Число же отдельных модификаций, которыми может подвергнуться спирохэта *Obermeier*'а, надо полагать, очень велико. У нашего штамма (при незаконченных еще наблюдениях) мы имели уже возможность установить наличие 4 различных модификаций, резко отличающихся друг от друга по своим иммуно-биологическим свойствам. Если же принять во внимание, что в течение возвратнотифозных эпидемий наблюдались случаи с числом приступов, превышающим цифру 10, то а priori следует допустить возможность образования очень большого числа разнообразных модификаций. В связи с этим нам кажется, что едва ли практически возможно приготовить вакцину, отражающую в себе все мыслимые антигенные свойства спирохэты *Obermeier*'а. С другой стороны есть основания полагать, что, м. б., к изготовлению такой идеальной вакцины особенно стремиться и не нужно. В подавляющем большинстве случаев при *resurgens*'е дело ограничивается 2—3 приступами, и в связи с этим возможность заражения здорового человека практически ограничивается наличием соответствующих этим приступам модификаций.

Далее мы знаем, что рецидивные, модифицированные расы спирохэт имеют постоянную тенденцию возвращаться в исходную расу, и этот процесс обратного метаморфоза во многом зависит от условий и среды, в которых спирохэты находятся. Наиболее продолжительное время рецидивные расы, по нашим наблюдениям, сохраняют присущие им индивидуальные свойства в условиях искусственного выращивания *in vitro*. Первые признаки превращения в исходную расу в условиях искусственной питательной среды мы могли отметить на нашем штамме спирохэт только через несколько месяцев по выделении культуры из крови больного человека, к тому времени, когда эта культура успевала проделать *in vitro* около 100 генераций. Иначе происходит дело в живом инфицированном организме. Из экспериментов на белых мышах и крысах мы знаем, что для превращения рецидивной расы в исходную достаточно всего нескольких пассажей (от 4 до 7). Наши наблюдения у постели больного человека убедили нас, что иногда превращение рецидивной расы в исходную наступает внезапно за время от одного приступа до другого в течение априекени. Так, при заражении некоторых больных 2-ой рецидивной расой мы наблюдали, что 2 й приступ у них обуслов-

ливался появлением в крови спирохэт исходной расы. Таким образом в этих случаях 2-я рецидивная раса в течение нескольких дней пребывания в организме больного человека успела проделать обратный метаморфоз в свое первобытное состояние. К сожалению, до сих пор мы не знаем, как обстоит дело с рецидивными расами в теле вшей, которые, как известно, являются распространителями и передатчиками возвратного тифа у человека. Нет ничего невероятного в предположении, что там рецидивные расы быстро превращаются в исходное состояние. За это говорят наблюдения Тоуода, по которым превращение рецидивной расы *spir. recurrentis* в исходную наступало в теле клещей уже после однократного пассажа. В связи с ясно выраженной тенденцией рецидивных рас к обратному метаморфозу нам кажется, что в естественных условиях распространения заболеваний *recurrens*'ом исходной расе должна принадлежать выдающаяся роль по сравнению с расами рецидивными. Если, кроме того, принять во внимание, что при широком и своевременном применении салварсановой терапии болезнь ограничивается одним приступом, и т. о. исключается в этих случаях возможность превращения исходной расы в рецидивные, то роль этих последних в эпидемиологии возвратного тифа еще более уменьшается. Все эти чрезвычайно интересные вопросы можно бы было разрешить в условиях эпидемического развития возвратного тифа, чего мы сделать не могли за отсутствием *recurrens*'а за последние годы в Казани. Мы только хотели бы указать на одно наблюдение, которое как будто подтверждает преимущественную роль исходной расы в происхождении заболеваний возвратным тифом у человека. Дело в том, что при предварительных серологических исследованиях наших больных, предназначенных для лихорадочной терапии, мы столкнулись с фактом преимущественного обнаружения спирохэтолизиннов именно к исходной расе. Так, из группы в 11 человек, содержавших в своей сыворотке спирохэтолизины, у 10 обнаружены лизины к исходной расе, и лишь у одного — к 1-й рецидивной расе.

Если при естественных условиях заражения человека исходной расе принадлежит решающая роль, то и вакцинация человека, хотя бы только к исходной расе, должна иметь немаловажное практическое значение.

Как с практической, так и с теоретической точек зрения нам представлялось все же важным поставить перед собой вопрос и о возможности вакцинации человека к рецидивным расам, — тем более, что у Тоуода мы нашли некоторые указания на то, что совместное действие лизиннов к исходной и рецидивной расам обеспечивает организму более успешную борьбу с возбудителем болезни. Приступая к разрешению этого вопроса, мы имели в виду произведенные в этом направлении в нашей лаборатории эксперименты на животных. Работами д-ра Якимова, а также еще не опубликованными исследованиями д-ров Шехтера и Вайнштейна было показано, что при иммунизации белых крыс живыми спирохэтами рецидивных рас в сыворотке этих животных появляются, наряду с противотелами к рецидивным расам, также и противотела к исходной расе спирохэт. Эти опыты находятся в полном согласии с результатами исследований Тоуода, работавшего с африканским возвратным тифом. Из этих опытов вытекает с несомненностью, что спирохэты рецидивной расы, содержа в себе антиген, который при-

дает этим спирохэтам их специфическую физиономию, обладают также и антигеном исходной расы. Представляя из себя смесь антигенов, рецидивная раса, казалось бы, должна служить более совершенной вакциной, вызывая иммунитет не только к рецидивной расе, но и к исходной, что действительно и имеет место, как выше было указано, при иммунизации экспериментальных животных. Однако у постели больного человека дело обстоит не так просто: при заражении наших больных рецидивной расой мы убедились, что в сыворотке таких лиц появляются противотела только к рецидивной расе, и никогда нам не удавалось обнаружить их к исходной. Мало того, при наших попытках вакцинировать человека убитой при 60° культурой рецидивной расы мы не могли добиться появления лизинов ни к рецидивной, ни к исходной расе. В соответствии с этим такие лица не обладали и иммунитетом к последующему заражению. Так, 3 лица, получившие по 3 подкожных инъекции убитой культуры рецидивной расы, были подвергнуты нами искусственному заражению живой культурой той же расы; все трое заболели рецидивом в установленный срок, причем из крови их во время 1-го приступа была выделена культура, по своим иммуно-биологическим свойствам вполне соответствовавшая расе, примененной для заражения. Другими словами говоря, наши опыты вакцинации человека к рецидивной расе окончились неудачей и по своим результатам резко разошлись с опытами вакцинации к исходной расе, где, как указано выше, мы при той же самой методике получили вполне удовлетворительные результаты.

Сопоставляя с одной стороны факт появления специфических лизинов в условиях инфекции человека спирохэтами рецидивной расы, а с другой—отсутствие этих противотел при вакцинации человека убитыми культурами этой же расы, мы должны признать, что нагревание резко изменяет свойства антигена, характеризующего рецидивную расу, лишая его иммунизирующих свойств (по крайней мере в опытах на человеке). Антиген этот, будучи вообще лишь временным придатком в теле спирохэт, отличается таким образом и меньшей стойкостью к высокой t° по сравнению с антигеном исходной расы, который не теряет своих иммунизирующих свойств даже после 2-часового нагревания при 60°.

Оставляя в стороне в настоящем сообщении вопрос о характере изменений антигенных свойств спирохэт при переходе их в рецидивные расы, а также и вопрос о взаимных отношениях между антигенами исходной и рецидивной расы, вернемся снова к вопросу о возможности вакцинации человека к спирохэтам рецидивных рас. Тот факт, что при помощи убитой культуры рецидивной расы спирохэт Obermeier'a не удается у человека ни вызвать образования специфических противотел, ни создать у него иммунитета к последующему заражению, вовсе еще не означает, что этим исчерпаны все пути к благоприятному разрешению вопроса. Факт этот указывает только на некоторую термолабильность антигена, в силу которой метод нагревания, обычно применяемый для изготовления вакцины, в данном случае оказывается неприменимым. Для практического разрешения вопроса об изготовлении действенной вакцины из рецидивных рас спирохэт нужно искать других путей, которые позволили бы нам иметь в руках соответствующий антиген, лишенный инфекционности, но сохранивший иммунизирующие свойства. И на основании некоторых литературных данных экспериментального характера

можно рассчитывать на успех в этом деле. Опытами Novу и Knapp'a, Manteufel'я, Reiter'a на экспериментальных животных показано, что, в противоположность убитым нагреванием спирохэтам (Reiter), материал, содержащий отмерших (gestorbene) и лишенных своей инфекциозности спирохэт, обладает способностью сообщать животным активный иммунитет, не вызывая заболеваний их возвратным тифом. Правда, указанные авторы не говорят, с какими расами (исходной или рецидивной) они имели дело. Для нас, однако, важно в этих опытах то, что они определенно подчеркивают наличие резкого различия в иммунизирующих свойствах убитых нагреванием и погибших другим путем спирохэт. По аналогии с этим мы рассчитываем, изменив метод изготовления вакцины из рецидивных рас в сторону более осторожной обработки антигена, получить в дальнейшем активную вакцину и по отношению к этим расам. Опыты в этом направлении нами уже начаты.

Итак, в итоге наших опытов вакцинации человека к возвратному тифу мы получили вполне определенные положительные результаты лишь по отношению к исходной расе спирохэт. Лица, провакцинированные убитыми культурами исходной расы, оказались резистентными к последующему заражению той же расой.

Считая весьма возможным, что при естественных условиях распространения *resurgens*'а человек значительно чаще инфицируется спирохэтами исходной, а не рецидивных рас, мы думаем, что вакцинация человека, хотя бы только к одной исходной расе, может иметь определенную практическую ценность в деле специфической профилактики к *resurgens*'у. Само собой понятно, окончательное решение этого вопроса могут дать только соответствующие наблюдения, произведенные в условиях естественного распространения болезни, когда на сцене могут появиться факторы, не поддающиеся учету в условиях эксперимента, хотя бы и у постели больного человека\*).

---

\*) Уже после сдачи настоящей работы в печать нам стала известной работа Sage'l'я (Arch. f. Schiff. und Trop.-hyg., 1928), где автор сообщает об одном случае произведенной им вакцинации человека к *sp. Duttoni* путем прививки инактивированной мышинной крови, содержащей спирохэты. Вакцинация оказалась неудачной. Ввиду того, что в работе автора совершенно нет указаний на расу спирохэт, примененную им для эксперимента, мы не считаем возможным дать объяснение причин полученного им отрицательного результата.