

Из Бактериологического Института Казанского Университета.
(Директор — проф. В. М. Аристовский).

О реакции Friedberger'a и Reis'a при сыпном тифе.

М. Р. Борона и А. И. Мирнина.

В поисках за доказательствами в пользу этиологического значения *b. proteus vulgaris* x_{10} в заболевании сыпным тифом и исхода из предположения, что сыпнотифозные больные должны обладать повышенной чувствительностью к данному микробу, проф. Friedberger совместно с д-ром Reis'ом, в 1919 г., применили подкожное (а также внутрикожное) введение сыпнотифозным больным взвеси убитых палочек *b. prot. vulgaris* x_{10} . Friedberger и Reis ожидали, что при применении определенных доз этой взвеси, — доз, совершенно индифферентных для здоровых, — больные сыпным тифом будут на них реагировать так же, как, напр., туберкулезные больные реагируют на вспрыскивания туберкулина.

В своих опытах Friedberger и Reis применяли взвесь *b. prot. vulgaris* x_{10} в физиологическом растворе NaCl (1 петля агаровой культуры в 10 или 50 куб. сант. раствора), убитую нагреванием при 60°C. в течение 2 часов. Приготовленная таким образом вакцина применялась в дозах 0,05—0,1—0,2 к. с.

Результаты опытов оказались, однако, совершенно противоположными тем, которых ожидали авторы: на введение вакцины, как правило, реагировали здоровые, а не сыпнотифозные, — у первых на месте укола через 2—3 часа после вспрыскивания появлялась ясно выраженная, часто очень интенсивная краснота и опухоль, а при подкожном введении поднималась еще температура. Из сыпнотифозных больных подавляющее большинство не реагировало вовсе на применение даже наиболее крепких разведений (1 петля палочек *proteus vulgaris* x_{10} на 10 куб. сант. физиологического раствора). Правда, из категории здоровых у 2 реакции также не получилось, но, как замечают авторы, это были лица, находившиеся долгое время в сыпнотифозном госпитале, т. е. бывшие в сооткосновении с больными сыпным тифом. С другой стороны, из числа больных сыпным тифом один реагировал положительно, — так же, как реаги-

ровали здоровые, а у больных получилась слабо выраженная реакция, несравненно более слабая, чем у здоровых. По поводу первого больного Friedberger и Reis отмечают, что у него же реакция Weil'a-Felix'a давала положительный результат лишь при разведении сыворотки 1:20. На основании этих опытов авторы пришли к выводу, что сыпнотифозные больные, в противоположность здоровым людям, обладают пониженной чувствительностью к вспрыскиванию культуры *b. prot. vulgar.* x_{19} .

Желая выяснить, не зависит ли отсутствие реакции у больных сыпным тифом от пониженной способности их кожи к реакции вообще под влиянием повышенной температуры, Friedberger и Reis испробовали вспрыскивания взвеси *b. prot. vulgar.* x_{19} у больных брюшным тифом, дифтеритом, триппом и малярией. Оказалось, что такие больные реагируют на эти вспрыскивания так же, как здоровые. Наконец, тот же положительный результат в смысле реакции получился у лиц, одержимых разными заболеваниями, не сопровождающимися повышением температуры, как, напр., хронической гонорреей, бронхиальной астмой и т. п.

Таким образом на отсутствие реакции у сыпнотифозных больных при введении им подкожно (или внутрикожно) небольших доз убитой культуры *b. prot. vulgar.* x_{19} нужно, по мнению Friedberger'a и Reis'a, смотреть, как на специфическую особенность именно этих больных.

Объяснение этому факту, по Friedberger'u и Reis'y, сводится к следующему: у здоровых и у несыпнотифозных больных чужеродный белок (палочки *prot. vulg.* x_{19}), введенный параллельно, под влиянием антител, нормально находящихся в крови, подвергается распаду, причем образуются продукты, вызывающие повышение t^o и воспаление кожи на месте введения белка; получается, следовательно, то же самое, что бывает при прививках здоровым людям тифозной, холерной или другой какой-либо вакцины. По отношению же к явлениям, наблюдаемым у больных сыпным тифом, возможны два объяснения. Первое сводится к тому, что у больных сыпным тифом этих нормальных антител в крови вообще не имеется; быть может, они уничтожены находящимися в крови палочками *prot. vulg.* x_{19} . Во-вторых, возможно, что попадающие в кровь палочки *prot. vulg.* x_{19} ведут к такому повышению нормальных антител крови, что введенный белок (*b. prot. vulg.* x_{19}) подвергается распаду за пределы образования тех промежуточных продуктов, которые вызывают реакцию у здоровых, и в конечном счете образуются совершенно индифферентные вещества, не вызывающие никакой реакции.

Каково бы ни было обяснение действия этих вспрыскиваний, Friedberger и Reis считают, во всяком случае, возможным пользоваться ими для диагностики сыпного тифа в случаях с неопределенными клиническими симптомами, когда реакция Weil'a-Felix'a еще отсутствует. В подтверждение этого Reis (Med. Klinik, 1920) приводит случай сыпного тифа, который был принят за грипп, и который был правильно распознан только благодаря этой реакции еще на 7 дней до появления реакции Weil'a-Felix'a. Наконец, в 1921 г. появилась работа Delamare'a, где автор в общем подтверждает данные Friedberger'a и Reis'a.

Предлагаемая Friedberger'ом и Reis'ом реакция по своей простоте и несложности выполнения должна была, конечно, обратить на себя внимание врачей, как новый метод для диагностики сыпного тифа, столь затруднительной в первые дни заболевания. Вот почему мы решили проверить ее на нашем материале. Это оказалось нам тем более уместным, что выводы Friedberger'a и Reis'a основываются на сравнительно ничтожном числе случаев: они применили свою реакцию всего у 18 сыпнотифозных больных, 25 здоровых и в еще меньшем числе при других заболеваниях (у 6 дифтеритных, 9 гриппозных, 3 брюшнотифозных и у некоторых других больных).

Для вспрыскиваний мы пользовались вакциной, приготовленной обычным образом: 24-часовая агаровая культура b. prot. vulg. X₁₀ смывалась физиологическим раствором поваренной соли и затем нагревалась при 60°С. в течение 1 часа; крепость вакцины определялась по штандарту в 1 миллиард. Предложенное Friedberger'ом и Reis'ом разведение одной петли культуры в 10 или 50 куб. сант. физиологического раствора, в виду различной величины петли, мы сочли неточным. Перед разливанием по ампулам вакцина испытывалась, конечно, на стерильность (посев на агар и сохранение пробирок в течение 2 суток в термостате). Вспрыскивания производили мы подкожно (по 0,1), с наружной стороны плеча. Результат отмечался через 12 и 24 часа.

Первые наши наблюдения были произведены у 10 сыпнотифозных больных, в возрасте от 9 до 55 лет, на 9-й—18-й дни болезни. У всех этих больных параллельно производилась реакция Weil'a-Felix'a, которая в 1 случае дала О-й результат, в остальных же 9—положительный при разведении 1:50—1:100. Реакция Friedberger'a-Reis'a в 7 случаях из этих 10 оказалась ясно-положительной, т. е. полученные нами результаты стояли в полном противоречии с данными самих Friedberger'a и Reis'a.

Пытаясь об'яснить полученное противоречие, мы прежде всего предположили, что наличие реакции у сыпнотифозных больных в наших опытах зависела, быть может, от большей крепости прививочного материала по сравнению с таковым у Friedberger'a и Reis'a. Поэтому мы приготовили вакцину крепостью в 500 миллионов палочек в 1 куб. сант., нагревали ее при 60°С. в течение 2 часов, как то делали Friedberger и Reis. Приготовив таким образом прививочный материал, мы прежде всего испытали его на 25 человек здоровых и одержимых разными хроническими болезнями (интерстиц. нефрит, артериосклероз). Вспрыскивания делались и подкожно (левое плечо), и внутрикожно (правое плечо), в дозе 0,15.

Результаты получились следующие: на подкожное введение вакцины 17 человек вовсе не реагировали, 2 реагировали очень слабо, и только 6 человек дали положительную реакцию. На внутрикожное вспрыкивание не реагировало 8 человек. У 14 человек из этих 25 подкожная и внутрикожная реакция шли параллельно, причем у 11 обе были отрицательны, а у 3—обе положительны. У остальных результаты подкожных и внутрикожных инъекций не совпадали.

Затем мы этой же вакциной сделали вспрыкивания (внутрикожно) 15 больным сыпным тифом, в возрасте 17—40 лет, и 10 выздоравливающим от сыпного тифа 16—59-летнего возраста. Опять-таки и у всех этих лиц параллельно нами применялась реакция Weil'я-Felix'a, у 1 из выздоравливавших давшая отрицательный результат, у всех же остальных больных и выздоравливавших—положительный при разведении 1:50—1:1000. Реакции Friedberger'a-Reis'a не получилось из 15 сыпнотифозных больных у 8, а из 10 выздоравливавших от сыпного тифа, наоборот, только два не реагировали на вспрыкивания, у остальных же 8 получилась ясно-положительная реакция.

Из этих данных видно, что у больных сыпным тифом более слабая вакцина дает уже больший % отрицательных реакций, но за то такая вакцина дает значительный % отрицательных реакций также и у здоровых, т.е. и здесь мы не наблюдаем того резкого различия в отношении к прививкам культуры *b. proteus vulg. x.*, у здоровых и сыпнотифозных, о котором говорят опыты Friedberger'a и Reis'a. Поэтому в дальнейших наших опытах мы возвратились к прежней более крепкой вакцине (концентрации в 1 миллиард палочек в 1 куб. сант.), но нагревали ее при 60°С в течение 2 часов. С этой вакциной мы поставили еще ряд опытов, как на здоровых, так и на сыпнотифозных, причем получили следующие результаты:

У 101 здоровых субъектов и несыпнотифозных больных положительная реакция при подкожном введении (0,1) получилась у 59 челов., отрицательная (считая сюда также и случаи неясно выраженной реакции), — у 42; внутрикожная реакция дала у этих же лиц положительный результат в 56 случаях, отрицательный — в 45. Из 80 сыпнотифозных больных (среди которых у 50, в возрасте 16—55 лет, одновременно была применена, на 6-й—13-й день болезни, реакция Weil'a-Felix'a, давшая во всех случаях положительный результат при разведении 1:50—1:1000) подкожная реакция оказалась положительною у 32, отрицательною — у 48, внутрикожная у 38 чел. была положительная, у 41 — отрицательная.

Другими словами говоря, из наших опытов выяснилось, что больные сыпным тифом дают 60% отрицательных реакций при подкожном введении и 50% при внутрикожном, здоровые же и несыпнотифозные больные дают 41% отрицательных реакций при внутрикожном введении.

Выходы эти, как видно, тоже не подтверждают данных Friedberger'a и Reis'a, хотя, несомненно, сыпнотифозные больные и обладают как-бы несколько пониженней чувствительностью к ин'екциям культуры *b. prot. vulg. x₁₈* по сравнению со здоровыми людьми и несыпнотифозными больными.

Не удовлетворившись полученными результатами и желая также иначе уяснить себе причины наблюдаемого противоречия с опытами Friedberger'a и Reis'a, мы решили взять для приготовления прививочного материала другой штамм *b. prot. vulg. x₁₆*, бывший в нашем распоряжении, считаясь с возможностью значительных колебаний в биологических особенностях культуры *b. prot. v. x₁₆* в зависимости от тех или других условий ее сохранения.

Приготовив из такого штамма указанным выше способом вакцину крепостью в 1 миллиард в 1 куб. сант., мы подвергли ее предварительному испытанию на здоровых и больных сыпным тифом, причем одной партии здоровых лиц (30 чел.) мы ввели подкожно по 0,1 к.с. вакцины, а другой же партии — по 0,2 куб. сант. как подкожно, так и внутрикожно.

Результаты получились следующие: из первой категории при подкожном введении дали положительную реакцию 20 чел.; во второй при подкожном вспрыскивании положительная реакция получилась у 24 чел., отрицательная и неясно выраженная — у 6; при внутрикожном только у 1 не получилось реакции, остальные же 29 дали ясно-положительную реакцию.

При предварительном испытании этой вакцины в дозе 0,2, на 30 больным сыпным тифом в возрасте 14—65 лет, у которых

реакция Weil'a-Felix'a оказалась положительной в разведении 1:100—1:1000, положительная реакция Friedberger'a-Reis'a при подкожном введении вакцины на 7-й—16-й дни болезни получилась у 10 человек, а при внутрикожном—только у 7; таким образом не реагировало на вспрыскивания около 70%, при подкожном вспрыкивании и около 80%—при внутрикожном. Следовательно, опыты с данной вакциной дали результаты, до известной степени приближающиеся к данным, полученным Friedberger'ом и Reis'ом; особенно, если принять во внимание цифры, полученные при внутрикожном введении. При дальнейшем испытании этой вакцины полученные результаты еще более подтвердились: у 138 больных разными лихорадочными заболеваниями (возвратный тиф, брюшной, воспаление легких и др.) внутрикожная реакция дала положительный результат 98 раз (71%). Та же реакция у 102 сипнонитофозных (из числа которых у 50, в возрасте 14—48 лет, одновременно была применена, на 7-й—15-й дни болезни, реакция Weil'a-Felix'a, давшая в 3 случаях отрицательный результат, в остальных же 47—положительный при разведении 1:100—1:1600) была в 89% отрицательна и в 11% положительна. Таким образом, при применении данной вакцины у больных синым тифом получился уже значительно больший % отрицательных реакций (69%) по сравнению с числом таких же реакций у несыпнонитофозных больных (29%).

Чтобы еще более уменьшить количество отрицательных реакций у лиц небольных синым тифом, мы усилили крепость прививочного материала и испробовали на целом ряде лиц вакцину различной крепости в различной дозировке. Однако приблизиться этим путем еще ближе к данным, полученным Friedberger'ом и Reis'ом, нам не удалось, хотя мы подняли крепость прививочного материала до 4 миллиардов в 1 куб. сант. Эти попытки скоро убедили нас, что, уменьшая % отрицательных реакций у здоровых и несыпнонитофозных больных путем увеличения крепости прививочного материала, мы в то же время увеличиваем число положительных реакций у сипнонитофозных, т.е. в конечном счете специфичность реакции при этом несколько не выигрывает, а при применении слишком крепкой вакцины даже проигрывает.

Принимая во внимание результаты всех наших опытов, мы должны прийти к заключению, что полученные нами данные не совпадают с теми, какие получились у Friedberger'a и Reis'a. Того резкого различия по отношению к подкожным или внутрикожным вспрыскиваниям культуры *b. prot. vulgar. x₁*, у больных синым тифом с одвой стороны и здоровых и несыпнонитофозных

больных—с другой, которые отмечают Friedberger и Reis, мы в наших опытах получить не могли.

Это обстоятельство, мы думаем, нужно поставить в связь с тем, что мы работали с другими штаммами *b. prot. vulg. x₁*, чем Friedberger и Reis. В пользу этого, по крайней мере, говорит тот факт, что один из 2 применявшихся нами штаммов дал результаты, если не всецело совпадающие с теми, какие получились у Friedberger'a и Reis'a, то во всяком случае значительно к ним приближающиеся, тогда как результаты, полученные с другим штаммом, очень сильно расходятся с данными Friedberger'a и Reis'a. Если, таким образом, нельзя говорить о том, как это думают Friedberger и Reis, что сыпнотифозные больные, как правило, не реагируют на подкожное или внутрикожное введение культуры *b. prot. vulg. x₁*, то во всяком случае нельзя отрицать и того факта, что все же отношение больных сыпным тифом к этим вспррыскиваниям значительно отличается по сравнению со здоровыми и несыпнотифозными больными. Результаты, полученные нами со второй вакциной, ясно подтверждают это: % сыпнотифозных больных, не давших реакции, равняется у нас 70% при подкожном и 80% при внутрикожном введении культуры *b. prot. vulg. x₁*. Следовательно, в известной мере можно, действительно, говорить о специфичности данной реакции для сыпнотифозных больных.

Что касается диагностического значения реакции Friedberger'a и Reis'a, то нужно сказать, что для клинических целей она большого значения иметь не может. Значительный % отрицательных реакций у здоровых с одной стороны и такой же % положительных реакций у больных сыпным тифом—с другой лишает эту реакцию какого-либо практического значения.

На основании наших опытов нельзя, однако, исключить возможности того, что путем подыскания подходящего штамма можно будет увеличить специфичность реакции, и тогда, быть может, удастся получить такие же результаты, какие получились у Friedberger'a и Reis'a. Нам же, имевшим в своем распоряжении всего 2 штамма, достигнуть этого не удалось.

Наконец, мы хотели бы остановиться еще на следующем обстоятельстве. По поводу одного сыпнотифозного больного, у которого реакция в опытах Friedberger'a и Reis'a была положительной, авторы замечают, что у этого больного и реакция Weil'a-Felix'a была положительной лишь в разведении 1:20. Можно думать, что Friedberger и Reis ставят отсутствие реакции у сыпнотифозных больных на вспррыскивания культуры *b. prot. vulg. x₁*, в пра-

мую зависимость от наличия в организме этих больных иммунных тел по отношению к этому микробу, именно, агглютининов.

На основании нашего материала мы не могли установить какой-либо закономерной связи между наличием или отсутствием реакции Friedberger'a и Reis'a и реакцией Weil'a-Felix'a: в одних случаях при сильной реакции Weil'a-Felix'a получилась резко выраженная реакция Friedberger'a и Reis'a, а в других, наоборот, реакция Friedberger'a и Reis'a или была неясно выражена, или вовсе отсутствовала, тогда как реакция Weil'a-Felix'a давала положительные результаты в очень слабых разведениях.

Резюмируя результаты наших опытов, мы считаем возможным выставить следующие положения:

1. Больные сыпным тифом, в противоположность здоровым и несыпнотифозным больным, обладают, без сомнения, пониженной чувствительностью кожи к реакции на введение им подкожно или внутримышечно убитой культуры *b. proteus vulg. x₁₉*.

2. Ввиду довольно значительного % отрицательных реакций у здоровых и положительных у больных сыпным тифом данная реакция не может служить надежным средством для диагностики неясных случаев сыпного тифа.

3. Повидимому, специфичность реакции зависит от штамма культуры *b. proteus vulg. x₁₉*, и поэтому допустимо, что при применении подходящего штамма возможно повысить специфичность реакции до пределов, указанных Friedberger'ом и Reis'ом.

4) Наличность или отсутствие реакции Friedberger'a и Reis'a у сыпнотифозных больных не находится ни в какой зависимости от реакции Weil'a-Felix'a.