

P
A-1169 II

TARTU RIIKLIKU ÜLIKOOLI TOIMETISED
УЧЕННЫЕ ЗАПИСКИ
ТАРТУСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА

ASUTATUD 1893. a.

VIII K

№ 48

ВЫПУСК

ОСНОВАНЫ в 1893 г.

E. TAMMERÕLD

HEMAGLUTINATSIOONI-, HEMOLÜÜSI- JA
WIDALI REAKTSIOONI VÕRDLEV UURIMUS
KÕHUTÜÜFUSE DIAGNOSTIKAS



TARTU 1956

TARTU RIIKLIKU ÜLIKOOLI TOIMETISED
УЧЕННЫЕ ЗАПИСКИ
ТАРТУСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА
VIINIK № 48 ВЫПУСК

E. TAMMERÕLD

**HEMAGLUTINATSIOONI-, HEMOLÜÜSI- JA
WIDALI REAKTSIOONI VÕRDLEV UURIMUS
KÕHUTÜÜFUSE DIAGNOSTIKAS**

С РЕЗЮМЕ:

**СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕМАГГЛЮТИНАЦИИ,
ГЕМОЛИЗА И РЕАКЦИИ ВИДАЛЯ В ДИАГНОСТИКЕ
БРЮШНОГО ТИФА**

TARTU 1956

P1

Tartu Riikliku Ülikooli
Raamatukogu

33075

Э. К. Таммепылд

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕМАГГЛЮТИНАЦИИ, ГЕМОЛИЗА И
РЕАКЦИИ ВИДАЛЯ В ДИАГНОСТИКЕ БРЮШНОГО ТИФА

На эстонском и русском языках

Ladumisele antud 6. XII 1956. Trükkimisele antud 30. XII 1956. Paber 60×92, 1/16.
Trükipoognaid 2,75. Trükiarv 500. MB-09641. Tellimise nr. 4007.
Trükkkoda «Tartu Kommunist», Tartu, Ülikooli 17/19.

Hind rbl. 2.—

SISSEJUHATUS

Käesolev töö on kokkuvõtte aspirant E. Tamme põllu kandidaadi-dissertatsioonist «Hemaglutinatsiooni-, hemolüüsi- ja Widali reaktsiooni võrdlev uurimus kõhutüüfuse diagnostikas». Töö on teostatud Tartu Riikliku Ülikooli nakkushaiguste ja dermatoloogia kateedris; teaduslik juhendaja prof. med. tead. doktor, ENSV teeneline teadlane F. Lepp.

Seoses tänapäeva kõhutüüfusevastase aktiivse immuniseerimisega on rea autorite, nagu Štainšneideri [1], Bilibini [2] jt. andmetel sagenenud kõhutüüfuse atüüpiliste vormide esinemine. Nende avastamisel täheldatakse diagnostilisi raskusi, sest ebaselge kliinilise pildi kõrval ei paku diagnoosi püstitamisele sageli tugipunkti ka seroloogilised reaktsioonid ja teised laboratoorsed uuringud.

Kõhutüüfuse serodiagnostikas laialdaselt kasutatava Widali reaktsiooni praktilise rakendamise ja diagnostilise väärtuse kohta on kirjanduses ilmunud palju uurimusi (Krasnopolski [3], Ferenbach [4], Erez ning Zupanenko [5], Löskovtsev [6] jt.), kus peetakse Widali reaktsiooni peamisteks puudusteks selle madalat tundlikkust, hilinemist ja mitteküllaldast spetsiifilisust. Nii sai Löskovtsev [6] vaksineeritud kõhutüüfushaigetel positiivse Widali reaktsiooni 71%-l juhtudest (autor luges Widali reaktsiooni positiivseks alates tiitrist 1 : 100). Vaksineerimata kõhutüüfushaigetel oli positiivseid reaktsioone 4,4—4,6% võrra rohkem. Štainšneideri [1] andmetel oli Widali reaktsioon 1 : 200 ja kõrgemas tiitris positiivne ainult 65,67%-l vaksineeritud kõhutüüfushaigetel.

Widali reaktsioon ei kuulu kõhutüüfuse varaste diagnostiliste reaktsioonide hulka, sest ta muutub positiivseks alles teisel haigusnädalal. Viimasel ajal esineb aga rea autorite, nagu Štainšneideri [1], Löskovtsevi [6] jt. viiteid sellele, et kõhutüüfusevastane vaksineerimine põhjustab veelgi suuremat Widali reaktsiooni hilinemist. Autorid on leidnud, et võrreldes vaksineerimatutega muutub suhteliselt suuremal arvul vaksineeritutel Widali reaktsioon positiivseks alles 3. haigusnädalal. Sagedast Widali reaktsiooni hilinemist on kirjeldatud laste kõhutüüfusesse haigestumisel. Nii said Cassoute, Montus ning Pierron [7] positiivseid Widali reaktsioone alles 20.—30. haiguspäeval ja seda sagedamini, mida noorem oli laps. Ka kõhutüüfuse antibiootiline ravi kutsub esile positiivse Widali reaktsiooni hilinemise. Horni [8] andmetel takistab antibiootikumi bakteriostaatiline toime endoloksiini moodustumist. Selle tõttu on pidurdatud immuunsuse kujunemine ja Widali reakt-

sioon võib muutuda positiivseks alles 5. või 6. haigusnädalal või veelgi hiljem. Antibiootikumide ravi algul täheldas nimetatud autor vahel isegi O-aglutiniinide tiitri langust.

Widali reaktsiooni mitteküllaldane spetsiifilisus on sageli kõhutüüfuse eksidiagnooside põhjuseks. Ezei ning Županenko [5] ja Krasnopolski [3] andmetel andsid temperatuuriga kulgevad haigestumised, nagu gripp, miliaarne tuberkuloos, pneumoonia jt. kuni 30% mittespetsiifilisi Widali reaktsioone. Sellisel mittekõhutüüfusiidi diagnoosiga haigusjuhtudel, kus oli toimunud eelnevalt kõhutüüfusevastane vaktsineerimine, ulatus Widali reaktsiooni tiiter mõnikord isegi seerumilahjendusteni 1 : 400 ja 1 : 800.

Atüüpilisest haiguskulust ja diagnostilistest raskustest tingituna suhteliselt hilineb kõhutüüfushaigete, eriti aga vaktsineeritud kõhutüüfushaigete hospitaliseerimine. Nii saabus Štainšneideri [1] andmetel kliinikusse 5.—10. haiguspäeva vahemikus ainult 33,3% vaktsineeritud kõhutüüfushaigetest, kuna samal ajavahemikul vaktsineerimatuid kõhutüüfushaiged hospitaliseeriti 49,7%.

Esitatud faktid kohustavad meid otsima uusi tundlikumaid, varasemalt positiivseid ja spetsiifilisemaid seroloogilisi reaktsioone, mis aitaksid kaasa kõhutüüfuse täpsemale ja varasemale diagnostikale.

Viimasel ajal on üksikud autorid kirjeldanud kõhutüüfuse diagnostikas hemaglutinatsiooni- ja hemolüüsireaktsiooni. Esmakordselt tegi seda Kravtšenko [9], otsides hemaglutinatsioonireaktsiooni abil spetsiifilist polisahhariidi haige eritistest. Sensibiliseeritud punaliblede hemolüüsi aga kasutasid kõhutüüfuse diagnostikas L. ja S. Le Minor ning Grabar [10], kes tõestasid selle reaktsiooni abil haige veres spetsiifiliste antikehade olemasolu. Kirjanduse andmetel piirdusid kõhutüüfushaigete hemaglutinatsiooni- ja hemolüüsireaktsiooni-alased uurimused peamiselt meetoodikasse puutuvate küsimuste ja üksikute haigusjuhtude uurimistega.

Kirjanduse andmetest ei selgunud hemaglutinatsiooni- ja hemolüüsireaktsiooni diagnostiline väärtus. Reaktsioone ei ole teostatud dünaamiliselt ega seostatud nende tulemusi haiguskuluga. Ka antigeenide valmistamise ja nende punaliblesid sensibiliseerivate omaduste ning tingimuste kohta esinesid kirjanduses väga erinevad seisukohad. Nii said L. ja S. Le Minor ning Grabar [10] *Salmonella typhosa* suspensiooni ühetunnisel kuumutamisel 56° C juures punaliblesid sensibiliseeriva O-antigeeni. Corvazier'i [11] andmetel andis alles bakterite suspensiooni 10-minutiline kuumutamine 90° C juures O-antigeenile punaliblesid sensibiliseerivad omadused, mitte aga madalam temperatuur.

Punaliblesid sensibiliseerivate antigeenide saamiseks on osa autoreid rakendanud mikroobide suspensiooni alkaalset hüdroolüüsi, mille tingimustes paistsid samuti silma suured erinevused. Näiteks teostas Kravtšenko [9] hüdroolüüsi 2-n, Sokolov [12] 0,4-n kuni 0,8-n ja Chang [13] 0,2-n naatriumhüdroksüüdi kontsentratsioonis keemistemperatuuril.

Tuginedes kirjanduses esinevatele lünkadele ja lahkavamustele, mis esinevad kõhutüüfuse diagnostikas hemaglutinatsiooni- ja hemolüüsireaktsiooni rakendamisel ja hindamisel, püstitas käesoleva töö autor endale järgmised ülesanded:

1. Selgitada hemaglutinatsiooni- ja hemolüüsireaktsiooni abil *Salmonella typhosa* antigeenide punaliblesid sensibiliseerivaid omadusi ja sensibiliseerimise tingimusi.

2. Võrdlevalt uurida ja hinnata *Typhus abdominalis*'e diagnostikas hemaglutinatsiooni- ja hemolüüsi- ning Widali reaktsiooni seoses haiguskuulu, vaktsinatsiooni ja batsillikandlusega.

3. Hinnata antikehade ilmumise ja esinemise dünaamikat kõhutüüfushaigetel ja vaktsineeritudel.

METOODIKA

Hemaglutinatsiooni- ja hemolüüsireaktsioonide teostamiseks vajalike antigeenide valmistamisel kasutati kahte standardtüve — *Salmonella typhosa* O-901 ja *Salmonella typhosa* Vi₁, ning ühte autori poolt isoleeritud tüve, mida tähistati tingmärgiga Ty-3. Ühtlasi määrati kindlaks viimase biokeemiline aktiivsus, antigeenne struktuur ja virulentsus. Töös kasutati nimetatud tüvede 24 tunni vanuse kultuuri suspensioone füsioloogilises lahuses tihedusega 2,5 miljard/ml.

Antigeenide valmistamisel kuumutati vesivannil 1 tunni vältel *Salmonella typhosa* O-901 suspensiooni temperatuuril 100° C ja Vi₁ suspensiooni temperatuuril 56—60° C. Kui kontrollkülvid olid steriilsed, loksutati klaaskuulikestega kolvis Vi-antigeeni 160—180 korda minutis 5 tundi. Seejärel antigeenid tsentrifuugiti 3000 t/m ja kasutati pealmist selget vedelikku punaliblede sensibiliseerimiseks.

Ty-3 antigeeni valmistamisel lisati iga 5 ml mikroobide suspensiooni kohta 0,1 ml naatriumhüdrosüüdi küllastatud lahust (52,2% 20° C) ja kuumutati sellist leelistatud mikroobide suspensiooni vesivannil kuni vee keemiseni. Pärast antigeeni jahtumist lisati indikaatorina 0,5%-lise rosoolhappe alkoholilahust, arvestusega 2 tilka iga 5 ml antigeeni kohta ning neutraliseeriti antigeen *Acidum aceticum glaciale*'ga ja 10%-lise *Natrium carbonicum*'iga kuni saadi antigeeni püsiv kerge roosakas värvivarjund (pH 7,2—7,6). Lõpuks filtreeriti antigeen helvete kõrvaldamiseks läbi steriilse vati ja kasutati punaliblede sensibiliseerimiseks.

Widali reaktsiooniks kasutati Leningradist Vaktsiinide ja Seerumite Teadusliku Uurimise Instituudist saadud tüüfuse H- ja O-diagnostikumi. Vi-antigeeniks oli *Salmonella typhosa* Vi₁ eluskultuur.

Punaliblede sensibiliseerimisel lahjendati O- ja Vi-antigeen füsioloogilises lahuses 1 : 10, Ty-3 tüvest valmistatud antigeen aga lahjendati 1 : 20. Iga 10 ml antigeeni lahjenduse kohta lisati 0,2 ml

oina või inimese 0-grupi vere pestud punaliblesid, loksutati ühtlaseks suspensiooniks ja asetati 2 tunniks termostaati temperatuuril 37°C sensibiliseeruma, loksutades neid iga poole tunni järel.

Peale sensibiliseerimist eraldati punalibleid antigeenist 3-kordse pesemisega füsioloogilises lahuses ja valmistati 2%-line suspensioon, mida säilitati $+4 - +6^{\circ}\text{C}$ temperatuuril ja kasutati 1—3 päeva piirides hemaglutinatsiooni- ja hemolüüsireaktsiooniks.

Uurimismaterjalina kasutati inimvere seerumeid, millised eelnevalt inaktiveeriti ja adsorbeeriti oina mittesensibiliseeritud punalibledega. Uuritavatest seerumitest valmistati füsioloogilise lahusega kahekordselt tõusvad lahjendused alales 1 : 20 kuni 1 : 5120. Sääraseid lahjendusi valmistati 6 rida, kusjuures rea iga katseklaas sisaldas seerumi lahjendust 0,2 ml. Hemaglutinatsiooni-reaktsiooni teostamisel lisati kolmele seerumi lahjenduse reale 0,05 ml (1 tilk) kas O-, Vi- või Ty-3 antigeeniga sensibiliseeritud punaliblede 2%-list suspensiooni. Hemolüüsireaktsiooni puhul lisati seerumi lahjendustele 0,1 ml (2 tilka) sensibiliseeritud punaliblede 2%-list suspensiooni ja 0,2 ml adsorbeeritud kompleменти lahjenduses 1 : 10. Peale punaliblede juurdelisamist kujunesid hemaglutinatsiooni-reaktsiooni lõpplahjendused 1 : 25, 1 : 50 jne. kuni 1 : 6400. Hemolüüsireaktsiooni lõpplahjendused olid 1 : 50, 1 : 100 jne. kuni 1 : 12 800. Lisaks eelnevale teostati Vi-hemaglutinatsiooni-reaktsioon ka seerumi lahjenduses 1 : 12,5 ja Vi-hemolüüsireaktsioon lahjenduses 1 : 25.

Hemaglutinatsiooni-reaktsiooni juures rakendati kahte kontrolli, mille abil tehti kindlaks nii sensibiliseeritud kui ka mittesensibiliseeritud punaliblede spontaanne aglutinatsioon.

Hemolüüsireaktsiooni puhul kasutati kolme kontrolli. Nendest kahega tehti kindlaks sensibiliseeritud ja mittesensibiliseeritud punaliblede spontaanne lüüs, kuna kolmas kontroll näitas komplemendi poolt põhjustatud mittespetsiifilist hemolüüsi.

Kõik katseklaasid loksutati, asetati 1 tunniks termostaati temperatuuril 37°C ja loeti siis esialgsed tulemused. Tulemuste lõplik lugemine toimus pärast reaktsioonide 12—14-tunnist toatemperatuuri tingimustes hoidmist.

Positiivse hemaglutinatsiooni-reaktsiooni puhul leidis katseklaasi põhjas sakilise ääri ja krobeline pinnaga punane ketas, mis olenevalt reaktsiooni tugevusest varieerus oma läbimõõdult, kattes tugevasti positiivse reaktsiooni korral kogu katseklaasi põhja kumeruse. Kontrollide ja negatiivsete reaktsioonide puhul esines katseklaasi põhjas terava piirjoonega väike sile ketas, mis katseklaasi raputamisel resuspendeerus haihtuva pilvekesena (vt. foto).

Lähtudes kaalutlustest, et homoloogiliste punaliblede kasutamine lubab teataval määral lihtsustada meetodikat, teostati osadel uuringutel paralleelselt oina vere punaliblede hemaglutinatsiooni-reaktsioonile ka hemaglutinatsiooni-reaktsioon inimvere 0-grupi punalibledega. Viimase meetodika oli üldiselt analoogiline ülal-

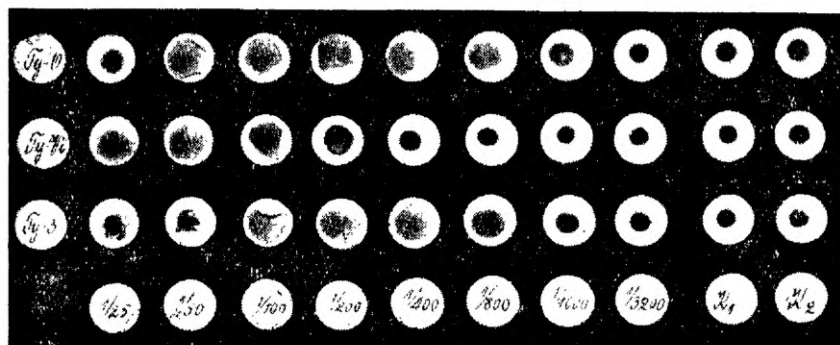


Foto. Hemaglutinatsioonireaktsioon katseklaasides.

kirjeldatuga, erinedes esitatust ainult uuritavate seerumite adsorptsiooni ärajätmise osas.

Paralleelselt hemaglutinatsioonireaktsioonile katseklaasides teostati kõigile uuritud seerumitele veel hemaglutinatsioonireaktsioonid esemeklaasil. Selleks asetati rasvavale esemeklaasile 4 tilka inaktiveeritud ja adsorbeeritud uuritavat seerumit lahjenduses 1:5. Neist kolmele tilgale lisati võrdsel hulgal O-, Vi- ja Ty-3 antigeenidega sensibiliseeritud oina punaliblede 2%-list suspensiooni. Neljandale uuritava seerumi tilgale lisati kontrollreaktsiooniks oina mittesensibiliseeritud punaliblesid. Seerumi ja punaliblede tilgad segati esemeklaasi kallutustega ja jälgiti toatemperatuuri tingimustes 10 minuti jooksul hemaglutinatsioonireaktsiooni tekkimist.

Hemaglutinatsioonireaktsioon esemeklaasil ilmnes positiivsete seerumite puhul 1—3—5 minuti jooksul, andes paljale silmale selgesti märgatava punaliblede sõmeruse või helbelisuse. Negatiivsete seerumite korral jäi punaliblede suspensioon täiesti homogenseks või andis kahtlasi sõmerusi alles 10 ja rohkem minuti pärast.

Widali reaktsioon teostati vastavalt üldtuntud meetodile. Sejuures kasutati O- ja H-antigeenina vastavaid diagnostikume, kuna Vi-antigeeniks võeti Salmonella typhosa Vi₁ 20 tunni vanune lihtpõikagarilt füsioloogilise lahusega mahahutud suspensioon tihedusega 500 milj./ml.

TÖÖ TULEMUSED JA ARUTELU

Hemaglutinatsiooni- ja hemolüüsireaktsiooni diagnostilise väärtuse õigeks hindamiseks uuriti käesolevas töös vereseerumeid 224 isikul. Nende hulgas oli 75 kõhutüüfushaiget, 20 kõhutüüfust põdenut, 10 kõhutüüfuse batsillikandjat, 69 kõhutüüfuse vastu vakt-

sineeritud ja 50 mittekõhutüüfus-diagnoosiga haiget. Nendele teostati 562 seroloogilist uuringut.

Peale kõhutüüfuse batsillikandjate kuulus enamik uurituist 7—18-aastaste vanuserühma. Batsillikandjad olid enamikus vanemaalised naised. Reaktsioonide täpsemaks omavaheliseks võrdluseks ja antikehade dünaamika jälgimiseks teostati peaaegu kõigile kõhutüüfushaigetele korduvaid seroloogilisi uuringuid. Ühekordseid uuringuid oli 0,67%. Kõhutüüfushaigete keskmiseks hospitaliseerimise päevaks osutus 10. haiguspäev. Hilisest hospitaliseerimisest tingituna uuriti suhteliselt rohkem haigeid (45,33%) teisel haigusnädalal.

Kõhutüüfushaigetest oli eelnevalt vaktsineeritud 23 ja vaktsineerimata 52. Retsidiive esines 20%-l uuritud juhtudest. Keskmiselt tekkis retsidiiv 27. haiguspäeval, kusjuures temperatuuri languse ja retsidiivist tingitud uue tõusu vaheline intervall oli keskmiselt 11,6 päeva. Retsidiiv kestis umbes 9 päeva. Tüsistusi, samuti ka kaasuvaid haigusi täheldati 13,33% uuritud kõhutüüfusjuhtudest.

Kõigil uuritud kõhutüüfusjuhtudel tugineti diagnoosi püstitamisel kliinilistele ja laboratoorsele uurimisandmetele. Kõhutüüfushaigetel saadi palpatoorselt sedastatav maksa ja põrna suuremine vastavalt 81,3% ja 44% juhtudest. Meteorismi täheldati 86,6%-l juhtudest.

Vereanalüüsides leiti leukopeeniat 68%, milleks võeti Gorjaevi lugemiskambris loetud leukotsüütide arv alla 5000 mm³. Mõõdukas vere settereaktsiooni kõrgenemine (15—30 mm/t) saadi 36% haigetel. Viimane määrati Pantšenkovi järgi.

Diazoreaktsioon oli positiivne 54,7%-l juhtudest.

Bakterioloogiline leid osulus positiivseks 34 haigel.

Seroloogilistest reaktsioonidest oli hemaglutinatsioonireaktsioon diagnostiliselt positiivne 96,6%-l, hemolüüsireaktsioon 92,7%-l ja Widali reaktsioon 83,1%-l uuringutest.

Kõhutüüfushaigetest 40% lahkus haiglast tervistunult, 58,67% paranenult ja ainult 1 haige suri, mis näitab tänapäeval antibiootilise ravi perioodil kõhutüüfuse suhteliselt head prognoosi.

Teise uuritava rühma moodustasid varem kõhutüüfust põdenud isikud, keda enamail juhtudel uuriti 1 aasta pärast haiguse põdemist.

Järgnevalt uuritud kõhutüüfuse batsillikandjatest oli 9 juhul tegemist kroonilise kõhutüüfuse batsillikandlusega. Ühel juhul osutusid saneerimisjärgselt teostatud analüüsid negatiivseks ja ta arvati tingimusi lühiajaliste batsillikandjate hulka. Väärrib veel tähelepanu, et uuritud batsillikandjatest 80% ei olnud eelnevalt kõhutüüfust põdenud, mida peetakse problemaatiliseks. Bilibini [20] ja Drobinski [14] arvates peab kroonilisele batsillikandlusele tingimata eelnema kõhutüüfuse põdemine kas siis kliiniliselt tüüpilise, atüüpilise või ambulatoorse vormi näol. On võimalik, et ka antud juhtudel kulges kõhutüüfus ambulatoorses vormis, ilma et haiged ise sellest oleksid olnud teadlikud.

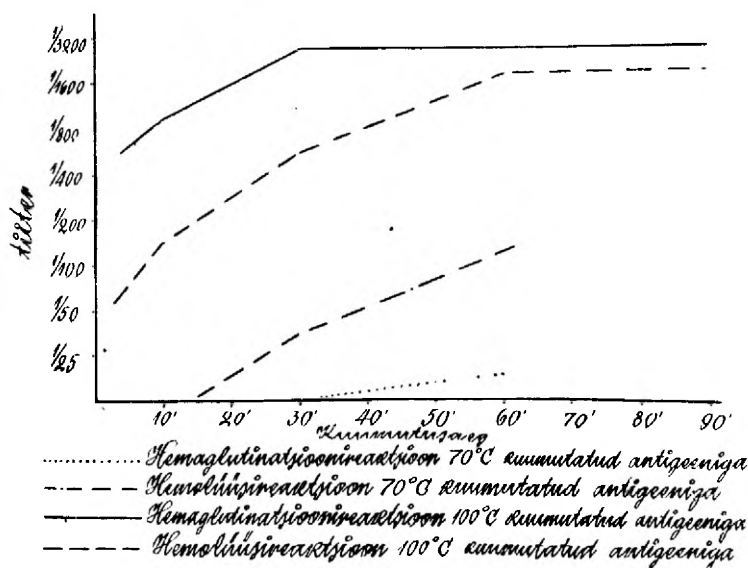
Kõhutüüfuse vastu vaktsineeritustest, kes kuulusid järgmisse

uuritavasse rühma, oli esmakordselt vaksineeritud 28,98% ja re- ning kordusvaksinatsooni-järgselt uuritud 71,02%.

Mittekõhutüüfus-diagnoosiga haigete hulka kuulusid tuberkuloosi, gripi, meningiidi, koletsüstiidi, malaaria, poliümüeliidi jt. diagnoosidega haiged, kellel aga enamikul esines kõhutüüfuse kahtlus ja alles hilisemal kliinilisel uurimisel püstitati mittekõhutüüfus-diagnoos.

Antigeenide valmistamine ja punaliblede sensibiliseerimine

Nagu kirjanduse osas selgus, esineb hemaglutinatsiooni- ja hemolüüsireaktsiooni meetodikas paljude autorite mitmeti lahkumisevaid seisukohti nii punaliblesid sensibiliseerivate antigeenide valmistamise ja kasutamise kui ka punaliblede sensibiliseerimise tingimuste kohta. Ratsionaalse hemaglutinatsiooni- ja hemolüüsireaktsiooni meetodika väljatöötamiseks ja kirjanduses valitsevate erinevate seisukohtade lahendamiseks teostati rida lisauuringuid. Selgus, et *Salmonella typhosa* O-antigeenil, mida oli kuumutatud neutraalses keskkonnas 70° C temperatuuril 15 minutit, ei ole punaliblesid sensibiliseerivaid omadusi. Viimased ilmnesid alles poole-tunnisel 70° C temperatuuris kuumutamisel. Optimaalselt punaliblesid sensibiliseeriv O-antigeen saadi suspensiooni ühetunnisel kuumutamisel 100° C temperatuuril, kusjuures kuumutusaja pikendamine hemaglutinatsiooni- ja hemolüüsireaktsiooni tiitrit enam ei tõstnud (joon. 1).

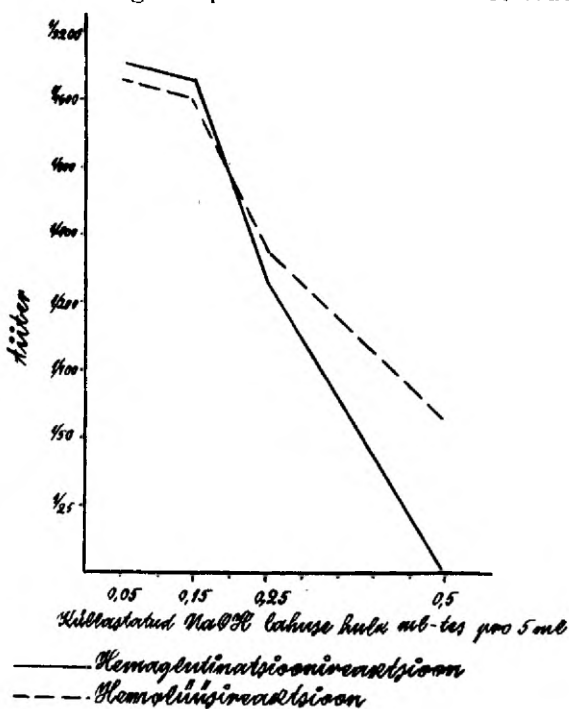


Joon. 1. O-antigeeni punaliblesid sensibiliseeriva toime sõltuvus termilistest tingimustest.

Analoogilisi katsetulemusi on saanud ka Neter, Bertram jt. [15] ja Huber, [16], kelle järgi O-antigeeni optimaalsete punaliblesid sensibiliseerivate omaduste kujunemiseks on vajalik antigeeni kuumutamine neutraalses keskkonnas 100° C temperatuuril.

Kui punaliblesid sensibiliseeriva antigeeni valmistamisel kuumutati mikroobide leelistatud suspensiooni, nagu seda tegid Kravtšenko [9], Sokolov [12], Chang [13] jt., siis lühenes kuumutusaeg sõltuvalt keskkonna leelisusest.

Nagu joonisest 2 selgub, andis kõige optimaalsemaid tulemusi 0,05 ml küllastatud NaOH-lahuse (52,2% 20° C) lisamine iga 5 ml bakterite suspensiooni kohta, mis vastaks pH 13 ehk 0,2-n naatriumhüdrosüüdi kontsentratsioonile. Lisatava leelise hulga suurendamisel vähenesid antigeeni punaliblesid sensibiliseerivad omadused.



Joon. 2. Ty-3 antigeeni punaliblesid sensibiliseeriva toime sõltuvus hüdrolüüsi tingimustest.

Antigeeni hüdrolüüsil on olulised ka kuumutusviis ja -aeg, kusjuures kõige paremad punaliblesid sensibiliseerivad omadused ilmnesid vesivannil vee keemiseni kuumutatud antigeenil.

Katsetulemuste põhjal ei saa käesoleva töö autor nõustuda Kravtšenko [9] uurimistulemustega, kus kasutati antigeeni valmistamisel 2-n, s. o. kümnekordselt kõrgemat NaOH kontsentratsiooni kui käesolevas töös. Meie andmetel Kravtšenko [9] poolt kasutatud

naatriumhüdroksüüdi kontsentratsioonis toimunud hüdrolüüsil kaotasid antigeenid täiesti oma punaliblesid sensibiliseerivad omadused.

Teatavasti peetakse bakteri raku kehas leiduvat Vi-antigeeni termolabiilseks ja tunnustatakse tema lõhustumist juba 60—80° C temperatuuril. Käesoleva töö katsetulemuste põhjal on aga Vi-antigeen oma punaliblesid sensibiliseerivate omaduste poolest termostaabiilne, sest temperatuuri tõstmine kuni 90° C-ni ei langetanud Vi-antigeeni punaliblesid sensibiliseerivaid omadusi. Alles peale *Salmonella typhosa* Vi-1 suspensiooni ühetunnist kuumutamist 100° C temperatuuril oli märgata antigeeni aktiivsuses väikest langustendentsi. Analoogilist Vi-antigeeni punaliblesid sensibiliseerivate omaduste stabiilsust on leidnud ka Huber [16].

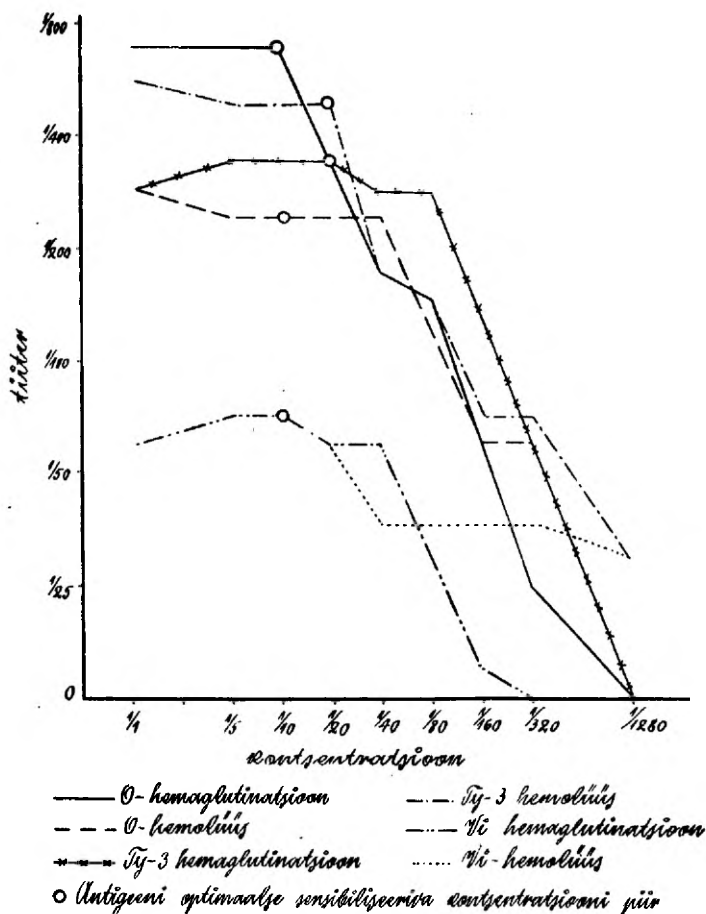
Vi-antigeeni punaliblesid sensibiliseerivate omaduste kujunemisel etendab teatavat osa veel bakterite suspensiooni loksutamine. Nii ilmnes vastavates katsetes Vi-antigeeni punaliblesid sensibiliseerivate omaduste juurdekasv kuni 5-tunnise loksutamiseni, jäädes siis püsima konstantsena saavutatud väärtustele. Bakterite suspensiooni loksutamine aga ei avaldanud O-antigeeni punaliblesid sensibiliseerivatele omadustele toimet. Suspensiooni loksutamist tingitud Vi-antigeeni aktiivsuse tõusu mainib oma töös ka Corvazier [11].

Punaliblede sensibiliseerimisel etendab olulist osa antigeeni kontsentratsioon ja sensibiliseerimise aeg. Katsetulemuste põhjal võib öelda, et antigeeni lahjenduse suurenemisega ei langenud esialgu tema punaliblesid sensibiliseeriv toime, vaid Vi-antigeeni osas näitas isegi väikest tõusutendentsi. Alates aga O- ja Vi-antigeeni lahjendusest 1 : 10 ja Ty-3 antigeeni lahjendusest 1 : 20 algas enamikul juhtudel pidev antigeeni punaliblesid sensibiliseerivate omaduste langus (joon. 3). Nimetatud antigeeni kontsentratsioonide ümberarvestamine näitas, et antigeeni lahjendusele 1 : 10 vastab bakterite suspensiooni tihedus 250 milj./ml ja lahjendusele 1 : 20 vastav bakterite suspensiooni tihedus on 125 milj./ml.

Lisaks eelnevale määrati kindlaks ka antigeeni minimaalsed sensibiliseerivad kontsentratsioonid, s. t. antigeeni kontsentratsioonid, mis veel sensibiliseerisid punaliblesid nii hemaglutinatsioonikui ka hemolüüsireaktsiooniks. Sääraseks osutus O- ning Ty-3 antigeeni lahjendus 1 : 320 (vastab bakterite suspensiooni tihedusele 8 milj./ml). Vi-antigeen sensibiliseeris punaliblesid veel lahjenduses 1 : 160 (vastab bakterite suspensiooni tihedusele 16 milj./ml).

Kasutades hemaglutinatsioonireaktsiooni esemeklaasil antigeeni tõestamiseks, võrdles Sokolov [12] tema tundlikkust pretsipitatsioonireaktsiooniga ja leidis, et pretsipitatsioon osutus positiivseks juhul, kui antigeeni valmistamisel oli kasutatud bakterite suspensiooni tihedusega vähemalt 500 milj./ml. Hemaglutinatsioonireaktsioon Kravtšenko [9] meetodil oli positiivne bakterite suspensiooni tiheduse juures 100 milj./ml, kuna hemaglutinatsioonireaktsioon Sokolovi [12] modifikatsioonil osutus positiivseks juba suspensiooni tiheduse puhul 1—2 milj./ml. Esitatust ilmneb, et käesolevas töös kasutatud antigeenid olid punaliblesid sensibiliseerivate omaduste

poolest võrdlemisi lähedal Sokolovi [12] antigeenile. Väike erinevus nende vahel oli tingitud tõenäoliselt sellest, et Sokolov kasutas sensibiliseerimisel 10 korda madalamat punaliblede kontsentratsiooni kui kirjeldatud katsetel käesolevas töös.

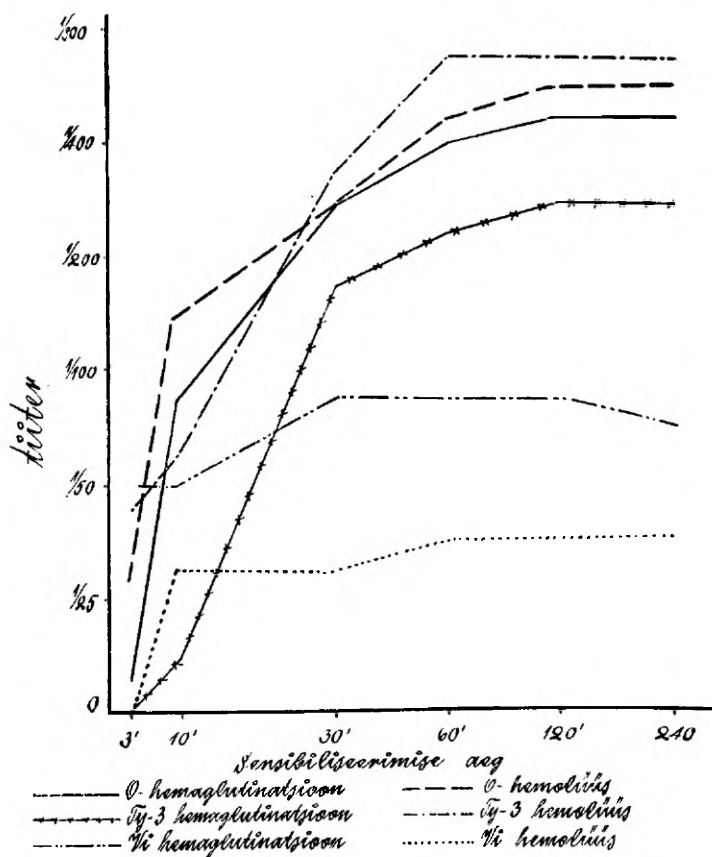


Joon. 3. Antigeeni kontsentratsiooni osatähtsus punaliblede sensibiliseerimisel.

Mainimist väärib ka asjaolu, et hemolüüsireaktsiooni puhul punalibled sensibiliseerusid palju madalamas antigeeni kontsentratsioonis kui hemaglutinatsioonireaktsiooni korral, nimelt veel antigeeni lahjenduses 1:1280, mis vastab bakterite suspensiooni tihedusele 2 milj./ml (joon. 3). Seega antigeeni tõestamisel on hemolüüsireaktsioon hemaglutinatsioonireaktsioonist tundlikum.

Antigeeni kontsentratsiooni kõrval on punaliblede sensibiliseerimisel olulise tähtsusega ka antigeeni toimeaeg punalibledele, mille

kestus kirjanduse andmetel varieerus 1—2 minuti (Kravtšenko [9]) ja 2 tunni vahel (Thomas ning Mennie [17]). Käesoleva töö andmetel toimus hemaglutinatsiooni- ja hemolüüsireaktsiooni tiitri tõus paralleelselt sensibiliseerimise aja pikenedamisele. Tõus kestis aga ainult teatava sensibiliseerimise ajani, jäädes siis püsima saavutatud väärtustele. Nii toimus joonise 4 andmetel O- ja Ty-3 antigeeniga maksimaalne punaliblede sensibiliseerumine kahetunnise toimeaja järel, Vi-antigeeniga aga juba peale ühetunnist sensibiliseerimise aega.



Joon. 4. Antigeeni toimeaja osatähtsus punaliblede sensibiliseerimisel.

Katsetulemuste põhjal võib öelda, et Kravtšenko [9] poolt kasutatud 1—2-minutiline punaliblede sensibiliseerimise aeg on selleks liiga lühike, kuna käesolevas töös saadi ka 3-minutilisel punaliblede sensibiliseerimisel võrdlemisi madal hemaglutinatsiooni- ja hemolüüsireaktsiooni tiiter (1 : 25 kuni 1 : 50). Rahuldavad reaktsioonide tulemused ilmnesisid aga juba 30-minutilisest sensibiliseerimise ajast

alates, mida on oma uurimustel kasutanud ka Sokolov [12, 18] (juun. 4).

Et punalibleid ei seo kogu sensibiliseerimiseks kasutatud anti-geeni, siis teostab suurem osa autoreid punaliblede sensibiliseerimise-järgselt nende 2—3—4-kordseid pesemisi, et eemaldada anti-geeni jäägid punaliblede suspensioonist. Osa autoreid aga ei teostanud üldse sensibiliseerimisele järgnevat punaliblede pesemist (Kravtšenko [9], Demihhovski, Demidova jt. [19]).

Töö tulemustest ilmnes, et sensibiliseerimisele järgnev punaliblede pesemine tõstis enamikul juhtudel hemaglutinatsiooni- ja hemolüüsireaktsiooni tiitrit. Ainult Vi-hemolüüsireaktsiooni puhul ei avaldanud ta reaktsiooni tiitrile tõstvat toimet. Enamasti saavutas hemaglutinatsiooni- ja hemolüüsireaktsioon maksimaalse tiitri juba 2—3-kordse punaliblede pesemise järel ja viimaste arvu tõstmine ei parandanud reaktsioonide tulemusi. Teataval määral ühtuvad kirjeldatud katsetulemused Huberi [16] andmetega, kelle järgi on vajalik teostada punaliblede pesemist enne O-hemaglutinatsiooni-reaktsiooni, mitte aga Vi-hemaglutinatsioonireaktsiooni puhul. Käesoleva töö andmetel on punaliblede pesemine vajalik ka Vi-hemaglutinatsioonireaktsioonil, võib aga ära jääda Vi-hemolüüsi puhul.

Näib olevat põhjendatud mitmete autorite väide selle kohta, et sensibiliseeritud punaliblede pesemine on vajalik nende poolt fikseerimata jäänud antigeeni kõrvaldamiseks. Nimelt ilmnes, et kui sensibiliseerimiseks kasutati antigeeni minimaalset kontsentratsiooni, siis erinevused pesemata ja pestud punaliblede hemaglutinatsiooni- ja hemolüüsireaktsioonide vahel olid minimaalsed. Miks Vi-hemolüüsireaktsiooni tulemused olid identsed nii pestud kui ka pesemata punaliblede puhul, vajab meie arvates täiendavaid uurimusi.

Kuigi käesoleva töö ülesandeks ei olnud hemaglutinatsiooni- ja hemolüüsireaktsiooni mehhanismide selgitamine, on siiski oluline ära märkida, et hemolüüsireaktsiooni teostamisel tuleb inimvere seerumite uurimisel kasutada oina vere punaliblesid, sest kõhutüüfushaigete seerumid komplemendi juuresolekul ei kutsunud esile sensibiliseeritud inimvere punaliblede lüüsi.

Seroloogiliste reaktsioonide tulemused kõhutüüfushaigetel

Käesolevas töös teostatud hemaglutinatsiooni- ja hemolüüsireaktsiooni tulemuste hindamist raskendas asjaolu, et kättesaadavas kirjanduses puudusid uurimused, kus oleks nimetatud reaktsione uuritud dünaamiliselt ja rakendatud neid ulatuslikumalt kõhutüüfuse diagnostikas. Sellest tingituna teostatakse käesolevas töös hemaglutinatsiooni- ja hemolüüsireaktsiooni võrdlust peamiselt Widali reaktsiooniga, kusjuures viimase tulemusi võrreldakse ka kirjanduse andmetega.

Kuna käesolevas töös kasutatud Ty-3 antigeeni valmistamise viisi juures tõenäoliselt säilis ainult O-antigeen, siis tuleks antud juhul Ty-3 antigeeni, resp. antikehade nimetuse all sisuliselt mõelda O-antigeeni, resp. antikehi. Muidugi on võimalik, et leeliseses keskkonnas mikroobide suspensiooni kuumutamisel vabanenud raku keha sügavamad, nn. Q-, R-, T- jt. antigeenid ja vastavad antikehad etendavad siin teatavat osa. Et käesolevas töös saadi nii Ty-3 kui ka Ty-0 901 tüvest valmistatud antigeeniga enam-vähem samu tulemusi ja erinevus nende vahel seisnes mõningal määral ainult tiitri kõrguses, siis käsitelu lihtsuse mõttes pole järgnevatel joonistest toodud vastavaid katsetulemusi Ty-3 antigeeni kohta, vaid on piiratud esinevate erinevuste fikseerimisega tekstis.

Praktilistel kaalutlustel on käesolevas töös hemaglutinatsiooni-, hemolüüsi- ja Widali reaktsiooni tulemusi analüüsitud peamiselt nende diagnostiliselt positiivsest tiitrist lähtudes. Mõnede autorite, nagu Kats-Tšernohvostova [20] jt. arvates ei ole piiri diagnostiliselt positiivse ja mittepositiivse Widali reaktsiooni vahel, vaid igal üksikul juhul tuleb otsustada individuaalselt. Käesoleva töö autori arvates on vajalik siiski piiritleda Widali ja ka teiste seroloogiliste reaktsioonide diagnostiline väärtus, mida võib arvestada kõhutüüfuse diagnostikas teatava tugipunktina. Mõistagi tuleb diagnostiliselt positiivsete reaktsioonide üle otsustamisel lähtuda praktikas veel paljudest seisukohtadest, nagu reaktsiooni teostamise haiguspäevast, varasematest vaktsinatsioonidest, kõhutüüfuse põdemisest jne. Haige kompleksel uurimisel võib seoses kliinilise pildi, bakterioloogiliste ja kliinilis-laboratoorsete uurimistulemustega siiski arvestada antud positiivsete piirväärtustega.

Edaspidi ongi võetud Widali reaktsiooni diagnostiliselt positiivseks tiitriks seerumi lahjendus 1 : 200. Hemaglutinatsiooni- ja hemolüüsireaktsiooni puhul on vastavaks piirväärtuseks seerumi lahjendus 1 : 100. Vi-antikeha tõestavate seroloogiliste reaktsioonide diagnostiliselt positiivset tiitrit ei ole käsitletud, sest see ei oma rea autorite, nagu Felixi, Krikoriani ning Reitleri [21] ja Saint-Martin'i ning Desranleau' [22] andmetel kõhutüüfushaigetel olulist diagnostilist väärtust. Grundel ning Abdoosh [23] ja Horgan ning Drysdale [24] andmetel ilmuvad kõhutüüfushaigetel Vi-antikehad hilja või puuduvad üldse. Ka käesolevas töös õnnestus kõhutüüfushaigetel avastada Vi-antikehi nii hemaglutinatsiooni-, hemolüüsi- kui ka Widali reaktsiooni abil ainult $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ uuringutel.

Tabelis 1 on kokkuvõtlikult esitatud käesolevas töös uuritud kontingendile teostatud diagnostiliselt positiivsete seroloogiliste reaktsioonide tulemused, millest nähtub, et kõhutüüfushaigetel saadi diagnostiliselt positiivseid O-hemaglutinatsioonireaktsioone 96,6% ja O-hemolüüsireaktsioone 92,7% uuringutest. Widali reaktsioon jäi oma diagnostilise väärtuse poolest märgatavalt eelmistest reaktsioonidest maha, andes O-aglutinatsioonil 83,1% ja H-aglutinatsioonil 54,1% diagnostiliselt positiivseid tulemusi. Ka tiitri kõrguse suhtes ei saavutanud Widali reaktsioon hemaglutinatsiooni- ja

Tabel 1

Diagnostiliselt positiivsete seroloogiliste reaktsioonide % uuritud rühmadel

Uuritav rühm ja antigeen	Kõhutüüfushaiged		Kõhutüüfust põdenud		Batsillikandjad		Vaktsineeritud		Mittekõhutüüfus- haiged			
	Ty-O	Ty-3	Ty-O	Ty-H	Ty-O	Ty-3	Ty-O	Ty-3	Ty-O	Ty-3	Ty-H	
Reaktsioon												
Hemaglutinatsioon	96,6	91,4	90,9	—	88,2	29,4	68,9	30,2	15,3	0	—	—
Hemolüüs	92,7	93,1	50,0	—	41,2	23,5	26,0	30,3	1,7	6,8	—	—
Widal	83,1	—	86,4	17,2	70,6	—	85,9	—	15,3	—	3,4	—

hemolüüsireaktsiooni vastavaid väärtusi. Nagu joonisest 5 ilmneb, ulatus Widali reaktsiooni tiiter kuni seerumi lahjenduseni 1 : 3200, kuna aga O-hemaglutinatsiooni- ja -hemolüüsireaktsioon oli üksikudel juhtudel positiivne veel tiitris 1 : 12 800. Ty-3 hemolüüsireaktsioon toimus isegi tiitris 1 : 51 200.

Siinjuures on otstarbekas ära märkida seda, et kõhutüüfushaigetel, kellele varem polnud tehtud kaitsesüstimisi, olid Ty-O ja Ty-3 antigeenidega teostatud seroloogilised reaktsioonid positiivsed kõrgemas tiitris kui vaktsineeritud kõhutüüfushaigetel. Nii näiteks saadi käesolevas töös vaktsineerimata kõhutüüfushaigetel diagnostiliselt positiivseid Widali O-aglutinatsioonireaktsioone 85,3%-l uuritustest, kuna vaktsineeritud kõhutüüfushaigetel vastav protsent oli 78,6. Kirjanduse andmetel said ka Wilson [25], Löskovtsev [6] jt. vaktsineerimata kõhutüüfushaigetel kõrgema positiivsete reaktsioonide protsendi kui vaktsineeritudel.

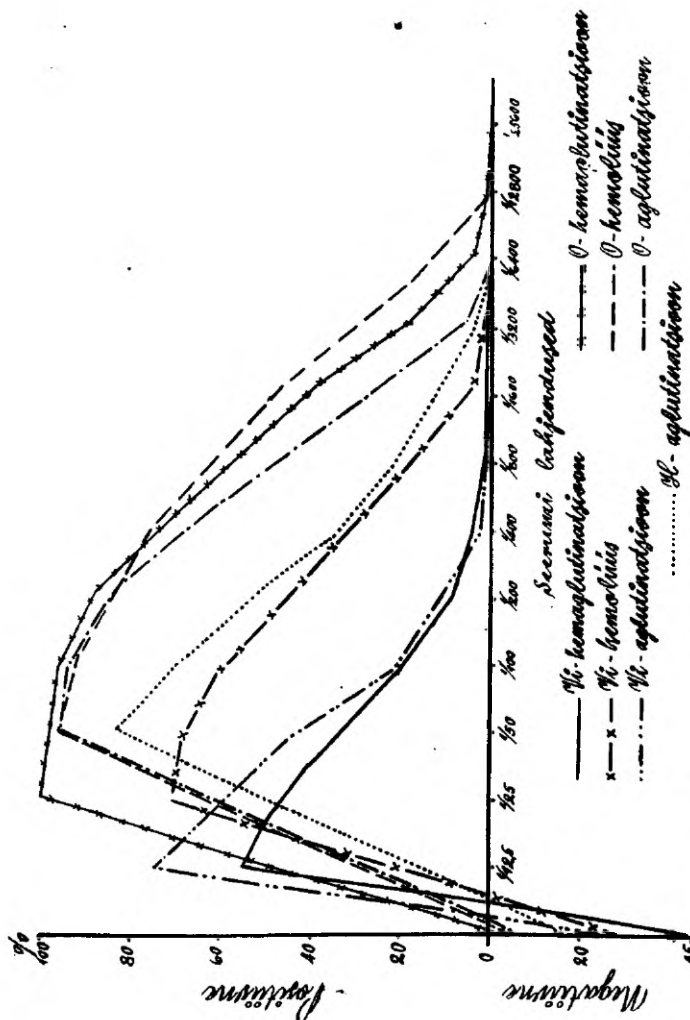
Vastupidist võis konstateerida H- ja Vi-antikehade osas, kus kõhutüüfuse vastu vaktsineeritud positiivsete reaktsioonide arv kui ka tiitri kõrgus ületas vaktsineerimata kõhutüüfushaigete vastavad väärtused.

Kõhutüüfushaigete antikehade tiitri dünaamika

Et käesolevas töös teostati enamikul kõhutüüfushaigetel korduvaid seroloogilisi uuringuid, siis andis see meile võimaluse jälgida antikehade tiitrit ka dünaamiliselt nii haigusstaadiumide kui ka lühemate intervallide, s. o. haigusnädalate ja haiguspäevade piirides. Suurem osa juhtudest uuriti haiguskuu kõigi 3 staadiumi piirides, kusjuures generalisatsiooni- ja organmanifestatsioonistaadiumi kestuseks võeti keskmiselt 2 nädalat, kuna rekonvalesentsstaadiumi pikkuseks arvestati ajavahe-

milk viienda haigusnädala ja haige haiglast lahkumise vahel, mis suuremal osa juhtudel piirdus 2—3 nädalaga.

Katsetulemuste analüüsil ilmnis, et kõhutüüfuse organmanifestatsioonistaadiumis oli diagnostiliselt positiivseid reaktsioone suhteliselt vähem kui generalisatsiooni- ja rekonvaletsentsstaadiumis. Viimane paistis eriti silma hemolüüsireaktsiooni puhul.

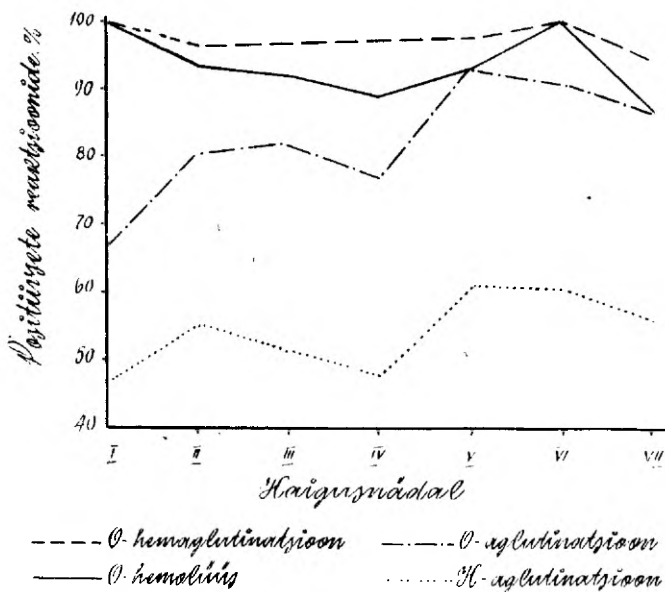


Joon. 5. Seroloogiliste reaktsioonide tulemused kõhutüüfushaigetel.

Mis puutub Widali reaktsiooni dünaamikasse, siis võis konstateerida kõhutüüfuse generalisatsioonistmes võrdlemisi suurt diferentsi Widali reaktsiooni ja hemaglutinatsiooni-, hemolüüsireaktsiooni vahel, mis haiguse rekonvaletsentsstaadiumis suhteliselt

väheneb. Esitatu viitab Widali reaktsiooni hilinemisele ja madalale tundlikkusele.

Widali reaktsiooni hilinemist iseloomustavad veel kujukamalt esimesel haigusnädalal teostatud seroloogilised reaktsioonid. Nendest ilmneb, et kõigil käesolevas töös esimesel haigusnädalal uuritud 15 haigusjuhul saadi diagnostiliselt positiivsed hemaglutinatsioon- ja hemolüüsireaktsioonid. Samal ajal osutus Widali O-aglutinatsioonireaktsioon diagnostiliselt positiivseks 66,7%-l ja H-aglutinatsioonireaktsioon 46,7%-l uuringutest (joon. 6).



Joon. 6. Diagnostiliselt positiivsete seroloogiliste reaktsioonide % haigusnädalate järgi.

Esimese haigusnädala diagnostiliselt positiivse Widali reaktsiooni protsent on kõrgem Lõskovtsevi [6] vastavatest andmetest, kuid ühtub Ezezi ning Županenko [5] uurimistulemustega. Lõskovtsev [6] leidis eelnevalt vaktsineeritud kõhutüüfushaigetel esimesel haigusnädalal diagnostiliselt positiivse (1 : 100) Widali reaktsiooni 55,7% ja vaktsineerimata kõhutüüfushaigetel 62% uuringutest. Erez ning Županenko [5] said kõhutüüfushaigetel esimesel haigusnädalal positiivse Widali reaktsiooni (1 : 200) 66,6%-l uuringutest. Seejuures aga ei esita nimetatud autorid andmeid eraldi O- ja H-aglutiniinide kohta, mille tõttu ei saa nende uurimisandmeid täpselt võrrelda käesoleva töö tulemustega.

Mis puutub seroloogiliste reaktsioonide dünaamikasse järgnevatel haigusnädalatel, siis tõusis diagnostiliselt positiivsete Widali reaktsioonide arv 2. ja osaliselt ka 3. haigusnädalal ja langes

4. haigusnädalal (organmanifestatsioonistaadiumis). Hemaglutinatsiooni- ja hemolüüsireaktsiooni osas võis täheldada antikehade langustendentsi juba 2. haigusnädalast alates. 5. ja 6. haigusnädalal (rekonvalesentsstaadium) positiivsete hemaglutinatsiooni-, hemolüüsi- ja Widali reaktsioonide arv tõusis uuesti ja langes 7. haigusnädalal.

Antikehade tiitri uurimisel haiguspäevade järgi ilmnisid iseloomulikud tiitri perioodilised tõusud ja langused. Nii täheldati 75 uuritud kõhutüüfushaige antikehade keskmise tiitri dünaamikas langusi 8., 18., 24. ja 30. haiguspäeval ning tõuse 12. (10.—14.), 21. (20.—22.), 28. ja 36. haiguspäeval. Sellisel perioodilist antikehade tiitri tõusu ja langust nimetasime käesolevas töös antikehade kujunemise faasiliseks nähuks. Ka uuritud juhtude keskmises temperatuuri- ja pulsikõveras esinesid nimetatud haiguspäevadel teatavad kõrvalekaldumised, mis väljendusid kas hommikuse temperatuuri, resp. pulsilanguse puudumises, või jälle õhtuse tõusu asendumises langusega. Nii näiteks 6. haiguspäeval puudus uuritud haigusjuhtude keskmises temperatuuri- ja pulsikõveras õhtune tõus, 7. ja 8. haiguspäeval jäi ära pulsi hommikune langus ja õhtune tõus. Analoogilisi kõrvalekaldumisi, ehkki vähemas ulatuses, esines pulsi ja temperatuuri osas ka 10., 14. ja 21. haiguspäeval. Siinjuures olgu veel märgitud, et suhteliselt paljudel haigetel kujunes temperatuuri languspäevaks 16. haiguspäev, mil temperatuur normaliseerus 11 haigusjuhul. Teistel haiguspäevadel normaliseerunud temperatuuri juhtude arv ei ulatunud üle viie.

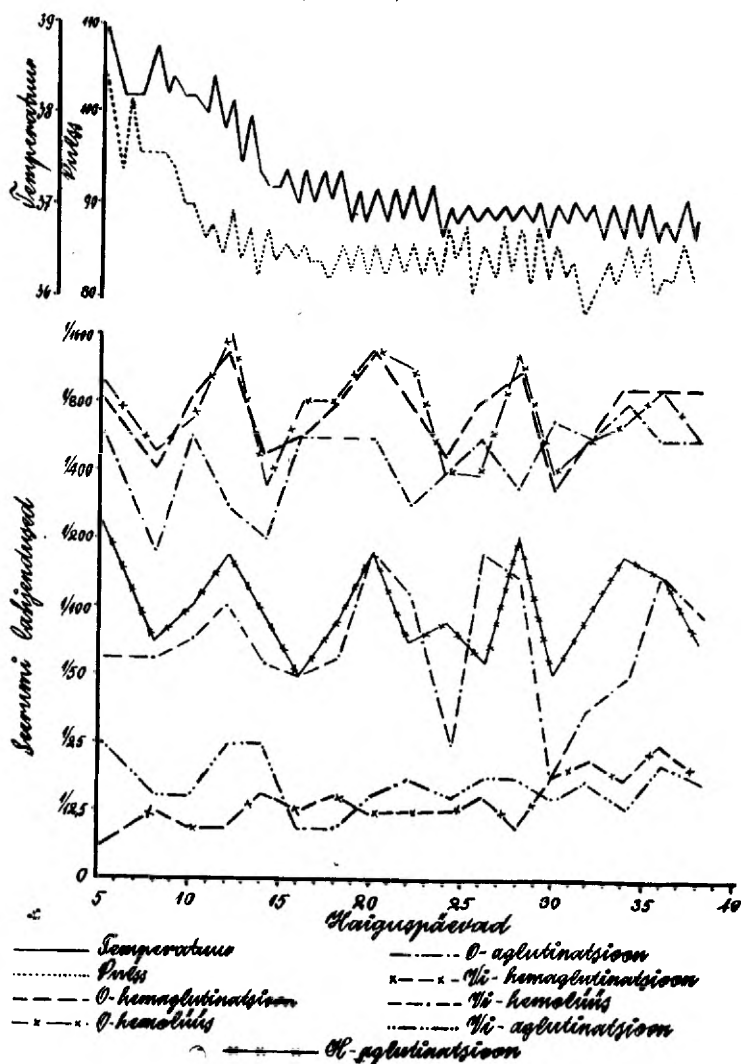
Peale esitatud kõigi uuritud kõhutüüfushaigete antikehade keskmise tiitri dünaamika analüüsi antikehade dünaamikat veel üksikute haigusrühmade piirides, nimelt vaksineerimata ja vaksineeritud kõhutüüfushaigetel ning retsiidiividega kulgevatel kõhutüüfusjuhtudel.

Vaksineerimata ja vaksineeritud kõhutüüfushaigete antikehade tiitri dünaamikas esines analoogiline antikehade kujunemise faasilisus, mis aga üldkokkuvõttes näitas antikehade langus- ja tõusupäevade osas mõningaid erinevusi. Nii esinesid vaksineerimata kõhutüüfushaigetel antikehade tiitri dünaamikas langused 8., 15. (14.—16.), 24. ja 30. haiguspäeval ja tõusud 12., 20., 28. ja 36. haiguspäeval.

Ka keskmises temperatuuri- ja pulsikõveras võis täheldada temperatuuri ja pulsi hommikuste ning õhtuste intervallide ebakorrapärasusi antikehade tiitri languse ajal, s. o. 6.—10., 14.—17., 24.—26. ja 30.—33. haiguspäeval. Oluline on siinjuures märkida, et Pirquet' [26] uurimustel tekivad või kaovad haigussümptoomid allergiliste haiguste puhul lavaliselt 8., 15., 22. ja 29. haiguspäeval, milledega peaaegu langevad kokku käesoleva töö vaksineerimata kõhutüüfushaigete antikehade tiitri languspäevad (joon. 7).

Vaksineeritud kõhutüüfushaigetel esines küll analoogiline antikehade kujunemise faasilisus, kuid võrreldes vaksineerimata hai-

getega võis nendel täheldada antikehade tiitri langustes ja tõusudes mõnepäevaseid hilinemisi (tabel 2).



Joon. 7. Vaktsineerimata kõhutüüfushaigete antikehade tiitri dünaamika.

Pirquet [26] räägib oma töös organismi vähenenud või kadunud reaktsioonivõimest, mida ta nimetab alatundlikkuseks, mittetundlikkuseks või immuunsuseks. Käesoleva töö autori arvates võiks ka vaktsineeritud kõhutüüfushaigete antikehade faasilises kujunemises esinevaid hilinemisi seletada organismis vaktsinatsioonijärgselt väljakujunenud teatud immuunsusseisundiga.

Antikehade dünaamika kõhutüüfushaigetel

Uuritud juhud ja dünaamika suund	Haiguspäevad			
Antikehade langus:				
Kõhutüüfushaiged	8	18	24	30
Nendest:				
Vaktsineerimata	8	15(14—16)	24	30
Vaktsineeritud	—	18	24	32
Antikehade tõus:				
Kõhutüüfushaiged	12(10—14)	21(20—22)	28	36
Nendest:				
Vaktsineerimata	12	20	28	36
Vaktsineeritud	—	22	30	35

Retsidiividega kulgevatel kõhutüüfusjuhtudel ilmnes antikehade keskmises tiitris langus umbes 6 päeva enne retsidiivi algust. Sellele järgnes antikehade tiitri tõus, mille maksimum ühtus retsidiivieelse temperatuuri- ja pulsikõvera maksimumiga ja langes retsidiivieelsele tasemele keskmiselt 10. päeval peale retsidiivi algust. Retsidiivieelse antikehade tiitri languse ajal ilmnemise ka keskmises temperatuuri- ja pulsikõveras ebakorrapärasused, mis väljendusid õhtuse ja hommikuse pulsi ja temperatuuri kõikumise puudumises ning õhtuse pulsisageduse mahajäämises võrreldes hommikusega.

Retsidiivieelset Vi-aglutiniinide tiitri langust on kirjeldanud Bergnof [27], ta aga ei märgi ära languse keskmist haiguspäeva. Arvestades eeltoodut võiks seroloogiliste reaktsioonide tiitri langust ära kasutada retsidiivieelse seisundi hindamiseks.

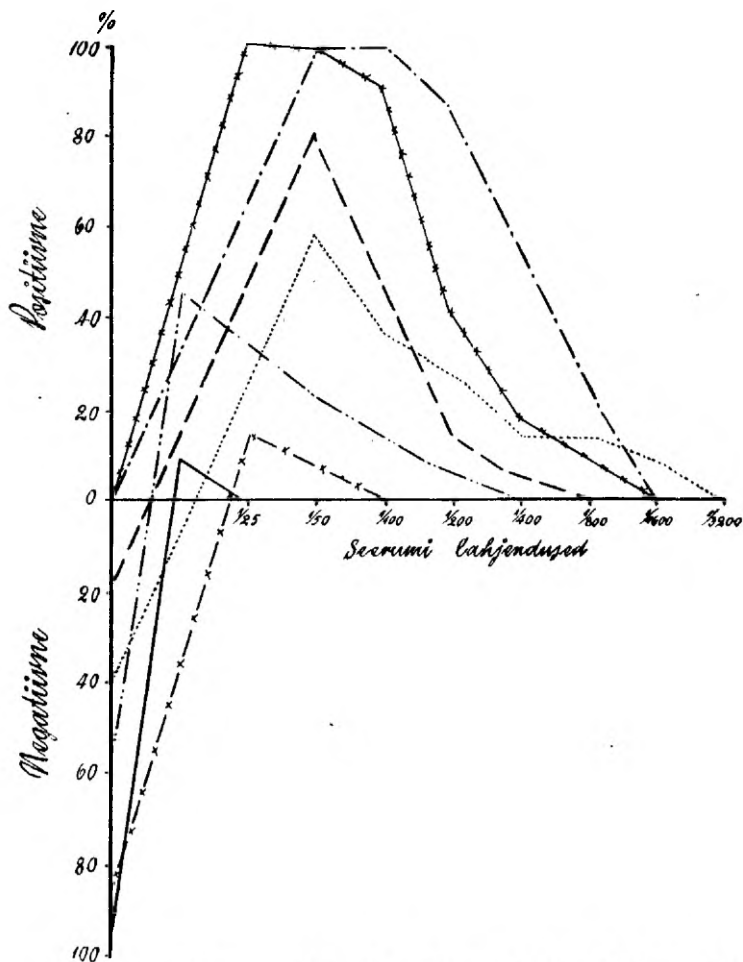
Retsidiividega kulgevate kõhutüüfusjuhtude antikehade tiitris paistis silma Vi-antikehade suhteliselt kõrge tiiter ja pidev tõusutendents haiguse rekonvalesentsstaadiumis.

Et kirjanduses leidub vähe andmeid kõhutüüfuse haigusprotsessi tsüklilise kulu kohta, siis vajaks see, eriti aga immuunsuse kujunemise faasilisuse küsimus edasist põhjalikumat uurimist.

Haigusprotsessi tsüklilises kulus ja antikehade kujunemise faasilisuses vajaks uurimist kõigepealt närvisüsteemi kui organismi kaitsefunktsioone organiseeriva ja reguleeriva organi osatähtsus. Antikehade kujunemise faasilisuse võimalikke põhjusi tuleks otsida ka antikehasid sünteesiva organi ehk retiikulo-endoteliaalse süsteemi funktsioonid. Uurimist vajaks veel küsimus, kas antikehade tiitri perioodiliste languste põhjus ei seisne nende adsorptsioonis mõnede organismi rakkudele, nagu seda loomkatsetel täheldas Bizzett [28]. Ta sai konnadel temperatuuri langetamisega antikehade tiitri languse, mille põhjuseks oli antikehade adsorptsioon maksa rakkudele.

Seroloogiliste reaktsioonide tulemused kõhutüüfust põdenutel ja batsillikandjatel

Kõhutüüfust põdenutel saadi kõige enam diagnostiliselt positiivseid tulemusi O-hemaglutinatsiooni ja Widali reaktsiooniga (vastavalt 90,9% ja 86,4% uuringutest), kuna hemolüüsireaktsioon

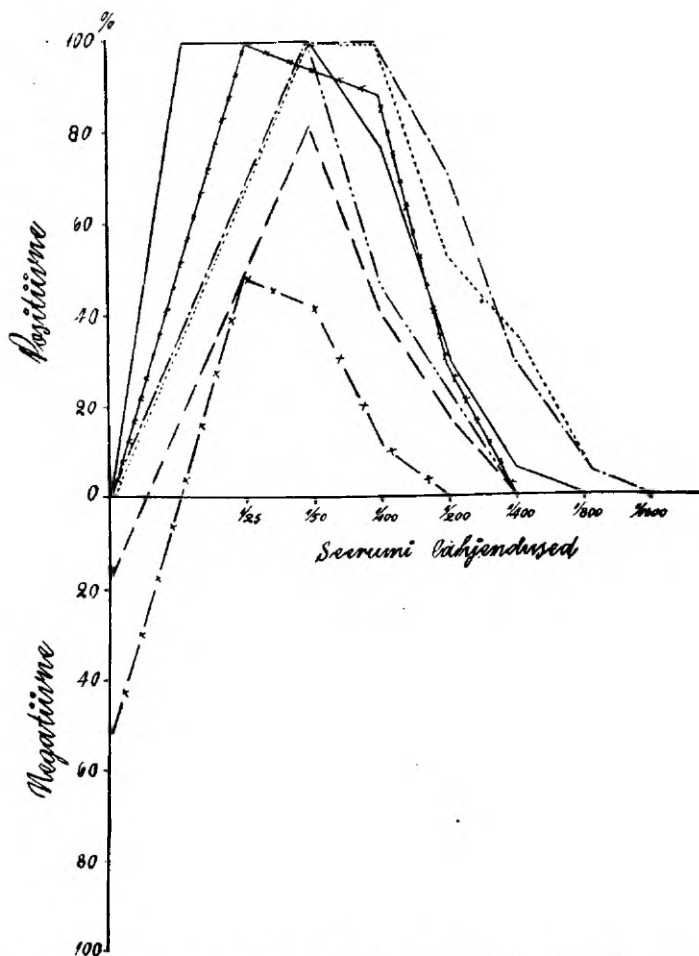


Joon. 8. Seroloogiliste reaktsioonide tulemused kõhutüüfust põdenutel. (Märkide tähendust vt. joonis 5.)

nimetatud antigeeniga osutus positiivseks ainult 50%-l uuritud seerumitest (tabel 1). Ty-3 antigeeniga teostatud hemolüüsireaktsiooni tulemused osutusid peaaegu võrdseks O-hemolüüsireaktsiooni tulemustega, kuid hemaglutinatsioonireaktsiooni osas ilmsed mõningad erinevused. Nimelt esines diagnostiliselt positiivseid Ty-3

hemaglutinatsioonireaktsioone 22,8% võrra vähem kui O-hemaglutinatsioonireaktsioone.

H-aglutinatsioonireaktsioon osutus ligi $\frac{3}{4}$ -1 kõhutüüfust põdenutest negatiivseks, kuid üksikutel juhtudel oli ta positiivne võrdlemisi kõrges tiitris, ulatudes isegi seerumi lahjenduseni 1 : 1600 (joon. 8).



Joon. 9. Seroloogiliste reaktsioonide tulemused kõhutüüfuse batsillikandjatel. (Märkide tähendust vt. joonis 5.)

Vi-hemaglutinatsiooni- ja hemolüüsireaktsioon olid enamasti kõhutüüfust põdenutel negatiivsed, kuna vastav Widali reaktsioon osutus ligi pooltel juhtudel positiivseks ja mõnel juhul isegi küllalt kõrges tiitris (1 : 100—1 : 200). Üldiselt näib aga, et Vi-antikehadel on kalduvus organismist peale kõhutüüfuse põdemist võrdlemisi kiiresti kaduda. Vi-antikehade tiitri suhteliselt kiiret langust peale

organismi infektsioonist vabanemist on kirjeldanud ka Bhatnagar [29], Sevtšenko [30] jt.

Vaatamata käesolevas töös uuritud kõhutüüfuse batsillikandjate mitte suurele arvule, ilmnes neil antikehade tiitris rida iseloomulikke erinevusi. Nimelt võis konstateerida kõigil uuritud kõhutüüfuse batsillikandjatel Vi-aglutiniini olemasolu, s. t. Vi-hemaglutinatsiooni- ja Widali reaktsioon osutusid 100%-liselt positiivseks tiitris 1:50—1:400. Vi-hemolüüsireaktsioon aga oli positiivne ainult 47,1%-l uuritud seerumitest (joon. 9).

Seega Felixi [31], Bhatnagari [29] ja Giovanardi [32] väide, et kõhutüüfuse batsillikandjatel esineb kõrge Vi-antikehade tiiter, leiab kinnitust hemaglutinatsiooni- ja Widali reaktsiooni puhul, hemolüüsireaktsiooni osas aga mitte. Mõned autorid (Gandelsman ning Glazman [33] ja Horgan ning Drysdale [24]) leidsid kõhutüüfuse batsillikandjatel ka negatiivseid Widali Vi-aglutinatsioonireaktsioone.

Et kõhutüüfuse batsillikandjatel oli Vi-hemaglutinatsiooni- ja Widali reaktsioon 100%-liselt positiivne, siis on otstarbekohane batsillikandluse avastamisel alata uurimusi hemaglutinatsiooni- ja Widali reaktsiooniga ning järgnevalt uurida rooja, uriini ja duodenaalmahla bakterioloogiliselt esmajärjekorras positiivse seroloogilise leiuga isikutel. Sellisel juhul on batsillikandluse avastamine kiirem, lihtsam ja ka odavam. Smorodintsevi [34] andmetel oli bakterioloogilise uurimismeetodi kasutamisel maksumus ühe batsillikandja avastamisel toitusettevõtete töötajate hulgast keskmiselt 16 000 rubla.

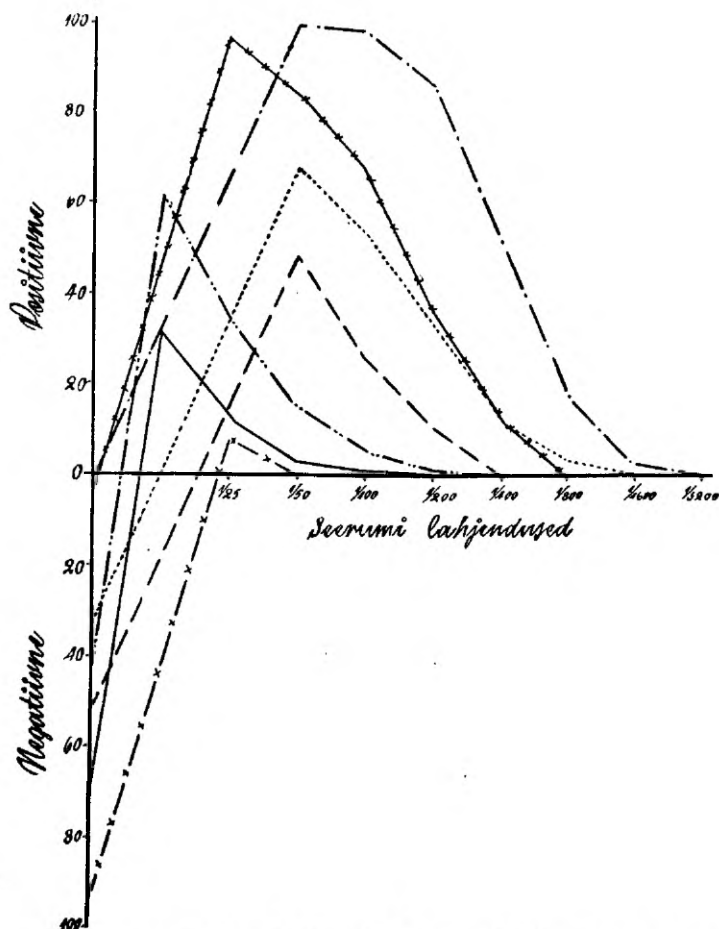
Diagnostiliselt positiivset tiitrit ületavat O-hemaglutinatsiooni-reaktsiooni saadi kõhutüüfuse batsillikandjatel 88,2%-l uuringutest, vastavaid Widali reaktsioone esines 70,6%-l ja hemolüüsireaktsioone 41,2%-l uuringutest. Widali H-aglutinatsioonireaktsioon oli positiivne 52,9%-l uuringutest (tabel 1).

Mis puutub batsillikandjatel esinevasse antikehade maksimaalsesse tiitri kõrgusesse, siis ühelgi juhul ei ületanud see seerumi lahjendust 1:800. Viimase saavutasid Widali O- ja H-aglutinatsioonireaktsioonid. Suhteliselt kõrge tiitri tõi ka Vi-antikehad, andes positiivse hemaglutinatsioonireaktsiooni isegi tiitris 1:400 ja Widali reaktsiooni tiitris 1:200.

Seroloogiliste reaktsioonide tulemused kõhutüüfuse vastu vaksineeritutel

Kõhutüüfuse vastu vaksineerituid uuriti peale vaksineerimist 2 korda, s. o. esimene kord 1 kuu ja teine kord 4—5 kuud peale vaksineerimist. Seejuures saadi diagnostiliselt positiivseid Widali O-aglutinatsioonireaktsioone 85,9%-l uuringutest. Viimasele järgnesid O-hemaglutinatsioonireaktsioon (68,9%), H-aglutinatsioonireaktsioon (33,7%) ja O-hemolüüsireaktsioon (26% uuringutest).

Vi-antikehi, mille esinemist Bhatnagar [37] pidas organismis esineva infektsiooni näitajaks, avastati käesoleval juhul Widali reaktsiooniga isegi 61,3%-l ja hemaglutinatsioonireaktsiooniga 31,8%-l kõhutüüfuse vastu vaksineeritute seerumitest. Vi-hemolüüsireaktsioon andis positiivseid tulemusi ainult 7,6% (joon. 10). Viimased esinesid peamiselt re- ja kordusvaksineerimise puhul võrdlemisi madalas (1 : 25) tiitris.



Joon. 10. Seroloogiliste reaktsioonide tulemused kõhutüüfuse vastu vaksineeritudel. (Märkide tähendust vt. joonis 5.)

Siinjuures võib märkida, et Zdanova [35] sai kõhutüüfuse vastu vaksineeritudel positiivseid Vi-aglutinatsioonireaktsioone tiitris 1 : 10—1 : 320 59,3%-l juhtudel, mis on peaaegu võrdne käesoleva töö tulemustega. Osa autorite, nagu Mackenzie ning Taylori [36] jt.

järgi esineb kõhutüüfuse vastu vaksineeritustest aga ainult mõnel protsendil positiivne Vi-aglutinatsioonireaktsioon.

Kõhutüüfuse vastu vaksineeritute Vi-aglutinatsioonireaktsiooni erinevaid tulemusi seletatakse vaksineerimiseks kasutatud vaktsiini erineva valmistamisviisiga (Felix ning Bhatnagar [37], Wilson [25], Kats-Tšernohvostova [20] jt.). Pooldatakse seisukohta, et tänapäeva formoolvaktsiinide kasutamisel võivad esineda positiivsed Vi-aglutinatsioonireaktsioonid. Käesolevas töös viidi vaksineerimised läbi tetravaktsiiniga seeria 44-2.

Widali reaktsioon oli positiivne kõhutüüfuse vastu vaksineeritutel kõrgemas tiitris kui vastav hemaglutinatsiooni- ja hemolüüsi-reaktsioon. Nii ilmnas positiivne Widali O-aglutinatsioonireaktsioon veel seerumi lahjenduses 1:1600 ja H-aglutinatsioonireaktsioon 1:800. Hemaglutinatsioonireaktsioon aga ei ületanud ühelgi juhul tiitrit 1:400 ja hemolüüsireaktsioon 1:200 (joon. 10). Võrreldes Widali reaktsiooniga näitab see hemaglutinatsiooni- ja hemolüüsi-reaktsiooni suhteliselt suuremat diagnostilist väärtust.

Et selgitada küsimust, millist mõju avaldab vaksineerimise sagedus antikehade tiitrile, selleks analüüsiti kõhutüüfuse vastu vaksineeritute seroloogiliste uuringute tulemusi üksikute vaktsinatsiooniliikide piirides, nimelt esmakordselt vaksineerituil ehk vaktsinatsioonil, kus isikutele tehti 3 vaktsiinisüstet, teiseks revaktsinatsioonil ehk juhul, kus isikud olid vaksineeritud eelmisel aastal või 2 aastal järjest, ja kolmandaks kordusvaktsinatsioonil ehk juhul, kus vaktsinatsiooni korrati peale 2-aastast vaktsinatsioonidevahelist intervalli.

Võib konstateerida, et vaktsinatsiooniliikide osas oli erinevusi seroloogiliste uuringute tulemustes. Nii saadi esmakordselt vaksineeritutel positiivne hemaglutinatsiooni-, hemolüüsi- ja Widali reaktsioon enamasti madalamas tiitris ja vähemal protsendil uuritud seerumitel kui re- ja kordusvaktsinatsiooni puhul. Re- ja kordusvaktsinatsiooni omavahelisel võrdlemisel ei ilmnenu aga suuremaid erinevusi ja seaduspärasusi nende vahel. Osade reaktsioonide puhul, nagu O- ja Vi-aglutinatsioonil ja O-hemaglutinatsioonil võis täheldada rohkem positiivseid tulemusi kordusvaktsinatsioonil. Seevastu H-aglutinatsioon, Ty-3- ja Vi-hemaglutinatsioon ning Vi-hemolüüs olid rohkem positiivsed revaktsinatsiooni puhul. Ty-O ja Ty-3 hemolüüsireaktsiooni osas oli re- ja kordusvaktsinatsioonipuhune positiivsete reaktsioonide protsent peaaegu võrdne.

On oluline alla kriipsutada, et vaksineerimiste sageduse kasvuga suurenes diferents ühelt poolt Widali reaktsiooni ja teiselt poolt hemaglutinatsiooni- ja hemolüüsireaktsiooni vahel, mis ulatus üksikutel juhtudel isegi kuni kolme seerumilahjenduseni. Seega vaksineerimise sageduse tõus tõstis rohkem Widali reaktsiooni tiitrit kui hemaglutinatsiooni- ja hemolüüsireaktsiooni oma. Esitatud seaduspärasust tuleb lugeda üheks hemaglutinatsiooni- ja hemolüüsireaktsiooni suhteliselt kõrgema diagnostilise väärtuse väljenduseks.

Kirjeldatud vaktsineerimise sagenemisest tingitud hemaglutinatsiooni-, hemolüüsi- ja Widali reaktsioonide vahelise diferentsi suurenemine viitab käesoleva töö autori arvates bakteriaalsete aglutiniinide ja punaliblesid sensibiliseerivate antigeenide antikehade erinevusele. Nimetatud erinevate antikehade olemasolu kinnitavad ka Chang, Snyder ning Murray [38].

Väärrib märkimist asjaolu, et kõhutüüfuse vastu vaktsineeritutel esines käesolevas töös O-aglutiniine kõrgemas tiitris kui H-aglutiniine, millest tingituna nii positiivse Widali O-aglutinatsioonireaktsiooni protsent kui ka tiitri kõrgus ületasid H-aglutinatsioonireaktsiooni vastavaid väärtusi. See räägib vastu osa autorite, nagu Bole [39], Wilsoni [25] jt. seisukohale, kelle järgi kõhutüüfuse vastu vaktsineeritutel domineerivad H-aglutiniinid.

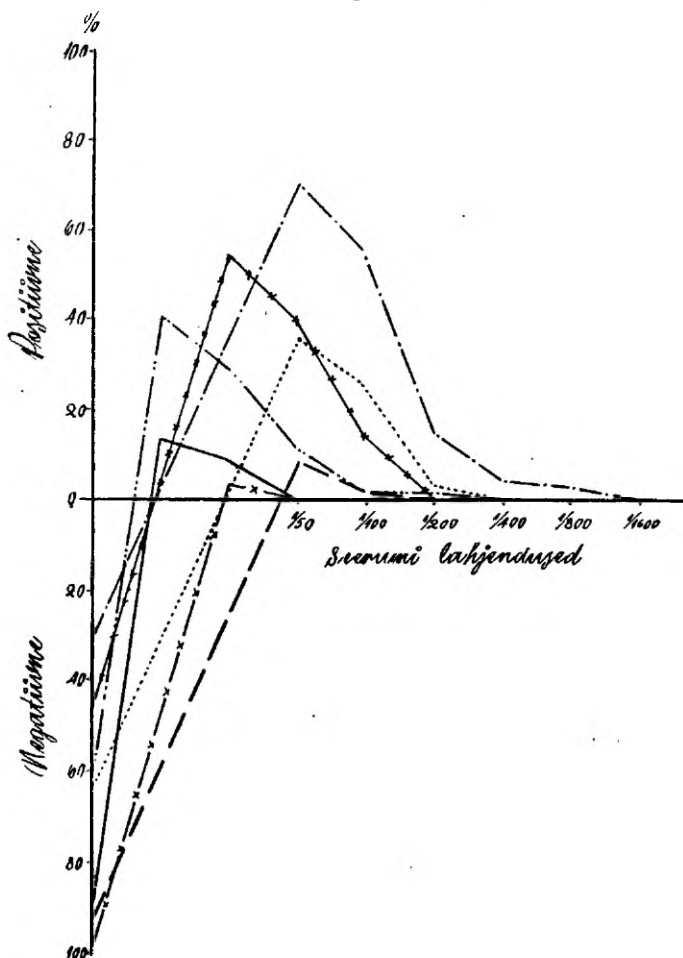
Et suurem osa kõhutüüfuse vastu vaktsineeritud uuriti 2—3 korda, siis, vaatamata küll uuringute väikesele sagedusele, peegeldub siin teataval määral antikehade tiitri dünaamika. Nagu võib arvata, osutus enne vaktsineerimisi teostatud seerumite uuringutel positiivsete reaktsioonide protsent ja antikehade tiiter madalamaks kui järgnevatel, s. o. peale 1 ja 4—5 kuu möödumist teostatud seroloogilistel uuringutel. Enne vaktsineerimisi teostatud seroloogiliste reaktsioonide hulgas ilmnes hemolüüsireaktsiooni suurem diagnostiline väärtus, s. t. hemolüüsireaktsiooni puhul esines negatiivseid tulemusi rohkem kui hemaglutinatsiooni- ja Widali reaktsiooni korral. Vi-hemolüüsireaktsioon osutus enne vaktsineerimist teostatud uuringutel isegi 100%-liselt negatiivseks.

Vaktsineerimisjärgsete seroloogiliste uuringute tulemustes esines 4.—5. kuul peale vaktsineerimist vähem positiivseid tulemusi kui esimesel kuul peale vaktsineerimist, s. t. 4.—5. kuul omas antikehade tiiter juba langustendentsi, mis aga ei olnud veel saavutanud vaktsineerimiseelset taset. Nii võis leida Widali reaktsiooniga 4.—5. kuul O-aglutiniine tiitris nullist kuni 1:1600 (keskmiselt tiitris 1:400), H-aglutiniine nullist kuni 1:400 (keskmiselt tiitris 1:200) ja Vi-aglutiniine nullist kuni 1:100 (keskmiselt tiitris 1:25). Vastavate hemaglutiniinide ja hemolüüsinide tiiter oli 1—2 seerumilahjenduse võrra madalam.

Võrreldes käesolevas töös vaktsinatsioonile järgnenud 4.—5. kuul saadud antikehade tiitri väärtusi kirjanduse andmetega, võib mõnede autorite, nagu Bonnefoi' ning Grabari [40] jt. uurimustes leida madalamaid antikehade tiitri väärtusi. Kõrge aglutiniinide tiitri esinemise põhjus peitub käesoleva töö autori arvates uuritava kontingendi valikus. Käesolevas töös moodustas suurema osa uuritutest Tartu Linna Nakkushaigla personal, keda oli igal aastal korrapäraselt vaktsineeritud ja kellel juba enne vaktsineerimist teostatud seroloogilisel uurimisel saadi Widali reaktsiooni O- ja H-aglutiniinide keskmine tiiter 1:100.

Seroloogiliste reaktsioonide tulemused mittekõhutüüfus-diagnoosiga haigetel

Mittekõhutüüfus-diagnoosiga haigete rühmas uuritute hulgas saadi diagnostiliselt positiivseid O-aglutinatsiooni ja O-hemaglutinatsioonireaktsioone 15,3% ning O-hemolüüsireaktsioone 1,7%



Joon. 11. Seroloogiliste reaktsioonide tulemused mittekõhutüüfus-diagnoosiga haigetel. (Märkide tähendust vt. joonis 5.)

uuringutest. Nagu joon. 11 nähtub, piirdusid siin positiivsed reaktsioonid hemaglutinatsiooni- ja hemolüüsireaktsiooni osas diagnostiliselt positiivse piiritiitriga, ületamata seerumilahjendust 1:200. Võrdlemisi madalas tiitris oli positiivne Ty-3 hemaglutinatsiooni-reaktsioon, milline ei ületanud ühelgi juhul diagnostilist piiritiitrit.

Seevastu Widali reaktsioon oli üksikutel juhtudel positiivne isegi tiitris 1 : 800. Esitatu näitab, et hemaglutinatsiooni- ja hemolüüsi-reaktsioonil on suhteliselt suurem spetsiifilisus kui Widali reaktsioonil. Hemolüüsireaktsioon omakorda osutub spetsiifilisemaks kui hemaglutinatsioonireaktsioon.

Tuleb märkida, et käesolevas rühmas uuritutel leiti üsna sageli Vi-antikehi. Nii oli Widali Vi-aglutinatsioonireaktsioon positiivne 40,7%-l uuringutel. Nendest enamikul juhtudel oli Vi-antikehade tiiter võrdlemisi madal (1 : 12,5–1 : 50); kuid siiski esineb siin vasturääkivus mõnede autorite, nagu Bhatnagari [29] ja Gandelsmani ning Glazmani [33] seisukohale, et Vi-aglutinatsioon on ainult kõhutüüfuse batsillikandjatel positiivne. Vastandlikku arvamust avaldasid Wilson [25] ja Ždanova [35]. Nende järgi Vi-aglutinatsioon on batsillikandjate kõrval positiivne ka tervetel, nii vakt-sineeritud kui ka isegi vakt-sineerimata isikutel, mida näitavad ka käesoleva töö tulemused.

Vi-hemaglutinatsioonireaktsioon oli mittekõhutüüfus-diagnoosiga haigetel positiivne 13,6%-l ja Vi-hemolüüsireaktsioon 3,4%-l uurin-gutest, kusjuures reaktsioonide tiiter ei ületanud seerumilahjen-dust 1 : 25.

Vi-antikehadega isikute hulgas võimaliku batsillikandluse avas-tamiseks teostati neile ligi 50% juhtudest rooja, uriini või duode-naalmahla bakterioloogilisi uuringuid, kusjuures aga ühelgi juhul ei läinud korda avastada *Salmonella typhosa*'t.

Üksikute diagnooside järgi leiti paratüüfushaigetel kõrge hemaglutinatsiooni-, hemolüüsi- ja Widali reaktsiooni tiiter, mis ulatus hemolüüsireaktsiooni puhul isegi 1 : 1600. Ka tuberkuloosi, gripi ja kopsupõletiku juhtudel esines diagnostilisi alapiire ületa-vaid antikehade tiitri väärtusi. Taolistel temperatuuriga kulgevatel haigestumistel on kirjeldanud positiivse Widali reaktsiooni esine-mist ka Erez ning Zupanenko [5] ja Krasnopolski [3] ning on saanud kuni 30% mittespetsiifilisi Widali reaktsioone.

Esitatud töö tulemuste alusel võib väita, et hemaglutinatsiooni- ja hemolüüsireaktsioon omavad Widali reaktsiooniga võrreldes suhteliselt suuremat diagnostilist väärtust, näidates kõrgemat tundlikkust ja spetsiifilisust kui Widali reaktsioon. Hemaglutinat-siooni- ja hemolüüsireaktsiooni omavahelisel võrdlemisel ilmneb, et hemolüüsireaktsioon on suhteliselt suurema diagnostilise väärtusega kui vastav hemaglutinatsioonireaktsioon, andes kontroll-rühmas uuritute hulgas vähem positiivseid tulemusi.

Töös kasutatud antigeenide võrdlemisel võib konstateerida, et Ty-3 antigeenil oli mõnevõrra suurem diagnostiline väärtus kui O-antigeenil. Seda iseloomustavad katsetulemused peamiselt kont-rollrühmas uuritute hulgas, kus Ty-3 antigeeniga teostatud hemaglutinatsioonireaktsioonid ja sageli ka Ty-3 hemolüüsireakt-sioonid olid madalamas tiitris positiivsed kui vastavad reaktsioo-nid O-antigeeni puhul. Kõhutüüfushaigete osas aga suuremaid eri-nevusi Ty-O ja Ty-3 antigeeni tundlikkuse vahel ei esinenud.

Ty-3 antigeeni suurema diagnostilise väärtuse põhjuseks on käesoleva töö autori arvates Ty-3 antigeeni erinev valmistamisviis, mis seisneb hapteen-polisahhariidi vabastamises mikroobidest nende alkaalse hüdrolüüsi abil. On aga võimalik, et suurema diagnostilise väärtuse põhjus seisnes ka Ty-3 tüve kohalikes iseärasustes, kuna mõned autorid, nagu Pankratova ning Švetsova [41] soovitasid kohalikke tüvesid kasutada nende suurema diagnostilise väärtuse pärast. Väärrib mainimist asjaolu, et kohalike Salmonella typhosa tüvede kasutamisel on ka meie TRÜ nakkushaiguste ja dermatoloogia kateedris saadud paremaid tulemusi kui standardtüvede puhul.

Hemaglutinatsioonireaktsioonid inimvere 0-grupi punalibledega

Kirjeldatud hemaglutinatsioonireaktsiooni tulemused saadi oina vere punalibledega, kuid nagu meetodikas märgiti, teostati käesolevas töös rea seerumitega hemaglutinatsioonireaktsioonid paralleelselt ka inimvere 0-grupi punalibledega, et selgitada viimaste kasutamise võimalusi hemaglutinatsioonireaktsiooni teostamisel. Homoloogiliste punaliblede kasutamine lubas teataval määral lihtsustada hemaglutinatsioonireaktsiooni meetodikat, sest sel juhul polnud vajalik läbi viia uuritavate seerumite heteroaglutiniiniinde adsorptsiooni.

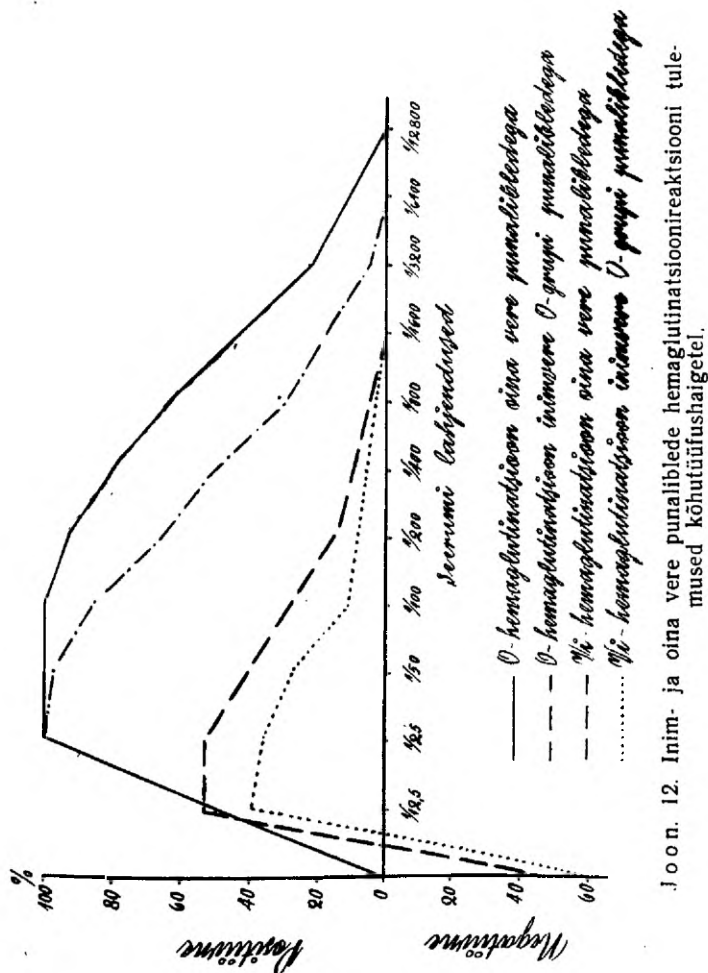
Inimvere 0-grupi punalibledega tehti hemaglutinatsioonireaktsioonid 22 kõhutüüfushaigel ja 33 kõhutüüfuse vastu vaktsineeritud. Nendele teostatud seroloogiliste uuringute arv ulatus ligi sajani.

Katsetulemuste põhjal võib öelda, et inimvere 0-grupi punalibledega läbiviidud hemaglutinatsioonireaktsioon andis kõhutüüfushaigetel märgatavalt madalama tiitri kui oina vere punalibledega teostatud hemaglutinatsioonireaktsioon. Seda iseloomustab joonis 12, kus inimvere 0-grupi punalibledega teostatud hemaglutinatsioonireaktsiooni tiitrit kujutavad kõverad asuvad 1—2 seerumilahjenduse võrra madalamal kui vastavad kõverad oina vere punaliblede hemaglutinatsioonireaktsiooni puhul. Inimvere 0-grupi punaliblede hemaglutinatsioonireaktsiooni tiitris esines Ty-3 antigeeni osas suhteliselt suurem mahajäämus kui 0- ja Vi-antigeeni puhul.

Kõhutüüfuse vastu vaktsineeritudel esines inim- ja oina vere punalibledega teostatud hemaglutinatsioonireaktsiooni tiitri vahel kõhutüüfushaigetele analoogiline ja peaaegu niisama ulatuslik hemaglutinatsioonireaktsiooni tiitri diferents. Seega inimvere 0-grupi punalibledega saadud näiliselt kõrgem spetsiifilisus on tingitud reaktsiooni madalamast tundlikkusest.

Esemeklaasil teostatud hemaglutinatsioonireaktsioonid

Esemeklaasil teostatav hemaglutinatsioonireaktsioon omab oma lihtsuse ja kiiruse poolest suuri eeliseid võrreldes senikäsitletud hemaglutinatsioonireaktsiooniga katseklaasides. Et hemaglutinat-



Joon. 12. Inim- ja oina vere punaliblede hemaglutinatsioonireaktsiooni tulemused kõhutüüfushaigetele.

sioonireaktsiooni kohta esemeklaasil puuduvad kirjanduses ulatuslikumad uurimused, siis teostati käesolevas töös peaaegu kõigi uuritud seerumitega paralleelselt hemaglutinatsioonireaktsioonidele katseklaasides ka hemaglutinatsioonireaktsioonid esemeklaasil. Sellega taotleti kindlaks määrata esemeklaasil teostatava hemaglutinatsiooni modifikatsiooni diagnostiline väärtus.

Esemeklaasil teostatud katsetel osutus hemaglutinatsiooni-

reaktsioon Ty-O antigeeniga kõhutüüfushaigetel diagnostiliselt positiivseks 94,9%-l ja Ty-3 antigeeniga 89,1%-l seerumitest, mis oli umbes 2% võrra madalam kui vastav hemaglutinatsioonireaktsioon katseklaasides. Vi-antigeeniga oli hemaglutinatsioonireaktsioon esemeklaasil diagnostiliselt positiivne 38,1%-l uuringutest (hemaglutinatsioonireaktsioon esemeklaasil on loetud diagnostiliselt positiivseks tema ilmnemisel 5 minuti jooksul).

Tabel 3

Hemaglutinatsioonireaktsiooni tulemused esemeklaasil uuritud rühmadel

Uuritav rühm ja antigeen	Seerumite arv	Diagnostiliselt positiivsed reaktsioonid
Kõhutüüfushaiged	Ty-O	279 94,9%
	Ty-Vi	112 38,1%
	Ty-3	259 89,1%
Kõhutüüfust põdenud	Ty-O	11 50,0%
	Ty-Vi	3 13,6%
	Ty-3	9 41,0%
Batsillikandjad	Ty-O	13 76,4%
	Ty-Vi	16 94,1%
	Ty-3	4 23,5%
Vaktsineeritud	Ty-O	63 52,9%
	Ty-Vi	36 30,2%
	Ty-3	39 33,0%
Mittetüüfushaiged	Ty-O	6 10,2%
	Ty-Vi	9 15,3%
	Ty-3	1 1,7%

Esemeklaasil teostatud hemaglutinatsioonireaktsioon osutus peale kõhutüüfushaigete positiivseks ka teistel käesolevas töös uuritud isikutel, kusjuures paistab silma suhteliselt kõrge diagnostiliselt positiivsete esemeklaasil teostatud hemaglutinatsioonireaktsiooni protsent kõhutüüfuse batsillikandjatel. Mõnevõrra vähem esines positiivseid reaktsioone kõhutüüfust põdenutel ja kõhutüüfuse vastu vaksineeritudel, kõige vähem aga mittekõhutüüfus-diagnoosiga haigetel (tabel 3).

Võrreldes esemeklaasil teostatud hemaglutinatsioonireaktsiooni tulemusi katseklaasides toimunud hemaglutinatsiooni- ja hemolüüsireaktsiooni tulemustega ilmneb, et kõhutüüfushaigetel ei esinenud suuremaid erinevusi nimetatud reaktsioonide tulemuste vahel. Kõhutüüfust põdenutel, batsillikandjatel, kõhutüüfuse vastu vaksineeritudel ja mittekõhutüüfushaigetel saadi üldiselt vähemal arvul diagnostiliselt positiivseid hemaglutinatsioonireaktsioone esemeklaasil kui katseklaasides, mis eriti silma paistis kõhutüüfust põdenutel. Seevastu hemolüüsireaktsiooniga võrreldes ületas esemeklaasil teostatud diagnostiliselt positiivsete hemaglutinatsioonireaktsioonide protsent enamasti diagnostiliselt positiivsete hemolüüsireaktsioonide protsendi. Niisiis võib öelda, et hemaglutinatsioonireaktsioon esemeklaasil omab vastava katseklaasides toimunud reaktsiooniga võrreldes suurema diagnostilise väärtuse, hemolüüsireaktsiooniga võrreldes aga madalama diagnostilise väärtuse.

Nagu esitatust nähtub, ei ole kõhutüüfuse serodiagnostika probleem veel lahendatud, sest Widali reaktsioon koos oma modifikatsioonidega ei täida praeguse vaktsinatsiooni ja antibiootilise ravi ajastul temale esitatud nõudeid.

Käesoleva töö põhjal selgub, et hemaglutinatsiooni ja hemolüüsireaktsioon on väärtuslikuks diagnostiliseks abivahendiks kõhutüüfuse diagnoosimisel. Nad on tundlikumad, spetsiifilisemad ja varasemalt positiivsed kui Widali reaktsioon ja seetõttu on neid soovitatav kasutada praktilistes laboratoorses tingimustes.

Eriti väärub praktikasse juurutamist hemaglutinatsioonireaktsiooni modifikatsioon esemeklaasil, mis just teostamise lihtsuse ja kiiruse poolest omab suuri eeliseid katseklaasides toimuva reaktsiooniga võrreldes.

Õigete tulemuste saamiseks on reaktsioonide teostamisel vaja rakendada täpset ja ratsionaalset meetodikat, mida tuleb eriti silmas pidada antigeenide valmistamise ja punaliblede sensibiliseerimise osas.

JÄRELDUSED

1. Hemaglutinatsiooni- ja hemolüüsireaktsioonid sõltuvad antigeenide punaliblesid sensibiliseerivatest omadustest.

O-antigeen muutub punaliblesid optimaalselt sensibiliseerivaks kas ühetunnisel Salmonella typhosa suspensiooni kuumutamisel temperatuuril 100° C neutraalses keskkonnas või hüdrolüüsimisel 0,2-n NaOH kontsentratsioonis, kuumutades suspensiooni vesivanil vee keemiseni.

2. Hemaglutinatsiooni- ja hemolüüsireaktsioon omavad suhteliselt suuremat diagnostilist väärtust kui Widali reaktsioon.

Kõhutüüfushaigetel saadi diagnostiliselt positiivseid O-hemaglutinatsioonireaktsioone 96,6%-l ja O-hemolüüsireaktsioone 92,7%-l uuringutest. Diagnostiliselt positiivne Widali O-aglutinatsioonireaktsioon esines 83,1%-l ja H-aglutinatsioonireaktsioon 54,1%-l uuringutest.

3. Widali reaktsiooniga võrreldes omasid hemaglutinatsiooni- ja hemolüüsireaktsioon varasemat diagnostilist väärtust, olles esimesel haigusnädalal 100%-liselt positiivsed. Samal ajal esines diagnostiliselt positiivne Widali O-aglutinatsioonireaktsioon 66,7% ja H-aglutinatsioonireaktsioon 46,7%.

4. Vaktsineerimata kõhutüüfushaigetel esines diagnostiliselt positiivseid O-aglutinatsiooni-, O-hemaglutinatsiooni ja O-hemolüüsireaktsioone sagedamini kui vaktsineeritud kõhutüüfushaigetel.

5. Kõhutüüfushaigetel ja vaktsineeritutel esinesid O-antikehad kõige kõrgemas tiitris, madalamas aga Vi- ja nende vahepeal H-antikehad.

6. Keskmiselt üks nädal enne retsidiivi algust ilmnes kõhutüüfushaigetel kõikide antikehade tiitri langus. Retsidiivi ajal antikehade tiiter tõusis maksimumini ja langes retsidiivi lõpul endisele tasemele.

7. Kõhutüüfuse haiguskulus esinesid antikehade dünaamikas iseloomulikud langused koos nihetega temperatuuri- ja pulsikõveras keskmiselt 8., 18., 24., 30. haiguspäeval ja tõusud 12., 21., 28. ja 36. haiguspäeval.

8. Kõhutüüfuse vastu vaktsineeritute antikehade tiiter saavutas vaktsinatsioonile järgnenud esimese kuu piirides enamasti maksimumi ja neljandal kuul ilmnes juba märgatav langus, mis aga ei olnud jõudnud veel vaktsinatsioonielesele tasemele.

9. Hemaglutinatsioonireaktsioon inimvere O-grupi punalibledega on vähem tundlik ja annab ühe kuni kahe seerumilahjenduse võrra madalamaid tulemusi nii kõhutüüfushaigetel kui kõhutüüfuse vastu vaktsineeritutel.

10. Hemaglutinatsioonireaktsioon esemeklaasil omab märkimisväärset diagnostilist väärtust kõhutüüfuse diagnoosimisel praktilistes tingimustes.

11. Bakterioloogilisele uurimismeetodile eelnev hemaglutinatsiooni- ja Widali reaktsioon lihtsustab ja kiirendab kõhutüüfuse batsillikandjate avastamist.

KIRJANDUS

1. Штайншнейдер Э. Е. Советская медицина, 7, 8, 1941.
2. Билибин А. Ф. Советская медицина, 6, 9, 1945.
3. Краснопольский Е. К. Военно-санитарное дело, 3, 35, 1941.
4. Ferenbach, H. Med. Wochenschrift, 4, 111, 1950.
5. Эрез С. Л., Жупаненко И. Ф. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 5—6, 210, 1941.
6. Лысковцев М. М. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 9, 12, 1951.
7. Cassoute, Montus, Pierron. Presse méd. 968, 1934.
8. Hogn, W. Zeitschr. für ärzliche Fortbildung, 12, 1956.
9. Кравченко А. Т. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 2, 25, 1947.
10. Minor, L. Le., Minor, S. Le., Grabar, J. Ann. de l'inst. Pasteur, 83, 62, 1952.
11. Corvazier, P. Ann. de l'inst. Pasteur, 83, 173, 1952.
12. Соколов М. И. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 4—5, 57, 1945.
13. Chang, S. M. J. Immunol., 70, 212, 1953.
14. Дробинский И. Р. Бациллоносительство и борьба с ним. Медгиз, 1953.
15. Neter, E., Bertram, L. F., Zak, D. A., Murdock, M. R., Arbestman, C. E. J. Exp. Med., 96, 1, 1952.
16. Huber, L. Schweiz. Zeitschrift für Path. u. Bakt., 16, 789, 1953.
17. Thomas, J. C., Mennie, A. T. The Lancet, 2, 745, 1950.
18. Соколов М. И. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 10, 81, 1946.
19. Демиховский Е. И., Демидова С. И., Битяк В. В., Златопольская М. И. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 7, 16, 1949.
20. Билибин А. Ф., Кац-Чернохвостова Л. Я. Брюшной тиф и паратифы. Медгиз, 1949.
21. Felix, A., Krikorian, K. S., Reitler, R. J. of Hyg., 35, 421, 1935.
22. Saint-Martin, M., Desranleau, J. M. Amer. J. Publ. Health, 41, 687, 1951.
23. Gundel, M., Abdoosh, Y. B. Zentralbl. für Bakt. u. Par. Orig., 136, 54, 1936.
24. Horgan, E. S., Drysdale, A. The Lancet, 1, 1084, 1940.
25. Wilson, J. F. J. of Hyg., 44, 129, 1945.
26. Pirquet, C. F. Allergie. Berlin, 1910.
27. Бернгоф Ф. Г. Советская медицина, 6, 7, 1945.
28. Bizzett, K. J. Path. Bact., 60, 87, 1948.
29. Bhatnagar, S. S. Brit. Med. J., 4066, 1195, 1938.
30. Шевченко Ф. И. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 5—6, 210, 1941.
31. Felix, A. The Lancet, 2, 738, 1938.
32. Giovanardi, A. Zeitschr. für Hyg. u. Infektionskrh., 120, 273, 1938.
33. Гандельсман Ф. С., Глазман М. Г. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 5, 55, 1951.

34. Смородинцев А. А. Труды Ленингр. пастеровского института, 1, 1935.
35. Жданова Л. Д. Вопросы краевой патологии, 3, 19, 1953.
36. Mackenzie, E. F. W., Taylor, E. W. J. of Hyg., 44, 31, 1945.
37. Felix, A., Bhatnagar, S. S. Brit. J. Exp. Path., 16, 422, 1935.
38. Chang, S. M., Snyder, J. C., Murray, E. S. J. Immunol., 70, 215, 1953.
39. Bole, R. J. Lab. Clin. Med., 20, 638, 1935.
40. Bonnefoi, A., Grabar, M. Ann. de l'inst. Pasteur, 73, 259, 1947.
41. Панкратова А., Швецова М. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 4—6, 14, 1935.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕМАГГЛЮТИНАЦИИ, ГЕМОЛИЗА И РЕАКЦИИ ВИДАЛЯ В ДИАГНОСТИКЕ БРЮШНОГО ТИФА

Резюме

Настоящая работа представляет собой сокращенную сводку материалов кандидатской диссертации аспиранта Э. Таммепылд. Работа выполнена при кафедре инфекционных болезней и дерматологии ТГУ под руководством проф., доктора мед. наук, заслуженного деятеля науки ЭССР Ф. Лепп.

За последние годы, в связи с профилактической вакцинацией и усилением иммунобиологической защиты населения, а также с широким распространением лечения антибиотиками повысилось число атипичных и abortивных форм брюшного тифа. Распознавание таких случаев связано с трудностями.

За последнее время отдельные авторы, например, Кравченко, Корвазе, Л. и С. Ле Минор и Грабарь и др. применяли в диагностике брюшного тифа с обнадеживающими результатами реакции гемагглютинации и гемолиза, но их исследования ограничивались выработкой методики реакции и изучением отдельных случаев болезни.

В соответствующей литературе не встречается убедительных данных о диагностическом значении реакций гемагглютинации и гемолиза, не проводились и исследования реакций в связи с течением болезни. Нет также единого мнения о способах приготовления антигенов, их сенсibiliзирующих свойствах и условиях сенсibiliзации эритроцитов.

Принимая во внимание противоречивость литературных данных и недостаточные сведения о применении и оценке реакций гемагглютинации и гемолиза в диагностике брюшного тифа, автор поставил перед собой следующие задачи:

Выяснение сенсibiliзирующих свойств антигенов *Salmonella typhosa* и условий сенсibiliзации эритроцитов в реакциях гемагглютинации и гемолиза.

Сравнительное исследование и оценка гемагглютинации, гемолиза и реакции Видаля в связи с течением брюшного тифа, вакцинацией и бациллоносительством.

Изучение динамики образования и выявления антител при брюшном тифе и у вакцинированных.

В ходе данной работы было проведено исследование сыворотки крови у 224 человек. Из них было 75 брюшнотифозных больных, 20 переболевших брюшным тифом, 10 бактерионосителей брюшного тифа, 69 вакцинированных против брюшного тифа и 50 больных другими болезнями. Всего было проделано 562 серологических исследования.

Из больных брюшным тифом было 23 предварительно вакцинированных и невакцинированных 52. Число рецидивов составляло 20% от числа всех случаев брюшного тифа.

Из группы вакцинированных против брюшного тифа первично вакцинированных было 28,98%, а ревакцинированных и многократно вакцинированных — 71,02%.

Для приготовления антигенов, сенсибилизирующих эритроциты, применялись два стандартных штамма — *Salmonella typhosa* O-901 и *Salmonella typhosa* Vi-1, а также изолированный автором местный штамм *Salmonella typhosa*, условно обозначенный Ту-3. В работе применялись взвеси 24-часовых культур данных штаммов в физиологическом растворе, содержащие 2,5 миллиардов/мл микробных клеток.

Для приготовления антигенов суспензию культуры *Salmonella typhosa* O-901 нагревали на водяной бане при 100° С, а суспензию *Salmonella typhosa* Vi-1 — при 56—60° С в течение одного часа. Если контрольные посевы оказывались стерильными, то проводилось встряхивание Vi-антигена в колбе со стеклянными бусами при 160—180 колебаниях в минуту в течение 5 часов. Затем антигены центрифугировали при 3500 оборотах в минуту и отделяли верхний прозрачный слой жидкости, применявшийся для сенсибилизации эритроцитов.

По модифицированной методике Кравченко и Соколова при приготовлении антигена Ту-3 к каждому 5 мл суспензии микробов мы добавляли по 0,1 мл насыщенного раствора едкого натрия (52,5% при 20° С) и затем нагревали взвесь на водяной бане до кипения. После этого антигену давали остыть и добавляли в виде индикатора 0,5% спиртовой раствор розоловой кислоты по 2 капли на каждые 5 мл антигена и затем нейтрализовали при помощи ледяной уксусной кислоты и 10% углекислого натрия. После этого антиген Ту-3 профильтровывали сквозь стерильную вату и полученную прозрачную жидкость применяли для сенсибилизации эритроцитов.

Для реакции Видала применялись тифозные диагностикумы Н и О. В виде Vi-антигена применялась 20-часовая живая культура *Salmonella typhosa* в суспензии, содержащей 500 миллионов/мл микробных клеток.

В работе использовались эритроциты барана, а в некоторых случаях реакцию гемагглютинации ставили с эритроцитами О-группы крови человека. Для сенсибилизации эритроцитов О- и Vi-антиген разбавляли физиологическим раствором до разведения 1 : 10, а антиген Ту-3 до 1 : 20. На каждые 10 мл разведения анти-

гена брали 0,2 мл промытых эритроцитов, встряхивали до образования равномерной взвеси и для сенсibilизации выдерживали их 2 часа в термостате при температуре 37° С, встряхивая пробирки через каждые полчаса.

После сенсibilизации эритроциты отделяли от остатка антигена путем трехкратного промывания в физиологическом растворе вместе с центрифугированием и приготавливали 2% суспензию, которую сохраняли при температуре +4 — +6° С и использовали в течение 1—3 дней для реакций гемагглютинации и гемолиза.

Из инактивированных и адсорбированных исследуемых сывороток приготавливали 6 рядов разведений от 1 : 20 до 1 : 5120, причем последующее разведение было вдвое выше предыдущего. В каждую пробирку помещали 0,2 мл разведения сыворотки. Для реакции гемагглютинации в каждую пробирку соответствующего ряда разведений сыворотки добавляли 0,05 мл (1 капля) 2% взвеси эритроцитов, сенсibilизированных антигенами O, Vi или Tu-3. Для реакции гемолиза к каждому разведению сыворотки добавляли 2% взвесь сенсibilизированных эритроцитов по 0,1 мл (2 капли) и 0,2 мл адсорбированного комплемента в разведении 1 : 10. После добавления эритроцитов окончательные разведения сыворотки в реакции гемагглютинации были 1 : 25, 1 : 50 и т. д. до 1 : 6400. В реакции гемолиза окончательные разведения были от 1 : 50, 1 : 100 и т. д. до 1 : 12800. В реакциях с Vi-антигеном были взяты еще добавочные разведения — в реакции Vi-гемагглютинация разведение 1 : 12,5 и в реакции Vi-гемолиза 1 : 25.

В реакции гемагглютинации применялись два контроля для определения спонтанной агглютинации как сенсibilизированных, так и несенсibilизированных эритроцитов.

В реакции гемолиза применялись три контроля: при помощи двух из них определялся спонтанный лизис сенсibilизированных и несенсibilизированных эритроцитов, тогда как третьим контролем выявлялся неспецифический гемолиз, вызываемый комплементом.

Все пробирки встряхивались и выдерживались в термостате при 37° С в течение 1 часа, после чего в первый раз проверялись результаты реакции. Окончательная проверка результатов гемагглютинации и гемолиза проводилась после 12—14-часового выдерживания пробирок при комнатной температуре.

В случае положительной реакции гемагглютинации на дне пробирки был виден красный диск, имеющий зазубренные края и шероховатую поверхность; в зависимости от интенсивности реакции диск бывал больших или меньших размеров и в случае сильно положительной реакции покрывал все дно пробирки. В случае отрицательной реакции и в контрольных пробирках красный диск имел ровные края и гладкую поверхность; при встряхивании пробирки такой диск давал снова взвесь в виде облачка.

Некоторые исследования проводились параллельно как с бараньими эритроцитам, так и с эритроцитами 0-группы крови

человека. Методика этих реакций была аналогична вышеупомянутым и отличалась лишь тем, что адсорбция исследуемых сывороток не проводилась, так как и сыворотка и эритроциты в этой реакции были одного вида.

Параллельно с реакцией гемагглютинации в пробирках с каждой исследуемой сывороткой проводилась также и реакция гемагглютинации на предметном стекле. Для этого на обезжиренном предметном стекле смешивали каплю инактивированной и адсорбированной сыворотки в разведении 1 : 5 и в таком же количестве сенсibilизированные эритроциты, а затем в течение 10 минут при комнатной температуре наблюдали результаты реакции.

Из результатов опытов настоящей работы выясняется, что О-антиген оптимально сенсibilизировал эритроциты после часового нагревания при 100° С в нейтральной среде; продление времени нагревания уже больше не повышало титра реакций гемагглютинации и гемолиза. О-антиген, нагретый при температуре 70° С в течение 15 минут, не сенсibilизировал эритроцитов.

Если при приготовлении сенсibilизирующего антигена взвесь микробов нагревали в щелочной среде, как это делали Кравченко и Соколов, то время нагревания сокращалось в зависимости от щелочности среды. Выяснилось, что наилучшие условия создаются при нагревании подщелоченной взвеси микробов на водяной бане до кипения, причем на каждые 5 мл взвеси микробов нужно добавлять 0,05 мл насыщенного раствора едкого натрия (что соответствует рН-13 или 0,2-п концентрации едкого натрия). При увеличении количества добавляемой щелочи сенсibilизирующие свойства антигена уменьшаются.

Vi-антиген считается термолабильным, однако по своим сенсibilизирующим свойствам он оказался термостабильным, так как даже после часового нагревания при 100° С не потерял способности сенсibilизировать эритроциты.

При сенсibilизации эритроцитов существенную роль играют концентрация антигена и продолжительность сенсibilизации. Наилучшими сенсibilизирующими свойствами обладали все разведения антигенов О и Vi до 1:10, а антигена Ту-3 — до 1 : 20. Минимальные сенсibilизирующие свойства антиген Vi проявлял в разведении 1 : 160, а антигены О- и Ту-3 в разведении 1 : 320.

Максимальная сенсibilизация эритроцитов достигалась при двухчасовом действии О- и Ту-3 -антигенов и одночасовом действии Vi-антигена. Удовлетворительные же результаты реакций гемагглютинации и гемолиза проявлялись уже после полу часового воздействия.

Реакции гемагглютинации и гемолиза оказались более чувствительными, чем реакция Видаля. Диагностически положительная реакция О-гемагглютинации наблюдалась в 96,6% группы брюшнотифозных больных, а реакция О-гемолиза в 92,7%. Диагностически положительная реакция Видаля О-агглютинации наблюдалась в 83,1% и Н-агглютинация в 54,1% всех исследований. Данные

реакции с антигеном Ту-3 при реакции гемолиза были почти одинаковы с данными реакции с О-антигеном, а при реакции гемагглютинации были на несколько процентов ниже.

Обнаружение Vi-антигена у брюшнотифозных больных при помощи как реакций гемагглютинации и гемолиза, так и реакции Видала удалось в $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ всех исследованных случаев.

Реакции гемагглютинации и гемолиза давали относительно более ранние результаты, чем реакция Видала; во всех исследованных 15 случаях на первой неделе заболевания имелись положительные результаты, между тем как реакция Видала О-агглютинации была положительной только в 66,7%, а Н-агглютинации в 46,7% указанных случаев.

У невакцинированных брюшнотифозных больных диагностически положительные реакции агглютинации, гемагглютинации и гемолиза с О- и Ту-3 антигенами наблюдались чаще, чем у вакцинированных. Н- и Vi-антитела у вакцинированных имели более высокий титр, чем у невакцинированных.

У переболевших брюшным тифом, которых исследовали в среднем через год после заболевания, диагностически положительная О-гемагглютинация была в 90,9%, реакция О-агглютинации Видала в 86,4% и реакция О-гемолиза только в 50% группы переболевших.

Реакции Vi-гемагглютинации и гемолиза у переболевших брюшным тифом были в большинстве случаев отрицательными, а реакция Vi-агглютинации Видала почти в половине случаев — положительной и в некоторых случаях с достаточно высоким титром (1:100 — 1:200).

У бактерионосителей брюшного тифа наблюдался, сравнительно с другими исследованными группами, относительно высокий титр Vi-агглютининов. У всех 10 исследованных бактерионосителей реакции Vi-гемагглютинации и Видала были положительными в титре 1:50 до 1:400. Реакция Vi-гемолиза была положительной лишь в 47,1% случаев. Поэтому для выявления бактерионосителей целесообразно начинать исследование с реакций гемагглютинации и Видала, а затем уже проводить бактериологическое исследование кала, мочи и дуоденального содержимого, в первую очередь у лиц с положительной серологической реакцией. Такое выявление бактерионосительства является более скорым и простым.

Вакцинированные против брюшного тифа были исследованы дважды: первый раз через 1 месяц после вакцинирования, второй раз через 4—5 месяцев. При этом диагностически положительных реакций О-агглютинации Видала было 85,9%; реакции О-гемагглютинации были положительными в 68,9% и гемолиза в 26% исследованной группы. Vi-антитела были обнаружены у вакцинированных против брюшного тифа при помощи реакции Видала в 61,3%, реакции гемагглютинации в 31,8%, реакции гемолиза в 7,6% исследований при титре от 1:12,5 до 1:200.

У вакцинированных первично положительные реакции гемагглютинации, гемолиза и Видаля наблюдались у меньшего числа исследованных, чем при ревакцинации и повторных вакцинациях. Точно так же титр антител у вакцинированных первично был более низким, чем у ревакцинированных и вакцинированных повторно. У ревакцинированных и повторно вакцинированных особых различий в серологических реакциях не наблюдалось.

В группу больных другими болезнями входили больные туберкулезом, гриппом, пневмонией, менингитом, холециститом и другие больные с подозрением на брюшной тиф. Диагностически положительные реакции О-агглютинации Видаля и О-гемагглютинации были получены в 15,3% и О-гемолиза в 1,7% в низких титрах исследованных случаев. Реакция гемагглютинации с Ту-3 антигеном оказалась во всех случаях отрицательной. Это показывает большую специфичность реакции гемагглютинации и гемолиза по сравнению с реакцией Видаля.

По данным работы антиген Ту-3 имеет большее значение, чем антиген Ту-О. Это подтверждается и данными контрольной группы, в которой реакции гемагглютинации с антигеном Ту-3 и большинство реакций гемолиза с тем же антигеном были положительными в меньшем числе случаев, чем с О-антигеном.

Реакции гемагглютинации с эритроцитами 0-группы крови человека были проделаны у 22 брюшнотифозных больных и 33 вакцинированных против брюшного тифа. Как у брюшнотифозных больных, так и у вакцинированных реакции гемагглютинации были на 1—2 разведения сыворотки ниже, чем при реакции с эритроцитами барана. Это указывает на меньшую чувствительность реакции гемагглютинации с эритроцитами человека.

Почти со всеми исследованными сыворотками дополнительно была проделана реакция гемагглютинации на предметном стекле, технически более простая и скорая, чем гемагглютинация в пробирках. Гемагглютинация на предметном стекле с О-антигеном была диагностически положительной у брюшнотифозных больных в 94,9%, а с Ту-3-антигеном в 89,1% исследованных сывороток. Эти данные приблизительно на 2% ниже, чем соответствующие данные гемагглютинации в пробирках (гемагглютинация на предметном стекле считалась диагностически положительной при появлении ее в течение 5 минут).

При сравнении данных гемагглютинации на предметном стекле и гемагглютинации и гемолиза в пробирках можно отметить, что у брюшнотифозных больных существенных различий между этими данными не наблюдалось. У переболевших брюшным тифом, бациллоносителей, вакцинированных и больных другими болезнями диагностически положительная реакция гемагглютинация на предметном стекле имела место в меньшем количестве случаев, чем гемагглютинация в пробирках. Наоборот, при сравнении данных гемолиза в пробирках и гемагглютинации на предметном стекле выяснилось, что в большинстве случаев процент Диагности-

чески положительных реакций гемагглютинации на предметном стекле превышал процент положительных реакций гемолиза. Таким образом, реакция гемагглютинации на предметном стекле по сравнению с реакцией гемагглютинации в пробирке имеет большую, а по сравнению с реакцией гемолиза в пробирках меньшую диагностическую ценность.

При повторном серологическом исследовании брюшнотифозных больных и вакцинированных выявились особенности динамики образования антител.

У брюшнотифозных больных с рецидивами приблизительно за 6 дней до рецидива было отмечено понижение титра антител. Затем следовало повышение титра антител, максимум которого совпадал с максимумом средней кривой температуры и пульса при рецидиве и понижался до прецидивного уровня приблизительно на 10-ый день с начала рецидива.

При падении титра антител в прецидивный период наблюдались и характерные изменения в средней кривой температуры и пульса, что выражалось в отсутствии колебаний между вечерними и утренними показателями пульса и температуры, а также в отставании вечерних показателей пульса от утренних.

Колебания титра антител наблюдались и при брюшном тифе, протекавшем без рецидивов. Так, в стадии органоманифестации брюшного тифа имело место снижение количества антител, преимущественно гемолизинов, в последующей же реконвалесцентной стадии количество антител снова повышалось.

В средней динамике титра антител у брюшнотифозных больных снижения титра наблюдались на 8, 18, 24 и 30-й день болезни и повышения на 12 (10—14), 21 (22—22), 28 и 36-ой день болезни. Снижения количества антител в определенные дни болезни отражались на температуре и пульсе больных.

У вакцинированных и невакцинированных брюшнотифозных больных наблюдались сходные колебания титра антител.

Титр О-агглютининов у брюшнотифозных больных и вакцинированных был самым высоким. Титр Vi-агглютининов был самым низким, а промежуточное место занимал титр Н-агглютининов.

После вакцинации титр антител достигал своего максимума в большинстве случаев в течение месяца, причем на 4—5-ый месяц наблюдалась тенденция к снижению количества антител, но количество их не снижалось до уровня антител перед вакцинацией.

Выводы

1. Реакции гемагглютинации и гемолиза зависят от свойства антигенов сенсibilизировать эритроциты.

Наилучшие сенсibilизирующие свойства О-антиген приобретает или при нагревании взвеси *Salmonella typhosa* в течение

1 часа при температуре 100° С в нейтральной среде, или же при гидролизе с помощью 0,2-н NaOH и нагревания взвеси на водяной бане до кипения.

2. Реакция гемагглютинации и гемолиза имеют относительно большее диагностическое значение, чем реакция Видала.

Диагностически положительные реакции О-гемагглютинации у брюшнотифозных больных наблюдались в 96,6% и гемолиза — в 92,7% всех случаев этой группы. О-агглютинация Видала у тех же больных была диагностически положительной в 83,1% и Н-агглютинация в 54,1% исследованных случаев.

3. Реакции гемагглютинации и гемолиза по сравнению с реакцией Видала дают возможность более раннего выявления болезни, так как уже на первой неделе являются положительными в 100% случаев. В то же время О-агглютинация Видала была положительной в 66,7%, и Н-агглютинация — в 46,7% случаев.

4. Диагностически положительные реакции О-агглютинации О-гемагглютинации и О-гемолиза у невакцинированных брюшнотифозных больных наблюдались чаще, чем у вакцинированных.

5. У брюшнотифозных больных и вакцинированных титр О-антител был самым высоким, самым же низким был титр Vi-антител; титр Н-антител занимал промежуточное место.

6. В среднем за одну неделю до начала рецидива у брюшнотифозных больных наблюдалось снижение титра всех антител. Во время рецидива титр антител повышался до максимума и затем снижался до прежнего уровня.

7. У брюшнотифозных больных наблюдались характерные снижения количества антител, сопровождаемые сдвигами кривой температуры и пульса больного в среднем на 8, 18, 24 и 30-й день болезни, и повышения количества антител на 12, 21, 28 и 36-й день болезни.

8. Титр антител у вакцинированных против брюшного тифа достигал максимума в течение первого месяца после вакцинации, а на четвертом месяце наблюдалось уже заметное снижение количества антител, но количество их не уменьшалось до уровня антител перед вакцинацией.

9. Как у брюшнотифозных больных, так и у вакцинированных гемагглютинация с эритроцитами 0-группы крови человека является менее чувствительной и дает на одно или два разведения сыворотки меньшие результаты.

10. Гемагглютинация на предметном стекле имеет значительное диагностическое значение для распознавания брюшного тифа.

11. Предварительное проведение реакций гемагглютинации и Видала до бактериологического исследования ускоряет и упрощает выявление бациллоносителей брюшного тифа.