

Дослідження гетерогенних F-антитіл при інфекційному мононуклеозі.

B. Elmenhoff - Nielsen.

Університетський інститут загальної патології в Копенгагені (директор — проф. д-р медицини O. Thomsen).

Сіггаард-Андерсен в „Ugeskrift for Laeger“ № 37 1927 р. у Данії вперше описав випадок інфекційного мононуклеозу, що трапився йому. Як показник невинного інтересу до цього захворювання, з'явилося багато праць про нього (B. Faber⁵, Hecht-Johansen⁶, Nyfeldt^{10, 11}, Rosling¹², Schmidt і Nyfeldt¹⁶, Ferd, Wulff¹⁷, Martin Olesen¹²).

Диференціальний діагноз між цим захворюванням та іншими клінічно й гематологічноподібними хворобами може для менш обізнаних спостережників становити великі труднощі, і навіть досвідченому гематологові можуть трапитися такі випадки, де він з певністю не зможе поставити діагноз. Диференціальний діагноз, звичайно, відіграє велику роль і для прогнозу, але, навіть беручи під увагу терапію, все ж неточний діагноз часто буває для хворого фатальним. Як приклад цього, можна навести випадок з дитиною менше 5 років, у якої були поширені нальоти в глотці, пухлина лицевих залоз тощо, а також негативні дані при заборі культури, і картина крові замість звичайної виявила лімфоцитоз. Багато спостережників не могли вирішити: чи захворіла дитина на дифтерію, потребуючи серотерапії, чи тут ідеться про інфекційний мононуклеоз. Негативний результат контрольного щеплення не виключає дифтерії. Клінічні симптоми для обох захворювань можуть бути ті самі.

Вирішальною є картина крові. У дітей менших 5 років звичайно буває лімфоцитоз, а тому виявлений лімфоцитоз в даному випадку не можна вважати за інфекційний мононуклеоз. Вирішальну, проте, роль і при інфекційному мононуклеозі має поліморфізм лімфоцитарної картини крові в такого хворого. А в дітей згаданого віку трапляється деякий поліморфізм. Звідси зрозуміло, як важко в таких випадках різним дослідникам поставити правильний діагноз. Звичайно, можна було б навести приклади багатьох випадків, важких з диференціально діагностичного погляду, але це не є метою даної праці. Наведений вище випадок, що може трапитись безперечно часто, поданий тут для того, щоб показати, як важливо мати солідний диференціально діагностичний критерій.

І дослідження на гетерогенні антитіла в крові, як здається, є цінною знахідкою для цієї мети.

Перш ніж говорити далі, слід дати орієнтуючі дані з приводу „гетерогенних антитіл“.

Термін „гетерогенні антитіла“ визначає приблизно „антитіла стороннього походження“. Утворення подібних антитіл вперше було виявлено J. Forssman'ом 1911 року, який зробив своєрідне спостереження, що при імунізації кроликів водними екстрактами або суспензіями з органів морської свинки виникають антитіла (спеціальні лізини) для еритроцитів барана (звідси й назва — „гетерогенні“). Крім того, в тваринному світі анти-

тіла виявляються без будьякого правила, між іншим, у коня, кішки, собаки, миші, голуба, черепахи тощо і в деяких бактерій. Групу тварин з антигеном звать „групою морської свинки“, відмінно від групи, у якої нема антигену, так званої „групи кролика“, до якої належить і людина. Такий поділ, звичайно, дуже грубий, особливо щодо людини, бо в людських еритроцитах у всякому разі є антигени A і AB, що сприяють у кролика утворенню антитіл для баранячих еритроцитів. Цей антиген завжди зветься „Форсманівським“ антигеном, що, однак, неправильно, бо це дає привід думати, що він ідентичний з антигеном, який утворюється в органах морської свинки. „Форсманівський“ антиген, який трапляється в різних місцях, безперечно має складнішу будову, ніж гадали спочатку; він, мабуть, складається з більшого чи меншого числа компонентів. Ці компоненти мають те спільне, що вони кожен сам по собі здатні спричинитися до утворення певної кількості антитіл, що відповідають антигенам в еритроцитах барана. Якщо це так собі уявити, чому допомагають також наведені далі досліди, то можна раз-у-раз вживати виразу „Форсманівські тіла“ та „Форсманівські антигени“.

Крім гемолізуючого впливу, можна спостерігати також аглютинацію, завдяки деяким компонентам, на еритроцитах барана. Подібний аглютинін випадково був виявлений американцями Poul'em і Bunnell'em¹³ в 1932 р. у хворих на *інфекційний мононуклеоз*.

Вони повідомили про три випадки, з яких один досліджено в гострому періоді, другий — на 7 день і третій — на 57 день і які дали позитивну аглютинацію баранячих еритроцитів у сироватці при розведенні 1:2048, 1:4096 і 1:512.

Інші дослідники, а саме: N. Rosenthal і Wenkebach¹⁴ і Robert Boveri² виявили позитивні реакції в 23 випадках інфекційного мононуклеозу, при чому титри варіювали від 16 до 16 000.

Два перші дослідники перевірили реакцію при різних інших захворюваннях, між іншим, при дифтерії та ангіні, але виявили негативну реакцію. Boveri, проте, виявив позитивні реакції при інших захворюваннях, але при нижчих титрах. Згадані дослідники не відзначали, в який строк після початку хвороби робилось дослідження. Через це можна було припускати, що низькі титри давали у випадках мононуклеозу позитивні результати з тої причини, що дослідження робилось далеко від початку хвороби і що аглютинін здебільшого вже зникав. Звичайно, теж можна було думати, що в тих випадках, коли титр був дуже низький, діагноз був неправильний. У Данії Martin Olesen¹² повідомив про 3 випадки інфекційного мононуклеозу, який досліджено на гетерогенні антитіла на 40, 53 і 25 день від початку хвороби і який дав позитивні реакції при розведеннях 1:128, 1:256 і 1:512.

Я сам мав нагоду спостерігати кров у 7 випадках, клінічно і гематологічно інфекційного мононуклеозу. Крім того, була досліджена кров 15 хворих, серед яких було 4 випадки *angina Vincenti* з нормальною картиною крові, за винятком невеликого зрушення вліво, 4 випадки з *angina follicularis*, 1 випадок з *angina flegmonosa*, сполучений з *erysipelas*, 1 випадок *abscessus peritonsillaris* із сепсисом, 1 випадок *tonsillitis chronica* 3 випадки *leucosis lymphatica* і 1 випадок *tonsillitis luetica* з позитивною реакцією Wassermann'a.

Кров брали через пункцію вени. Сироватка була відділена піпеткою і протягом 30 хвилин інактивована при 56° на огрівнику. Потім сироватку до наступного дня зберігали в льодовій шафі, а після цього зроблено дослідження. При цьому виходить „помилка“, яка полягає в тому, що титр аглютиніну трохи знижується від зберігання на льоду, але зате далі він лишається сталим на довгий строк. Як приклад, на potwierдження цього можна навести кров хворого № 36: до перебування в льодовій шафі титр був 1048576, а після перебування протягом однієї ночі титр став 32768. Наведені нижче цифри стосуватимуться до сироватки, яка інактивувалась мінімально протягом однієї ночі в льодовій шафі.

Вміст аглютининів щодо еритроцитів барана в сироватці був вититруваний у розведенні фізіологічним розчином NaCl 1:1, 1:2, 1:4, 1:8 і т. д. до 0,10 куб. см у кожній пробірці, куди додавали 0,10 куб. см 1% суспензії баранячих червонокров'яних еритроцитів і наслідки визначали з допомогою лупи (3-4-кратне збільшення) після 4-годинного устоювання при кімнатній температурі.

Незалежно від своїх аглютинативних властивостей Форсманівські антитіла мали гемолізаційний вплив на еритроцити барана.

Цей гемоліз визначено титруванням спадними кількостями сироватки (0,1; 0,025 і т. д. з добавкою фізіологічного розчину NaCl до 0,1 куб. см). В кожну пробірку додавали потім 0,2 куб. см комплекменту морської свинки (в розведенні 1:15), 0,5 куб. см фізіологічного розчину NaCl і, нарешті, 0,25 куб. см 5% суспензії баранячих еритроцитів. Як контрольні, були взяті 1 пробірка без сироватки (щоб проконтролювати живі власне гемолітичне діяння комплекменту) і 1 пробірка без сироватки і без комплекменту (для контролю спонтанного гемолізу). Після старанного струшування пробірки ставили на 1 годину на огрівник при 37°. Облік результатів робили на другий день після устоювання протягом ночі при температурі 10°.

Всі досліджувані проби були пильно перевірені на групи. Дані дослідів наведено в таблицях 1 і 2. Позначки в передостанній колонці означають кров'яні групи.

Таблиця 1 показує титр аглютинації випробовуваних сироваток щодо баранячих еритроцитів. Перші 7 номерів стосуються хворих з діагнозом *mononucleosis infectiosa*. При цьому виявилось, що всі проби мали найнижчий вираз титру 512 (у 2 випадках); в інших — значно вище, до 32768. Всі контрольні дослідження інших хворих давали здебільшого титр між 2—4 і лише 2 випадки — між 16—32.

Один з цих випадків, а саме № 18, стосується хворого з *erysipelas*. Сироватку цього хворого досліджено в той самий день, коли поставлено діагноз. Титр тоді дорівнював 0. Наведені в таблиці дані стосуються до тієї крові, яка була взята у цього хворого на 16-й день від початку *erysipelas*. Ця обставина не робить імовірною можливість підвищення титру в міру віддалення від дня захворювання.

Інший випадок № 26 стосується хворого, що звернувся до поліклініки з приводу *pharyngitis subacuta*. При докладнішому дослідженні виявилось, що це горлове захворювання було лютетичного походження. Реакція Вассермана була різко позитивна. Картина крові була нормальна. Не було ніяких відомостей про те, як впливає позитивна реакція Вассермана на поведінку аглютининів щодо баранячих еритроцитів. Проведені дослідження з'ясовують це питання.

Хоч досліджень з інфекційним мононуклеозом проведено не так багато, все ж не може бути сумніву в тому, що є різка різниця в реакції аглютинину цих хворих для баранячих еритроцитів, порівнюючи аглютиніном хворих на інші інфекції.

Мононуклеозні хворі відрізнялися надзвичайно високим титром, якого інші хворі ніколи не досягали. Лише в поодиноких хворих вдалося провести дослідження після того, як вони були виписані.

У хворого № 2 титр знижувався поступово і при останньому дослідженні на 6-й день дорівнював 128. Цього самого хворого вже на 20-й день було виписано як здорового і на 40-й день він мав нормальну картину крові.

Хворий № 24, якого досліджено вперше на 60-й день від початку хвороби і який мав титр 512, пізніше був досліджений ще через 10 і 16 днів, і титр дорівнював 512 і 128.

У хворого № 36 кров досліджувалося 1 раз щодня, при чому титр спадав поступово. Як видно з таблиці 1, на 14-й день від початку захворювання титр дорівнював 32768, на 40-й день він був 8192. Наступні 4 дослідження, з яких останнє зроблено на 76-й день від початку захворювання, дали подібні результати, а саме, титр 512. Цей хворий в

й день від початку появи перших хворобливих симптомів вже був клінічно здоровий. Кількість еритроцитів, однак, була мононуклеозного типу і стала нормальною лише на 41-й день після початку захворювання, що виявлено дослідженням, зробленим у цей день.

Отже, титр аглютиніну гетерогенних антитіл залишається високим протягом довгого періоду, незалежно ні від картини крові, ні від того, що хворий клінічно видужав.

Як видно з таблиці 1, антитіла виявляються і в хворих з іншими інфекціями, але титр їх значно нижчий і ніколи не досягає тієї висоти, як при інфекційному мононуклеозі.

Отже, характерним для „мононуклеозних антитіл“ є не тільки їх здатність аглютинувати еритроцити барана, а й те, що вони утворюються в значно вищій концентрації.

Другою характерною властивістю „мононуклеозних антитіл“ є співвідношення між аглютинативною та гемолізаційною здатністю їх сироватки для еритроцитів барана. Як це видно з таблиці 2, всі досліджені сироватки, крім № 19 і 41, мали гемолізину різної сили для баранячих еритроцитів. Однак, у хворих з мононуклеозом гемолізину трохи більше, ніж в інших хворих, хоч різниця не така різка, як з їх аглютинінами, що видно з таблиці 1. Щодо хворого № 14, то, кажучи практично, його титр такий самий, як титр більшості інших хворих.

Отже, вміст гемолізину значно нижчий, ніж вміст аглютинінів.

Це тим дивніше, що відомий є факт, що Форссманівські антитіла (які виникають в органах тварин „групи морської свинки“ через імунізацію кролика F-антигеном) насамперед характеризуються різко гемолізуючими й слабо або зовсім неаглютинуючими властивостями для баранячих еритроцитів.

Як зразок і як порівняння з наведеними в таблицях цифрами, можуть бути дані кролячої імунної анти-Форссманівської сироватки, гемолізативний титр якої дорівнює 40 000, а аглютинізаційний титр — лише 32.

Тому не може бути сумніву, що мононуклеозні хворі протягом інфекції перебувають під впливом антигенів, що належать до Форссманівської антиген-групи, на які хворий реагує утворенням антитіл, що характеризуються надзвичайно сильно аглютинуючими і досить слабо гемолізуючими властивостями для еритроцитів барана. Цілком природно, що антиген, який утворюється, виникає або міститься в специфічному збуднику, який існує для мононуклеозу і либши природою якого (бактерії?) ще не встановлено. (Див. монографію Nyfeldt'a¹¹, де говориться про *bact. monocytogenes hominis*!).

Оскільки відомо, немає ніяких повідомлень про інфекційний мононуклеоз з негативною реакцією на гетерогенні антитіла, досліджені протягом певного часу після захворювання.

В „Ugeskrift for Laeger“, № 13, 1934, стор. 352, Nyfeldt повідомляє, що при типовому інфекційному мононуклеозі реакції може не бути. Раніш я сам⁴ описав випадок, який цілком подібний гематологічно й клінічно до інфекційного мононуклеозу і який пізніше з'явився в клінічному відділі, як типовий агранулоцитоз, що закінчився летально. Реакція в цього хворого була негативна. Мені ще не було ясно, яке велике значення мала ця реакція, і тому, не зважаючи на негативний результат, я вважав цей випадок за мононуклеоз. На підставі гематологічних і клінічних даних не можна було не зупинитися на mononucleosis infectiosa. Але, переконавшись у цінності даних дослідів з гетерогенними антитілами, нема чого сумнітися в правильності діагнозу і доводиться погодитись, що випадок агранулоцитозу через атипичну картину крові прийнятий був за мононуклеоз.

Таблиця 7.
Table 1.

№№	Аглютинативний титр* для бичачої крові Titre d'agglutinine pour le sang de boeuf																Назва хвороби Maladie	Група Groupe	Тривалість хвороби Durée de la maladie
	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024	2048	4096	8192	16384	32768	65536			
2	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++	+	+	0	0	0	0	0	Mononuel. infect.	A ₁	8 днів jours
14	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	+	0	0	0	0	0	0	0	"	B	14 днів
24	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	+	0	0	0	0	0	0	0	"	0	60 "
33	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++	+	+	0	0	0	0	0	"	B	8 "
36	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	+	(+)	0	"	B	14 "
39	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	+	+	0	0	0	0	"	A ₁	8 "
44	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	+	+	(+)	0	0	"	0	10 "
1	(+)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Angina Vincenti	0	?
23	+	(+)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	"	B	20 "
30	(+)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	"	A ₁	14 "
40	+	(+)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	"	B	20 "
3	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Angina follic.	A ₁	4 "
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	"	A ₁	6 "
5	(+)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	"	A ₁	10 "
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	"	0	10 "
18	+++	+++	++	+	(+)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Angina phlegm. Erysipelas	0	16 "
31	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Abscess. peritonsill. Sepsis	A ₂ B	9 "
19	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Tonsillit. chron. (Angina recid.)	0	
32	+	(+)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Leucosis Lymphat.	A ₁	1/2 року année
34	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	"	B	8 днів jours
41	+	(+)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	"	0	?
26	+++	+++	+++	+++	(+)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			

№№	Гемолізаційний титр для бичачої крові Titre de l'hémolisine pour le sang de boeuf										Назва хвороби Maladie	Група Groupe	Тривалість хвороби Durée de la maladie
	10	20	40	100	200	400	1 000	2 000	4 000	10 000			
2	100	100	80	80	80	60	40	0	0	0	MononucI. infect.	A ₁	18 днів jours
14	100	100	80	80	60	0	0	0	0	0	"	B	14 "
24	100	100	100	80	60	20	0	0	0	0	"	0	60 "
33	100	100	100	100	60	10	0	0	0	0	"	B	8 "
36	100	100	100	100	100	100	80	80	40	0	"	B	14 "
39	100	100	100	100	60	40	0	0	0	0	"	A ₁	8 "
44	100	100	100	100	100	100	25	10	0	0	"	0	10 "
1	10	5	5	0	0	0	0	0	0	0	Angina Vincenti	0	?
23	80	80	20	10	0	0	0	0	0	0	"	B	20 "
30	100	80	60	20	10	0	0	0	0	0	"	A ₁	14 "
40	80	40	20	10	0	0	0	0	0	0	"	B	20 "
3	100	75	50	10	0	0	0	0	0	0	Angina follic.	A ₁	4 "
4	100	100	75	50	10	0	0	0	0	0	"	A ₁	6 "
5	100	60	10	0	0	0	0	0	0	0	"	A ₁	10 "
6	100	100	75	50	10	0	0	0	0	0	"	0	10 "
18	75	75	50	10	0	0	0	0	0	0	Angina phlegm. Erysipelas	0	16 "
31	20	20	10	0	0	0	0	0	0	0	Abscess. peritonsill. Sepsis	A ₂ B	9 "
19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Tonsillit. chron. (Angina recid.)	0	
32	100	100	80	60	20	0	0	0	0	0	Leucosis Lymphat.	A ₁	¹ / ₂ року année
34	100	100	80	60	10	0	0	0	0	0	"	B	8 днів jours
41	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	"	0	?
26	100	100	80	60	20	10	0	0	0	0	Tonsillit. luet. W. R. +	B	?

Такий випадок, звичайно, непоказовий в розумінні цінності дослідів на гетерогенні антитіла в сумнівних випадках.

Хоч серія досліджень, яку ми подаємо, через відносно малий обсяг має немов би меншу цінність, проте дослідження на гетерогенні антитіла з диференціально діагностичного погляду все ж є безперечно цінними, і це моє повідомлення має на меті збудити інтерес до досліджень.

Та обставина, що завдяки специфічному захворюванню утворюються такі антитіла, для виявлення яких користуються антигеном зовнішнього походження (кров барана), а не діючим при захворюванні, яке викликає утворення антигена мікробного походження, — збуджує бажання провести ці дивні речовини якомога докладніше. Для цього розпочато ряд логічних досліджень.

У повідомленні про „гетерогенні антитіла“ орієнтовно згадувалися антигени, які утворюються в різних місцях, мабуть не ідентичних, відповідні цим антигенам антитіла в усіх випадках гемолізування аглютинуюче впливають на еритроцити барана. Це легко пояснити тим, що уявити собі, що гетерогенні антигени, подібні до мозаїки, складаються з багатьох компонентів, більшість яких є і в еритроцитах барана.

Як згадувалося, в людській крові групи *A* (і *AB*) є (але не в кількості) гетерогенні антиген-компоненти, між тим як еритроцити груп *O* і *B* специфічного для *A*-групи *F*-антигена не мають, хоча в крові *O*- і *B*-крові має компоненти, які належать до „гетерогенних генів“, властивих крові людини взагалі.

З таблиць 1 і 2 видно, що описані „мононуклеозні антитіла“ виявляються в індивідів усіх кров'яних груп, а також у групи *A*. Через те, що антиген і відповідні антитіла не знаходяться у вільному вигляді один біля одного в сироватці, треба гадати, що кількістю антитіл, які є в вільному вигляді в сироватці індивідів групи *A*, не виключає того, що сироватка може містити різні кількості антитіл, які мають властивість гемолізувати або аглютинувати еритроцити баранячої крові, тому то ці останні містять у собі ряд компонентів.

Ми не знаємо, ґрунтуючись на природі збудника, ні які компоненти містяться в гіпотетичному збуднику мононуклеозу, скільки їх.

Щоб по змозі це питання висвітлити, проведено різного роду дослідження.

1. Сироватки двох хворих *O*-групи, від яких були різні проби, а саме, одні з аглютинін-титрами щодо еритроцитів барана, які підвищувалися під час хвороби і друга серія з титрами, що знижувалися в період реконвалесценції, — ці сироватки одночасно (при розведенні 1:1, 1:2, 1:3, 1:4 і т. д.) вититрувані щодо еритроцитів та *A*₁-еритроцитів. (Деякі проби, взяті різного часу, зберігалися в прохолоді). Виявилось, що титр щодо *A*₁-еритроцитів підвищувався або знижувався в залежності від титру щодо еритроцитів баранячої крові.

2. Сироватки двох хворих, з яких один належав до групи *O*, а друга до групи *B*, були сильно абсорбовані *A*₁-еритроцитами (4 рази рівним об'ємом еритроцитів і сироватки, по 1 годині), після чого сироватки були вититрувані щодо еритроцитів барана. У другій серії була вититрована неабсорбована порція сироватки. Виявилось, що *A*₁-еритроцити можуть видалити частину антитіл, бо титр щодо еритроцитів становив $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{8}$ звичайного титру.

Подібні ж дослідження були зроблені і з *A*₂-еритроцитами, про які ми не будемо згадувати, бо еритроцити не спроможні були видалити хоч скількинебудь антитіл.

У мононуклеозних хворих групи A_1 (і A_1B) F-антитіла менш складні, у хворих групи O і B. Однак, при низьких титрах це не так видно, бо в таких випадках підсумовуються малі кількості, що варіюють різних концентраціях.

Із цих знахідок випливає, що „мононуклеозні антитіла“ містять кож якусь кількість такої речовини, що відповідає F-антигенів еритроцитів людської групи A_1 , який є в антигенній мозаїці іпотетичного донора.

Треба також відзначити, що O- і B-сироватки людини містять специфічні F-антитіла для A-еритроцитів, але не інфекційного (бактеріального) походження. Мабуть, кількісні відношення варіюють між A-антитілами (F) інфекційного й спонтанного походження в сироватках цих індивідів O і B групи.

Як видно далі, всі сироватки O і B групи, наведені в таблиці 3, придатні для відновлення так званої α_1 -фракції анти-A-аглютининів. Що для цього звичайно придатні лише деякі сироватки, то ця обставина вказує на те, що властиві цим сироваткам якості A_1 -антитіл здебільшого інфекційного походження.

Щоб з'ясувати, яке співвідношення між „мононуклеозними антитілами“ і тими антитілами, що виникають завдяки імунізації суспензією органів морської свинки, були поставлені дві відповідно розведені (титр 64) мононуклеозні сироватки для абсорбції органами морської свинки (для чого взято розрізані й подрібнені легені).

Виявилось, що легені морської свинки не абсорбують ні аглютиніну, ні гемолізіну. Тим самим, перевірено, чи може сироватка мононуклеозного хворого спричинити шок морської свинки (оборотна анафілаксія) при введенні інтракардіально 1,5 куб. см. Результат не було ніяких симптомів. Після ін'єкції такої самої кількості сироватки відіролика, добутої від імунізації органами морської свинки, стався смертельний шок.

Подібнокі мононуклеозні сироватки досліджувались на зв'язування комплексу із алкогольним екстрактом з кіньської нирки, як антигеном (алкогольний 10% екстракт випарювали при 37° , після чого додавали фізіологічний розчин до $\frac{1}{5}$ об'єму). Виявилось, що збігу з останнім дослідом не спостерігалось. У всякому разі це доводило, що Форсманівський антиген, добутий з кіньської нирки, не ідентичний з мононуклеозним антигеном.

На підставі цього треба зробити висновок, що „мононуклеозні антитіла“ і „Форсманівські антигени“, добути з допомогою суспензії свинячої або кіньської нирки, не ідентичні своїм складом; і сумнівно, чи мають ці два види антитіл спільні складові частини.

Крім цього, були зроблені дослід з абсорбцією бактеріями, які ми докладніше викладемо далі.

Jerpe Jessen⁷, досліджуючи *micrococcus catarrhalis*, виявив сильну реакцію зв'язування комплексу з деяких із штамів і серед приблизно 80% випадкових сироваток, присланих на реакцію Вассермана. Він не міг дати точних пояснень цьому явищу. Однак треба визнати, що у випробуваних сироватках були такі антитіла, для яких різноманітні бактерії представляли відповідні антигени. Проте нема певності, щоб тільки від інфекції *micrococcus catarrhalis* з'являлися антитіла.

Щоб виявити ідентичність цих антитіл з гетерогенними антитілами, описуваними в цій праці, були поставлені дослід з 2 штамами бактерій, що їх передав мені Jerpe Jessen, з різними сироватками від мононуклеозних хворих. Виявилось, що обидва штами абсорбували майже повну як аглютининів, так і гемолізінів. Тому доводиться визнати за ймовірне, що в *micrococcus catarrhalis* є такий антиген, що, складаючись з одного або кількох компонентів, відповідає гетерогенним антитілам, які утво-

рюються в мононуклеозних хворих. Отже, реакція зв'язування козульту, яку здобуває Jerpe Jessen, може бути зумовлена тим, що в сліджених ним сироватках випадково була якась кількість гетерогенних антитіл, що й дали реакцію зв'язування комплекменту з згаданими матеріями (як випливає з таблиць 1 і 2, у більшості сироваток у антитіла, хоч здебільшого і з низьким титром).

У хворого № 36 в період утворення виразок зроблено відсмоктування товстисмоктаного гною зроблено засів і виділено 7 різних бактеріальних штамів, 1) грам - позитивні коки, 2) кишкові палички, 3) частково ланцюгом розташовані, 4) грам - негативні й грам - позитивні гемолітичні палички, 5) золотистий стафілокок, 6) сильно варіюючі величиною коки, 7) подібні до пневмококів стрептококи.

Добувши чисті культури вказаних бактерій, вдалося культивувати № 1, 2, 5, 6, з якими були проведені абсорбційні дослідження на сироватках № 35 і 36. Вони здатні були видалити частину гемолізинів (з 50—75%), тим часом як на зменшення аглютинінів вони впливають незначно.

Щоб переконатися у поведінці цих бактерій щодо імун-*F*-антитіла (кролика), добутої з допомогою органів морської свинки, провели подібну ж абсорбцію сироватки, при чому всі 4 вжиті штами видалили деяку кількість гемолізинів, а аглютиніни вони зачіпали дуже мало. З цих знахідок з імовірністю можна зробити висновок, що дані бактерії містять антиген-компоненти, яким відповідають кісний антитіла, що є і в мононуклеозній і в Форсманівській сироватці (після імунізації органами морської свинки), дарма що доведено, що ці сироватки не ідентичні.

Вилучений з tonsillae секрет, розведений фізіологічним розчином натрій-хлориду, вжитий був для імунізації кроликів, при чому одержана суспензія була поділена на 4 рівні частини і введена інтравенозно на 1, 2, 4 і 6 день. На 5 і 7 день, рахуючи з останнього введення, досліджено кров цих кроликів. Виявилось, що утворились еритроцитів барана гемолізину з титром 1000, а аглютинін лише з титром 4.

З цього, звичайно, не можна робити висновку, що в кроликів виник мононуклеоз інфектійний. Найпевніше, це утворення антитіла проти кров'яної групи *B* Форсманівських кількостей різних бактерій, як уже було згадано вище. А що кров'яна група хворого була *B*, то нема ймовірності, щоб *F*-антитіла виникли через імунізацію секретом, як реакція на антигени в клітинах організму хворого і т. ін.

Дослідження, що наводимо далі, не мають безпосереднього зв'язку з темою, однак, оскільки вони мають точки дотику з щойно виконаними дослідженнями, дані будуть наведені в зв'язку з ними.

Як уже згадано вище, еритроцити A_1 , відмінно від еритроцитів A_2 , можуть видалити частину гетерогенних антитіл, що утворюються при інфекційному мононуклеозі. Тому можна зробити висновок, що A_1 -еритроцити містять більше „Форсманівського“ антигену, ніж A_2 -еритроцити. Відомо, між іншим, що для диференціювання A_1 і A_2 -еритроцитів застосовують антитіла z_1 (Landsteiner). Ці антитіла в рідких сироватках бувають у сироватках групи A_2 (а саме A_2B) і Landsteiner'ом і Levine ^{8,9} позначено як „іррегулярні α_1 -аглютиніни“. Крім того, завдяки абсорбції A_2 -еритроцитами нової анти-*A*-сироватки, може утворитися аглютинін майже однаковий з α_1 -аглютиніном, так само, як він утворюється при „іррегулярному“ аглютиніні (v. Dungern і Hirschfeld, 1911 р). Як сказано вище, A_1 -еритроцити відрізняються від A_2 -еритроцитів здатністю абсорбувати частину антитіл сироватки мононуклеозних хворих.

Тому було вирішено, що сироватки, які містять описані антитіла, особливо придатні для застосування, щоб відновити α_1 -аглютинін.

розуміло, треба розрахувати, щоб взяті для цієї мети сироватки мали досить велику різницю між титрами щодо A_1 і A_2 -еритроцитів. Щоб дослідити, як реагують сироватки мононуклеозних хворих груп O і B , з цього погляду, вони були вититровані щодо A_1 і A_2 -еритроцитів. Результати подано в таблиці 3.

Таблиця 3.
Table 3.

	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024
7 A_1	+	+	+	+	+	+	(+)	0	0	0
7 A_2	+	+	(+)	0	0	0	0	0	0	0
8 A_1	+	+	+	+	+	+	+	0	0	0
8 A_2	+	+	+	(+)	0	0	0	0	0	0
6 A_1	+	+	+	+	+	+	+	(+)	0	0
6 A_2	+	(+)	0	0	0	0	0	0	0	0
5 A_1	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0
5 A_2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4 A_1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	(+)
4 A_2	+	+	+	+	+	(+)	0	0	0	0

Звідси випливає, що всі досліджені сироватки мали цю виразно виявлену властивість; це—випадкове явище, бо такі сироватки рідко трапляються. Мононуклеозні сироватки ніби то добре припадають для відновлення α_1 -фракції, а тому зроблено дослід з сироваткою № 36 протягом 1 години при 20° на абсорбцію еритроцитами A_2 , взятими в $\frac{1}{3}$ об'єму, титр для еритроцитів A_2 дорівнює 0, тим часом як еритроцити A_1 в 4 і 5 пробірках (у розведенні 1:1, 1:2, 1:4 і т. д.) давали аглютинацію. Відновлений таким способом α_1 мусить бути застосований для диференціації між A_1 і A_2 .

Тому, що ці дослідження внесли чітку ясність у питання про різницю між A_1 і A_2 -еритроцитами, цікаво з'ясувати цю обставину в групі еритроцитів A у новонароджених, де поділ на A_1 і A_2 трудний. Для цього були поставлені абсорбційні дослід з відповідними (титр 32) розведеннями мононуклеозних сироваток і 19 пробами крові новонароджених групи A_1 і A_2 , при чому абсорбція провадилась одну годину при 20° одним об'ємом еритроцитів. Сироватки були вититровані щодо баранячих еритроцитів до і після абсорбції. Виявилось, що тільки в двох пробах із сироватки було видалено трохи антитіл.

Якщо цей результат порівняти з тим, що дали одночасно поставлені* проби з аглютинацією сироватками α_1 і α_2 , то виявляється, що дві однакові кров'яні проби були єдиними з 19, які з α_1 реагували позитивно, а з α_2 —негативно. Тому можна вважати, що ці дві проби, відмінно від інших, містили особливо багато A_1 -тіл і що ці тіла могли бути „Форссманівськими“ антигенами.

Реакція з α_1 -аглютинінами могла бути зумовлена в такому разі вмістом Форссманівських антитіл (гетерогенних).

Досліджуючи α_1 -сироватку, виявлено, що титр щодо A_1 і баранячих еритроцитів був один і той же і лежав між 4 і 8 (розведення 1:1, 1:2, 1:4 і т. д.). При абсорбції баранячі еритроцити видаляли

* Докладніше про дослід з O -субстанцією в еритроцитах новонароджених можна знайти в окремих працях, надрукованих в Українському журналі кров'яних угруповань.

всі α_1 з застосовуваної сироватки, так що після абсорбції еритроцитів A_1 уже більше не реагували.

Коли зіставити ці досліді між собою, створюється враження, що різниця між еритроцитами A_1 і A_2 , між іншим, ґрунтується на тому, що A_1 -еритроцити містять більші кількості Форсманівських антигенів.

Так само виходить, що коли A_1 -еритроцити новонароджених всупереч еритроцитам інших індивідів тільки досить рідко агглютуються з допомогою α_1 , то це залежить від того, що при народженні, як правило, F -антиген не досяг повного розвитку.

Сироватки, які переважно вживали для відновлення крові у *Hirszfeld*, містили деяку кількість Форсманівських антитіл, які з'явилися наслідком попередніх інфекцій, при яких відповідні еритроцити мали F -компоненти в антигенній мозаїці.

Висновки.

1. Переглянуто попередні дослідження, що стосувались до виявлення гетерогенних антитіл у хворих з інфекційним мононуклеозом.

2. Досліджено кров 7 хворих з клінічним і гематологічним доказом інфекційного мононуклеозу і для порівняння досліджено кров 16 хворих. Вміст у крові гемолізинів та аглютининів був вититрований еритроцитів барана.

Виявилось, що сироватка мононуклеозних хворих містить антитіла, які належать до групи Форсманівських антитіл, що мають значно сильніший аглютинативний вплив, в зв'язку з слабким гемолізаційним на еритроцити барана. Найвищий спостережуваний титр 1 000 000 (свіжа сироватка).

Аглютинаційний титр антитіл, здавалося, зберігається протягом довгого періоду незалежно від решти картини крові та від клінічного видування хворого.

У більшості контрольних досліджених хворих виявилась наявність гемолізинів, так і аглютининів щодо еритроцитів барана, проте титри мали значно нижчий титр (найвищий титр був між 16 і 32).

Вміст гемолізинів у хворих обох груп не становив гострої проблеми, бо в деяких хворих з іншими захворюваннями можна було натрапити на титр навіть вищий, ніж у мононуклеозних.

3. Зроблено різні серологічні дослідження описаних антитіл, які належать до Форсманівської групи (мононуклеозних антитіл). Дослідження показали, що у всякому разі антитіла здебільшого були незалежні від кровної групи хворих, а також хворих групи A , в антигенній мозаїці F -компонент, що не відповідає антитілам мононуклеозних хворих. Щоб краще з'ясувати, чи містило чи не містило антитіло від O -і B -групи ту кількість, яка відповідає F -антигену в A -еритроцитах, було зроблено ось що:

1) Вититровано аглютинини сироваток хворих O -і B -груп і порівняли та ростучими титрами того самого хворого (під час хвороби, час реконвалесценції) одночасно і щодо еритроцитів барана і еритроцитів групи A_1 . Зниження й підвищення титру щодо еритроцитів барана збігалося з підвищенням і зниженням щодо A_1 -еритроцитів.

2) Проведено досліді з абсорбцією мононуклеозних сироваток O і B еритроцитами A_1 і A_2 . Виявилось, що A_1 -еритроцити, в абсорбованні від A_2 , могли видаляти частину антитіл.

Із цього можна зробити висновок, що антитіла O -і B -хворих мають деякі речовини, які відповідають F -антигенам A -еритроцитів.

отримав часом які ці речовини, мабуть, у хворих групи А „in vivo“ зв'язані і взагалі не розвинені.

Розвідки F-антитіла (в сироватці хворих) виявляють відповідні антигени, повинні бути в гіпотетичних збудниках мононуклеозу. Однак, треба сказати, що не можна не погодитися з тим, що сироватки людей О і В-груп щодо еритроцитів А містять специфічні F-антитіла неінфекційного (бактеріального?) походження. Мабуть, кількісні співвідношення відрізняються між А-антитілами (F) інфекційного і спонтанного походження в сироватках різних індивідів О і В-груп.

4. На підставі 1) абсорбційних дослідів з органами морської свинки, дослідів зв'язування комплексу з ліпоїдними екстрактами з кінської крові, взятими як антиген, 3) дослідів із добуванням інверсної анафілаксії, викликаній в морської свинки,—виявлено, що мононуклеозні антитіла та F-антитіла від імунізації кролика органами морської свинки бо кінською ниркою—не ідентичні.

5. Були проведені порівняльні абсорбційні дослідів з мононуклеозними сироватками та з імунними F-антисироватками (кролик) щодо різних бактерій. При цьому було виявлено, що досліджені бактерії містили антиген-компоненти, які відповідали антитілам і сумішам антитіл мононуклеозних, так і імунних F-антисироваток.

6. Секретом, висмоктуваним із вкритих виразками мигдаликів мононуклеозних хворих, були зроблені імунізації кролика, при чому утворилися лізини (титр 1000) щодо еритроцитів барана. Зроблено висновок, що утворилися антитіла від F-компонентів, що були в секреті різних бактерій. (Хворий належав до групи В).

7. На підставі згаданих абсорбційних дослідів з мононуклеозними сироватками щодо A_1 і A_2 еритроцитів, з яких перші всупереч другим абсорбували частину антитіл, з'ясовано, що мононуклеозні сироватки надзвичайно придатні для відновлення аглютинін-фракції α_1 .

8. Порівнюючи кров'яні проби 19 новонароджених дітей, що належали до A_1 -групи, виявлено, що в двох пробах було надто багато тіла A_1 і такі дві проби могли відмінно від інших абсорбувати деякі кількості мононуклеозних антитіл аналогічно тому, як у нормі це роблять A_1 -еритроцити. Звідси випливає, що різниця між A_1 і A_2 -еритроцитами, між іншим, полягає і в тому, що вони приводять до кількісно різного вмісту F-антигена і що реакція A_1 -еритроцитів з α_1 -аглютиніном у всякому разі знаходиться у співвідношенні з цим антигеном. Треба також визнати, що коли A_1 -еритроцити новонароджених тільки відносно рідко α_1 аглютинуються, то це залежить від того, що F-антиген, як правило, при народженні ще не дійшов повного розвитку.

Завдяки абсорбції α_1 -тест-сироватки (яку v. Dungern і Hirszfeld відновили були через абсорбцію анти-A-сироватки A_2 -еритроцитами) баранячими еритроцитами видалений був увес аглютинін α_1 . Із цих дослідів можна зробити висновок, що ті людські анти-A-сироватки, які особливо придатні для відновлення α_1 , мають особливо багаті F-речовини, які, мабуть, залежать від теперішніх або попередніх інфекцій, спричинених бактеріями, що містять в собі F-антигени.

Література.

1. Andersen-Siggaard—Ugeskrift for Laeger. Nr. 37. 1930.
2. Boveri, Robert—Klin. Wochenschr. 29/4.666. 1933.
3. Dungern v. & Hirszfeld—Zeitsch. f. Immun. Bd. 8. S. 526. 1911.
4. Elmenhoff-Nielsen—Ugeskrift for Laeger. Nr. 2. 1935.
5. Faber, B.—Nordisk med. Tidsskrift. Nr. 22. 1930.
6. Hecht-Johansen—Ugeskrift for Laeger. Nr. 2. 1931.

7. *Jessen, Jeppe*—Disputats. Kobenhavn. 1933.
8. *Landsteiner & Levine*—Journ. of Immunology. Nr. 12. S. 441. 1926.
9. *Landsteiner & Levine*—Journ. of Immunology. Nr. 17. S. 1. 1929.
10. *Nyfeldt, A.*—Ugeskrift for Laeger. Nr. 11. 1932.
11. *Nyfeldt, A.*—Folia Haematologica. Bd. 47. H. 1/2 (Monographie). 1932.
12. *Olesen, Martin*—Ugeskrift for Laeger. Nr. 6. 1934.
13. *Paul, J. and Bunnell*—American Journ. med. scien. 183. 90. 1932.
14. *Rosenthal u. Wenkebach, G.*—Klin. Wochenschr. 1/4, 499. 1932.
15. *Rosling, E.*—Hospitalstidende. Nr. 25. 1929.
16. *Schmidt og Nyfeldt.*—Hospitalstidende. Nr. 49. 1930.
17. *Wulff, Ferd.*—Ugeskrift for Laeger. Nr. 5. 1933.

О гетерогенных F-антителах при инфекционном мононуклеозе.

B. Elmenhoff-Nielsen.

*Университетский институт общей патологии в Копенгагене (директор —
проф. д-р медицины O. Thomsen).*

Впервые описанный подробно в 1927 году клинический синдром так называемого инфекционного мононуклеоза был подтвержден в дальнейшем целым рядом авторов. Однако до последнего времени отсутствовали специально лабораторные данные, которые давали бы возможность установить точные дифференциально-диагностические моменты выделяющие этот своеобразный синдром, наблюдавшийся нередко в детской практике, из клиники многих других острых инфекций (различные виды ангины, дифтерия и т. д.).

Ни картина крови, ни бактериологические данные (гипотетический *topo-cytogenes hominis*) не представляли данных в пользу клинической обособленности инфекционного мононуклеоза.

Автор настоящей статьи, учитывая, что большинство клинических наблюдений определенно подчеркивает самостоятельность инфекционного мононуклеоза, как клинической единицы, остановился на методе серологического анализа, конкретно на гетерогонии антител в отношении выдвинутой Forsman'ом в 1911 году. Этот автор наблюдал, что при инкубации кроликов водными экстрактами или эмульсиями органов инфицированной свинки появляются антитела в отношении эритроцитов барана (т. е. гетерогенные антитела).

Небольшой клинический материал автора состоял из 7 случаев инфекционного мононуклеоза и 15 случаев других инфекций (ангина Vincenti, angina follicularis, tonsillitis chronica и т. д.). Оказалось, что антитела, вырабатываемые в крови при мононуклеозных инфекциях, агглютинируют эритроциты барана и количественно эти антитела значительно превосходят те, которые вырабатывались и при других инфекциях в 15 случаях автора. При этом значительное количественное превосходство агглютинина гетерогенных антител при инфекционном мононуклеозе держится очень долго, даже если больной уже клинически выздоровел. Вместе с тем констатируется их слабое гемолизирующее свойство в отношении эритроцитов барана. Между 7 случаями установленного клинически мононуклеозного инфекта и 15 случаями других инфекций автором не констатирована резкая разница в смысле гемолизирующих свойств сыворотки в отношении эритроцитов барана.

На основании бактериологического исследования гноя из тонзилл при инфекционном мононуклеозе автор считает, что выделенные им рамппозитивные кокки, *b. coli*, грамппозитивные и грамтрицательные емолитические палочки, *staphylococcus pyogenes aureus*, пневмококкоподобные стрептококки и другие бактерии являются источниками возникновения гетерогенных антител, так как содержат в себе антиген-компоненты.

Практическое вначение дифференциально-диагностической реакции, предлагаемой автором, сводится к тому, что при инфекционном мононуклеозе, клиническая картина которого чрезвычайно схожа с некоторыми распространенными инфекциями детского возраста (главным образом), сыворотки мононуклеотиков не только способны агглютинировать эритроциты барана, благодаря наличию в такой сыворотке гетерогенных антител, но последние имеются в гораздо большей концентрации, чем в сыворотке остроинфекционных больных с отсутствующим мононуклеозом.

Des anticorps hétérogènes F. dans la mononucléose infectieuse.

B. Elmenhoff - Nielsen.

Institut de pathologie générale de l'Université de Copenhague (directeur — prof. O. Thomsen).

Le syndrome de la mononucléose infectieuse, décrit pour la première fois en 1927, a été confirmé dans la suite par plusieurs auteurs. Toutefois les données d'analyse de laboratoire manquaient, qui auraient permis de dégager exactement les moments de diagnostic différentiel de ce syndrome très spéciale, fréquent chez les enfants. et de lui assigner une place spéciale dans la clinique des maladies infectieuses, telles que diverses angines, diphtérie, etc.

Le tableau du sang, ni les données bactériologiques (topo-cytogènes hominis hypothétique) ne permettaient pas de conclure à une unité clinique isolée de la mononucléose infectieuse.

Étant donné que la plupart des observations cliniques parlent décidément en faveur de l'indépendance de la mononucléose infectieuse en tant qu'unité clinique, l'auteur de cet ouvrage s'est arrêté à la méthode d'analyse sérologique, particulièrement à la théorie d'hétérogenie des anticorps dans le sang, émise par Forsman en 1911. Ce dernier avait remarqué que chez le lapin, immunisé au moyen d'un extrait aqueux ou d'une émulsion d'organes du cobaye des anticorps des érythrocytes de mouton apparaissaient (c'est à dire des anticorps hétérogènes).

Les observations de l'auteur se bornaient à 7 cas de mononucléose infectieuse et 15 cas d'autres infections (angina Vincenti, angina follicularis, tonsillitis chronica, etc.).

L'auteur a pu constater que les anticorps, élaborés dans le sang dans la mononucléose infectieuse, agglutinent les érythrocytes du mouton; ces anticorps sont beaucoup plus nombreux que ceux, élaborés dans d'autres maladies infectieuses des 15 cas de l'auteur. En même temps la prédominance quantitative d'agglutinine d'anticorps hétérogènes dans la mononucléose infectieuse se maintient assez longtemps, alors même que le malade est guéri cliniquement. En même temps, on peut constater qu'ils ont une action, hémolytique faible sur les érythrocytes du mouton. Dans les 7 cas de mononucléose infectieuse cliniquement prouvée et les 15 cas d'autres infec-

tions, l'auteur n'a pas constaté de différence très marquée quant aux propriétés hémolytiques du sérum envers les érythrocytes du mouton.

En partant de l'analyse bactériologique du pus de tonsilles dans la mononucléose infectieuse, l'auteur considère les cocci Gram-positifs, *b. colli*, les bâtonnets hémolytiques Gram-positifs et négatifs, le staphylococcus pyogenes aureus, les streptocoques semblables aux pneumocoques et d'autres bacilles comme source d'apparition d'anticorps hétérogènes, ils contiennent des éléments antigènes.

La valeur pratique de la réaction diagnostique différentielle, proposée par l'auteur, consiste en ceci: dans la mononucléose infectieuse dont le tableau clinique rappelle de très près celui de certaines infections répandues chez les enfants, surtout, le sérum des malades atteints de mononucléose peut non seulement agglutiner les érythrocytes du mouton, grâce à la présence d'anticorps hétérogènes dans ce sérum, mais il possède en bien plus grand nombre que le sérum des malades atteints d'infections aiguës, mais sans mononucléose.

~~К-4489~~
П48783

Экспериментальная Медицина

Шестьдесятый журнал



№ 6

Червень
juin

1936

La médecine
expérimentale

Держмедиздав