

## Новый способ борьбы с дифтерией

Е.М. Лепский



### Отдел II. Обзоры, рефераты, рецензии и пр.

#### Новый способ борьбы с дифтерией.

(Литературный обзор).

Е. М. Лепского.

Со времени введения антидифтерийной сыворотки в терапию дифтерии смертность от этой болезни значительно понижалась, но свести ее до нуля до сих пор не удалось. Постоянно наблюдаются случаи, где вследствие-ли слишком позднего применения сыворотки, вследствие ли слабой сопротивляемости организма, высокой вирулентности микробов, или по другим причинам, сывороточное лечение тоже оказывается бессильным; поэтому и теперь даже в культурных странах ежегодно умирает от дифтерии 20—30 человек на каждые 100,000 жителей.

Слабой стороной сывороточного лечения дифтерии выдвигается еще в том, что противодифтерийная сыворотка, как известно, не действует на микробов бактериями, и человек, оправившийся от дифтерии, может надолго сохранив в себе вирulentно дифтерийные палочки и, таким образом, являться источником инфекции. Даже лица, иногда сами не заболевшие дифтерией, но бывшие во близости от дифтерийных больных, могут оказаться бактериеносителями. В больших городах обычно около 1%, всего населения являются носителями дифтерийных палочек, а во время эпидемий этот % может повыситься до 10 (Тогдау). Согласно сообщению американских врачей в Нью-Йорке, например, ежегодно имеется 160—200 тысяч здоровых бактериеносителей дифтерии. Почти, что при таких условиях возможно все kinds заблуждений и даже оплодотворения дифтерией. Для прекращения их необходимо было бы изолировать всех бактериеносителей до исчезновения палочек из тела; но при таком большом количестве бактериеносителей, как указано выше, это, конечно, невозможно по финансовым и другим соображениям.

Борьба с распространением дифтерии при помощи профилактического введения противодифтерийной антидифтерийной сыворотки тоже возможна, так как пассивный иммунитет, доставляемый таким гиперсенсибилизацией, держится только несколько недель, а чтобы повторно гиперсенсибилизировать было бы очень неудобно и потому не связано с благоприятными явлениями анафилактики.

Еще со времени введения сывороточного лечения дифтерии не было достигнуто сколько-нибудь значительных успехов в деле предупреждения и борьбы с дифтерией, как инфекционной болезнью, долгое время стояло на мертвой точке. Поэтому давно уже делается

Каз. Мед. Журн., 1923 г., № 6.

### Аннотация

Настоящая публикация является перепечатыванием статьи проф. Е.М. Лепского «Новый способ борьбы с дифтерией», опубликованной в «Казанском медицинском журнале» в 1923 г. Перепечатывание осуществляется в рамках подготовки к празднованию 150-летия первого выпуска «Дневников общества врачей города Казани», правопреемником которых стал «Казанский медицинский журнал». Оригинальная публикация: Лепский Е.М. Новый способ борьбы с дифтерией. *Казанский медицинский журнал*. 1923;19(6):86–91. DOI: 10.17816/kazmj80106.

### Abstract

This publication is a reprint of an article by Prof. E.M. Lepsky "A new way to fight diphtheria", published in the Kazan Medical Journal in 1923. Reprinting is carried out in preparation for the celebration of the 150th anniversary of the first issue of the Kazan Doctors' Society Diaries, the assignee of which is the Kazan Medical Journal. Original publication: Lepsky E.M. A new way to fight diphtheria. *Kazan Medical Journal*. 1923;19(6):86–91. DOI: 10.17816/kazmj80106.

## Отдел II. Обзоры, рефераты, рецензии и пр.

### Новый способ борьбы с дифтерией.

(Литературный обзор).

Е. М. Лепского.

Со времени введения антитоксической сыворотки в терапию дифтерии смертность от этой болезни значительно понизилась, но свести ее до нуля до сих пор не удалось. Постоянно наблюдаются случаи, где, вследствие ли слишком позднего применения сыворотки, вследствие ли слабой сопротивляемости организма, высокой вирулентности микробов, или по другим причинам, сывороточное лечение тоже оказывается беспомощным; поэтому и теперь даже в культурных странах ежегодно умирает от дифтерии 20—30 человек на каждые 100.000 жителей.

Слабая сторона сывороточного лечения дифтерии заключается еще в том, что противодифтерийная сыворотка, как известно, не действует на микробов бактерицидно, и человек, оправившийся от дифтерии, может надолго сохранить в зеве вирулентные дифтерийные палочки и, таким образом, являться разносчиком инфекции. Даже лица, никогда сами не болевшие дифтерией, но бывшие по близости от дифтерийных больных, могут оказаться бациллоносителями. В больших городах обычно около 1% всего населения является носителями дифтерийных палочек, а во время эпидемий этот % может повыситься до 10 (Torday). Согласно сообщению американских врачей в Нью-Йорке, например, постоянно имеется 160—200 тысяч здоровых бациллоносителей дифтерии. Понятно, что при таких условиях неизбежны все новые заболевания и целые эпидемии дифтерии. Для прекращения их необходимо было бы изолировать всех бациллоносителей до исчезновения палочек из зева; но при таком большом количестве бациллоносителей, как указано выше, это, конечно, невозможно по финансовым и другим соображениям.

Борьба с распространением дифтерии при помощи предохранительного введения противодифтерийной антитоксической сыворотки тоже невозможна, так как пассивный иммунитет, доставляемый такими впрыскиваниями, держится только несколько недель, а частое повторение впрыскиваний было бы очень неудобно и к тому же связано с неприятными явлениями анафилаксии.

Вообще со времени введения сывороточного лечения дифтерии не было достигнуто больше никаких значительных успехов в этом направлении, и дело борьбы с дифтерией, как инфекционной болезнью, долгое время стояло на мертвой точке. Поэтому давно уже делаются

попытки найти способы более прочной активной иммунизации детей против дифтерии.

Опытами Wassermann'a и др. давно было выяснено, что лица, обладающие иммунитетом к дифтерии, потому именно невосприимчивы к ней, что у них имеется в крови дифтерийный антитоксин. Многие исследователи пытались поэтому искусственно вызвать образование этого антитоксина путем впрыскивания дифтерийного токсина. Но иммунизация одним дифтерийным токсином требует большой осторожности, отнимает много времени и все-таки, небезопасна. Ослабление же ядовитости токсина различными физическими и химическими способами ослабляет также и его иммунизирующую силу.

Значительный успех в этом деле представляло предложение Behring'a (в 1913 г) применять для активной иммунизации токсин, нейтрализованный антитоксином. Соединение токсина с антитоксином представляет собой реакцию обратимую, и при введении этого соединения в организм происходит медленное обратное расщепление его, причем освобождающийся токсин постепенно иммунизирует данный организм, вызывая активный антитоксический иммунитет.

Behring предложил пользоваться для иммунизации такой смесью токсина с антитоксином, в которой токсин не вполне нейтрализован. Park впоследствии применял нейтрализованный вполне токсин, а теперь большинство авторов пользуется, по предложению Loevenstein'a, смесью, содержащей избыток антитоксина.

При испытании на животных этот метод дал очень хорошие результаты; так на пример, проф. Коршунов удалось при помощи смеси, содержавшей на 3 смертельных дозы токсина 3,5 единицы антитоксина, настолько иммунизировать морских свинок, — очень чувствительных, как известно, к дифтерийному токсину, — что они без вреда переносили впрыскивание 50 смертельных доз токсина. Развитие иммунитета идет медленно, и максимум наступает только через 6 месяцев.

В применении к людям этот способ первое время не получил распространения. Иммунизовать таким способом всех людей было бы и нецелесообразно, так как давно известно, что новорожденные, некоторые старые дети и многие взрослые и без того обладают иммунитетом против дифтерита. Широкое применение получила активная иммунизация против дифтерии по Behring'у лишь после того, как венский педиатр B. Schick открыл способ распознавать, обладает ли данный человек иммунитетом против дифтерии, или нет.

Schick нашел, что, если впрыснуть в толщу кожи небольшое количество дифтерийного токсина ( $1/50$  долю минимальной дозы, смертельной для морской свинки весом в 2500), то у субъекта, в сыворотке которого нет противодифтерийного токсина, получится через 1-2 суток воспалительный инфильтрат на месте впрыскивания; у лиц же, восприимчивых к дифтерии, такого воспаления не получается. Эта „реакция Schick'a“ дала возможность выделить лиц, не нуждающихся в иммунизации, чем значительно облегчается за-

дача иммунизации населения; кроме того, реакция Schick'a позволяет контролировать результаты искусственной иммунизации.

Особенно широко применены были исследования детей по Schick'у и иммунизация их по Behring'у в Америке. Для выяснения подробностей практического применения этого метода мы в дальнейшем изложим, на основании отчетов американских врачей, результаты кампании против дифтерии, проведенной в Нью-Йорке, в 1921 году, под руководством Park'a и Zingher'a.

Реакция Schick'a производилась путем впрыскивания в кожу предплечья  $\frac{1}{40}$  миним. смертельной для свинки дозы токсина, разведенного в 0,2 к. з. физиолог. раствора. Для контроля в предплечье другой руки вводилось такое же количество токсина, предварительно в течение 10 минут нагретого до  $75^{\circ}\text{C}$ . В случае положительной реакции через 1— $1\frac{1}{2}$  суток на месте введения нагретого токсина появляется краснота и инфильтрат, которые постепенно увеличиваются до 4-го дня, достигая 1—2 сант. в диаметре; после этого воспаление постепенно проходит, оставляя пигментацию. На другой руке, где вводится предварительно нагретый токсин, кожа остается нормальной. В случае отрицательной реакции кожа остается нормальной с обеих сторон.

В некоторых случаях, однако, белковые вещества, образующие тело микроба и неизбежно вводимые в кожу вместе с токсином, также могут вызывать раздражение кожи, имитирующее реакцию Schick'a. Решить вопрос, имеется ли тут положительная или отрицательная реакция, можно, сравнивая интенсивность ее на той и другой руке. Если раздражение одинаково интенсивно на обеих руках, то реакцию надо признать отрицательной („отрицательная псевдо-реакция“ по Zingher'у). Если же на месте контрольного укола реакция значительно меньше, чем на другой руке, то это указывает на положительную реакцию Schick'a („комбинированная положительная реакция“ по Zingher'у).

Процент детей, дававших положительную реакцию Schick'a, т. е. восприимчивых к дифтерии, оказался в разных школах Нью-Йорка весьма различным, колеблясь от 13% в наиболее бедных кварталах города, где население живет очень скученно, до 67%—в более богатых районах. Из того факта, что среди скученно живущих детей меньше восприимчивых к дифтерии, чем среди живущих просторно, Zingher делает вывод, что так называемый „естественный иммунитет“ к дифтерии есть результат повторных легких заражений, которые, не вызывая ясной клинической картины дифтерии, постепенно приводят к анитоксическому иммунитету.

Среди лиц разного возраста процент восприимчивых к дифтерии и дающих положительную реакцию Schick'a, также различен: около 12% среди взрослых, 20% среди детей старше 10 лет, 30% в возрасте 5—10 лет; наибольшее число детей с положительной реакцией (именно около 60%) имеется в возрасте от 6 мес. до 5 лет; дети моложе 6 мес. опять дают меньший % восприимчивых; наконец, в первые 3 месяца жизни % восприимчивых приблизительно такой же, как среди взрослых, что, очевидно, объясняется иммунитетом, унаследованным от матери.

Дети, дающие отрицательную реакцию Schick'a, безусловно невосприимчивы к дифтерии; они не нуждаются ни в активной иммунизации по Behring'у ни в пассивной иммунизации анитоксической сывороткой. Park по этому поводу пишет: „На основании восьмилетнего опыта я и мои сотрудники приучились вполне доверять отрицательной реакции Schick'a, если мы уверены, что токсин тщательно был выверен, и что внутривенная реакция произведена надлежащим образом. Мы настолько полагались на нее, что многих детей с отрицательной реакцией мы не иммунизировали анитоксином, несмотря на то, что они находились в опасности заразиться дифтерией. Мы воздерживались также от введения анитоксина в случаях с подозрительными налетами и положительной культурой, потому что считали отрицательную реакцию Schick'a достаточной гарантией“. Наличие дифтерийных палочек в зеве при заболеваниях горла у детей с отрицательной реакцией Schick'a Park склонен рассматривать, как тонзиллиты недифтерийной, напр., стрептококковой, этиологии у носителей дифтерийных бактерий.

Что касается техники производства пробы Schick'a, то Park подчеркивает необходимость вводить токсин в толщу кожи. Проф. Никаноров сообщил на I Поволжском Съезде Врачей в Казани, что столь же хорошие результаты получаются и в том случае, если производить реакцию Schick'a, как делается реакция Pirquet,—царапиной на коже. Это представляет значительное упрощение техники,—не требуется шприца и т. д.

При иммунизации детского населения против дифтерии по Behring'у следовало бы, строго говоря, каждый раз производить предварительное обследование всех детей по Schick'у и затем вырыскивать вакцину Behring'a только тем детям, которые дали положительную реакцию Schick'a. Но для упрощения Zingher предлагает, на основании нью-йоркского опыта, руководиться следующими соображениями. Детей до 6 мес. не надо иммунизировать, так как 85—90% среди них имеют врожденный иммунитет. В возрасте от 6 месяцев до 2 лет также нередко встречаются дети невосприимчивые к дифтерии вследствие врожденного иммунитета; но так как этот иммунитет скоро должен прекратиться, то детей этого возраста следует иммунизировать всех, не считаясь с реакцией Schick'a. В возрасте от 2 до 6 лет отрицательная реакция Schick'a указывает уже на стойкий, активно приобретенный иммунитет, но так как % таких детей в этом возрасте еще невелик, то для простоты можно, по Zingher'a, и в этом возрасте иммунизировать всех, не проводя предварительно реакции Schick'a. Только старших детей целесообразно, во избежание излишней иммунизации, предварительно исследовать по Schick'у в виду того, что среди них имеется большой процент с отрицательной реакцией и, следовательно, невосприимчивых к дифтерии.

Понятно, что в различных местностях и в разных условиях количество детей невосприимчивых к дифтерии должно быть различно, так как оно зависит оттого, насколько часто эти дети имели случай встретиться с дифтерийным больным или с бактерия-носителем, и получить от них детское иммунизирующее заражение. По-

этому там, где иммунизацию по Behring'у предполагается провести впервые, лучше обследовать по Schick'у всей детей.

Смесь токсина с антитоксином, применявшаяся в Нью-Йорке для иммунизации по Behring'у, готовилась таким образом, чтобы в 1 к. с. ее содержалось 3 предельных смертельных для морской свинки дозы токсина (L+) и 3.5 дозы антитоксина (или 5 доз токсина и 6—антитоксина). Желательно, чтобы исходный токсин был как можно более сильный, так чтобы его можно было сильно разбавить физиологическим раствором и тем уменьшить концентрацию примешанных к нему неспецифических раздражающих веществ из питательной среды и из тела микробов. Эта смесь впрыскивалась в колич. 1 к. с. под кожу 2 или 3 раза с промежутками в 1 неделю.

В большинстве случаев эти впрыскивания не вызывают никакой общей реакции и лишь незначительную местную; но у некоторых детей, главным образом у тех, которые при испытании по Schick'у дают „комбинированную положительную реакцию“, на месте впрыскивания могут быть краснота, припухлость и болезненность; иногда наблюдается и общая реакция с небольшим повышением температуры в течение 2—3 дней. Вовсяком случае эти впрыскивания совершенно безопасны. Zingher пишет в одном месте своего отчета: „Более 50.000 впрыскиваний токсина с антитоксином, произведенные нами за последние 4 месяца, не давали никаких неприятных последствий и ни одной инфекции“.

Для выяснения того, насколько успешна была иммунизация, через несколько месяцев иммунизированным детям была вторично произведена проба Schick'a. До иммунизации все эти дети давали положительную реакцию, так как только таким и вводилась вакцина Behring'a, теперь же оказалось следующее: среди детей, которым сделана была проба Schick'a через 5 месяцев после иммунизации, было 87.5% невосприимчивых. Среди детей, обследованных по Schick'у через 2—2½ месяца после иммунизации, процент невосприимчивых был меньше. Так как при иммунизации по Behring'у иммунитет наступает, как мы видели выше, очень медленно, то об окончательном эффекте иммунизации можно судить лишь на основании результатов более поздних исследований по Schick'у.

Ответ на этот вопрос дают исследования Schroeder'a на школьниках гор. Бруклина. При испытании по Schick'у детей, иммунизированных 2 года тому назад, 90—95% дали отрицательный результат, т. е. почти все оказались невосприимчивы к дифтерии.

Чрезвычайно важным представляется вопрос, насколько прочен иммунитет, доставляемый иммунизацией по Behring'у. Если бы оказалось, что этот иммунитет очень непродолжителен, то это значительно умаляло бы ценность метода. Но уже из вышеприведенных данных Schroeder'a видно, что невосприимчивость держится годами. Этот автор вместе с Zingher'ом имел возможность исследовать, в 1921 г. по Schick'у 28 детей, которые были иммунизированы по Behring'у еще в 1915 г. Все эти дети также оказались невосприимчивы к дифтерии.

Таким образом прививки по Behring'у не только представляют собой сравнительно простой и безопасный способ профилак-

тики дифтерии, но и дают иммунитет очень прочный, почти как вакцинация против оспы. Можно надеяться поэтому, что при помощи этого способа удастся сделать дифтерию такую же редкой болезнью, как стала оспа, благодаря открытию *Jeppera*.

---

#### ЛИТЕРАТУРА.

- 1) K. Kassowitz u. B. Schick. Kl. Woch., 1922, № 5.—
- 2) Проф. Коршун. Докл. на II Всерос. Съезде Детск. Врачей в Москве в мае 1923 г.— 3) С. М. Никаноров. Докл. на I Поволжск. Съезде Врачей в Казани в июне 1923 г.— 4) W. H. Park. Arch. of Ped., vol. 38, p. 329 — 5) M. C. Schroeder. Ibid., p. 368.— 6) F. v. Torday. Jahrb. f. Kindheilk, Bd. 102, H. 3—4.—
- 7) A. Zingher. Arch. of Ped., vol. 38, p. 336.