

заболеваний у детей мы встречали преимущественно нефротические изменения, обычно со *Speicherung*, которые являются вполне обратимыми процессами. Что касается воспалительных инфильтратов в интерстиции коркового и мозгового вещества почки, то они отчасти подвергаются рассасыванию, отчасти же ведут к образованию соединительно-тканых рубцов, которые нередко можно встретить в почках взрослых без какого-либо влияния на их функцию. Такие же рубцы, часто гиалинизированные, могут быть следствием соединительно-тканного превращения отдельных гломерул. Что касается гломеруло-нефритов, то будучи редким заболеванием в раннем детском возрасте, он у более старших детей имеет чаще всего скарлатинозную этиологию с относительно благоприятным течением. Однако и при исходе в выздоровление наблюдается гибель отдельных гломерул и дальнейшие последствия будут зависеть от степени выраженности этого процесса.

Из Госуд. инст. для усов. врачей им. В. И. Ленина (директор проф. Р. А. Лурия) и из Центр. маляр. станции в Казани (завед. прив.-доц. О. А. Герман).

Попытки внутрикожного лечения малярии.

Прив.-доц. О. А. Герман и д-р В. Н. Коробкина.

До сих пор считается открытым вопрос, действует ли хинин непосредственно паразитоцидно на малярийные плазмодии или только активирует образование естественных антител. По *Wagner*'у при введении интравенозно 0,5 хинина таковой в крови циркулирует не в разведении 1:2500, как можно было бы предположить, считая количество крови у взрослого человека 5 литров, а максимум в разведении 1:50.000. Если ввести *per os* 20 гр., то по данным того же автора концентрация хинина в крови будет только 1:73.000, а между тем *Mühlens* и *Kirschbaum* на эксперименте могли убедиться, что *in vitro* хинин в разведении 1:5000 не убил *Pl. vivax* в течение 2-х часов. В последнее время много авторитетных исследователей склонно считать, что действие хинина при таких больших разведениях не может быть непосредственно паразитоцидным (*Ziemann*, *Mühlens*, *Morgenroth*, *Plehn*, *Ross* и др.) и что он действует, вероятно, как и вещества при протеинотерапии, вызывая усиление образования антител.

Если это так, то, с одной стороны, легко себе представить, что слишком большие дозы хинина могут, как указывают *Mc. Carrison* и *Cornwall*, *Mühlens* и др., парализовать развитие иммунных тел. С другой стороны, можно допустить, что лечебный эффект возможен и после применения очень малых доз, лишь бы они вызывали при введении достаточную реакцию.

При лечении малярии хинин, как известно, применяется *per os*, интравенозно, интрамускулярно и подкожно. Попытки применять его подкожно не дали положительных результатов.

Внутрикожно вводить хинин, насколько нам известно, до нас еще никто не пробовал. Против такого метода как будто бы говорит невозможность введения сколько-нибудь значительного количества лекарства.

Однако, если считать, что хинин не действует паразитоцидно, то дело не в количестве его, а в том, какую он реакцию производит при том или другом способе введения. Внутривенные инъекции как раз отличаются тем, что вызывают сильные реакции даже тогда, когда дозы чрезвычайно малы или когда вводятся более или менее индифферентные вещества. Так, по Vollmer'y, введение физиологического раствора 3 раза в день интракутанно по 0,1 к. с. вызывает заметное уменьшение выделения кислоты в моче. Такое же действие вызывают внутривенные инъекции приблизительно $\frac{1}{7}$ п раствора едкого натрия и изотонических растворов калия, тогда как приблизительно $\frac{1}{7}$ п раствора соляной кислоты и изотонические растворы кальция остаются без влияния или даже, наоборот, вызывают усиление кислотности в моче из-за раздражающего действия на *p. vagus* гидроксильных ионов и ионов калия, с одной стороны, и водородных ионов и ионов кальция на *p. sympathicus*, с другой. По E. Müller'y интракутанное введение аолана вызывает лейкопению. R. Müller заметил, что при параэнтеральном введении внутривенно молока или даже только физиологического раствора вдали от большого очага прекращается боль при бубонах, эпидидимите, артрите и т. д.

Уже заранее, поэтому, можно было надеяться на то, что внутривенное введение хинина, даже в очень незначительных дозах, может оказать на организм значительное действие. Так как при внутривенных инъекциях вводить сразу в одно место более 0,2 к. с. жидкости неудобно, необходимо было бы для введения более или менее значительного количества хинина впрыскивать очень концентрированные растворы. При подкожных или внутримышечных инъекциях хинина, как известно, получаются иногда абсцессы или некрозы. Ziemann, который ввел метод внутримышечный, объясняет эти осложнения тем, что обыкновенно применяются очень концентрированные растворы, тогда как он предлагал впрыскивать интрамукулярно 5—10% раствор хинина.

При внутривенных своих инъекциях хинина мы, поэтому, сначала остановились на введении 10% хинопирина. Для усиления действия хинина мы прибавили к раствору еще адреналин, а для обезболивания новокаин. Действие этой смеси, а также 5%, 2½%, 1%, ¾%, ½%, ¼%, и ⅓% раствора хинина мы сначала испробовали на морских свинках, у которых при внутривенных инъекциях ½—10% растворов получались инфильтраты и даже некрозы. Повышения температуры после инъекции мы у них не наблюдали. Инфильтраты и некрозы мы получили также у 2-х больных, когда ежедневно стали им вводить по 0,2 к. с. этой 10% смеси. Все инъекции, как этим больным, так и другим, мы делали в верхнюю треть внутренней стороны предплечья по 0,2 к. с., каждый раз все в новые места, отстоящие от прежних на 2—3 сантиметра. Считая, что адреналин, имеющий свойство быстро разлагаться в растворах, усиливает эти осложнения, мы перестали его применять, затем отменили также новокаин, так как и без него инъекции были сравнительно мало болезненны, но так как и после этого получались более или менее постоянно некрозы, то на одном из этих же больных и на остальных мы стали применять менее концентрированные растворы хинопирина, а именно 5%, затем 2½%, 1% и ⅓%. Эти растворы хинопирина, вплоть до 1%, давали и у людей инфильтраты приблизи-

тельно в 1—2 см. в диаметре, которые вскоре исчезали и заканчивались пигментацией. Некрозы при этом стали появляться гораздо реже. Затем мы перешли на растворы chin. bismuriat. $\frac{1}{10}$ ‰, $\frac{1}{4}$ ‰ и $\frac{1}{2}$ ‰, которые в таких концентрациях уже не давали никаких осложнений, так что в конце концов мы остановили свой выбор на $\frac{1}{2}$ ‰ растворе. Курс лечения нами индивидуализируется в зависимости от самочувствия больных. В общем делалось сначала 12 инъекций по 0,2 к. с. ежедневно по 1 разу (за исключением праздничных дней), а потом в течение 6—8 недель в неделю делаются по 3 укола, за которыми всегда следуют 4 дня отдыха.

Теперь перейдем к лечебному действию этих инъекций. Начали мы свои опыты лечения малярии зимой, когда не было свежих случаев малярии, так что пришлось сначала испытать действие хинина при внутрикожном введении на маляриках-хрониках, с увеличенной селезенкой, отчасти и с увеличенной печенью, с головными болями, бессонницей и др. жалобами, но без плазмодиев в крови. Всего таких хроников маляриков мы лечили 24 чел. Многие из них болели годами и долго безрезультатно или с переменным успехом лечились раньше другими способами. Из 24 чел. селезенка у 16 до начала инъекций была увеличена на 1 палец, у 6 на 2 и у 2-х на 3 пальца. У 11 еще была увеличена и печень. Других медикаментов мы больным при внутрикожном лечении не давали, но некоторым из хроников, которые очень страдали от головной боли, мы изредка давали для успокоения в очень малых дозах пирамидон, фенацетин и coff. patr. benz., а при упорной бессоннице несколько раз веронал. 2—3 больным с резким малокровием назначался еще мышьяк. В общем мы можем сказать, что все больные получили быстро улучшение от внутрикожных инъекций хинопирина или chin. bismuriat. Самочувствие у всех улучшилось в среднем через 6 дней, селезенка и печень сократились в среднем после 11 уколов и только у 6, продолжающих еще лечиться, селезенка еще не сократилась после 12 инъекций. При этом даже $\frac{1}{10}$ ‰ раствора chin. bismuriat. несомненно оказывал хорошее действие, но как будто бы слабее, чем более сильные растворы. Некоторые из больных, получив облегчение, прекратили лечение самовольно, а большинство отпущено как поправившиеся, но находятся все же под наблюдением.

Для сравнения действия внутрикожного лечения в хронических случаях малярии с другими методами, мы без всякого выбора разработали 120 историй болезней больных хроников, лечившихся тогда же у нас обычными методами: хинин per os, внутримышечно, метиленовая синька и др. У 90 из них селезенка была увеличена на 1 палец, у 20 на 2 пальца, у 1 на 3 пальца, у 2 на 5 п. и у 1 до пупка. У 6 селезенка не была увеличена, но была увеличена печень. Печень была увеличена еще у 48 других больных этой группы. Самочувствие улучшилось у 102 в среднем через 17 дней (от 3-х дней до 3 мес.) и не улучшилось у остальных в среднем через 24 дня (от 2-х недель до 1 мес.). У 88 из этих больных селезенка вполне сократилась, причем в среднем для этого потребовалось 33 дня (от 7 дней до 4-х мес.). У 26 остальных селезенка не сократилась еще в среднем через 50 дней (лечились от 21 дня до 4-х мес.). Что касается увеличенной печени, то у 36 она сократилась в среднем через 42 дня, а у остальных 18 она еще прощупывалась в среднем через 34 дня.

Таким образом становится очевидным, что в сравнении с внутривенным лечением выздоровление хроников при обычных методах шло гораздо медленнее и неудач при этом было несравненно больше.

Так как лучше всего можно наблюдать за действием того или другого метода лечения малярии при систематических исследованиях крови на плазмодии, то, когда стали появляться случаи с лихорадочными приступами и с плазмодиями в крови, мы применили внутривенное лечение к таким больным. За отсутствием у нас стационара мы, к сожалению, в этом отношении были поставлены в очень неблагоприятные условия, так как были лишены возможности предоставить таким больным самое необходимое, а именно покой. Больным, независимо от приступов, приходилось ежедневно являться к нам на амбулаторный прием, так что, откровенно говоря, мы боялись, что внутривенное лечение острых случаев, по независящим от нас обстоятельствам, даст совершенно отрицательный результат. Однако, уже первые шаги в этом направлении нам показали, что даже при амбулаторном лечении острых случаев ничтожные количества хинина при внутривенных инъекциях оказывают обыкновенно заметное действие на плазмодии. В некоторых случаях результаты при этом были очень хороши.

Так, у больной М. с *Pl. vivax* в крови, с увеличенной на 2 пальца селезенкой, с очень резко выраженным *herpes labial.* и ежедневными приступами лихорадки, все явления, кроме увеличения селезенки, прошли после 1-ой внутривенной инъекции 1% раствора хинопиррина. Плазмодии после этого уже не наблюдались. После 6 инъекций не прощупывалась более и селезенка. Больная эта закончила 6-недельный курс, чувствует себя очень хорошо, но будет и в дальнейшем находиться под нашим наблюдением.

Также в случае З. с *Pl. vivax* в крови, с селезенкой в 2 пальца и с ежедневными приступами лихорадки мы уже не обнаруживали плазмодиев после 1-ой инъекции 1% хинопиррина. После 8 инъекций селезенка уже не прощупывалась, но больная все еще жаловалась на головную боль и слабость. После 14 инъекций она самостоятельно прекратила лечение, но через месяц опять явилась с жалобами на рецидив. В крови опять были найдены *Pl. viv.*, селезенка снова оказалась увеличенной на 2 пальца. После 9 инъекций уже только 1/10% *chin. bismur.* исчезли опять плазмодии из крови. Самочувствие у нее опять было хорошее, но селезенка еще была увеличена на 2 пальца. К сожалению, больная, чувствуя себя здоровой, снова самостоятельно прекратила лечение.

На необходимость длительного систематического лечения кроме предыдущего случая указывает еще следующий. Больная Б. лечилась неаккуратно. Когда она впервые явилась, у нее были найдены *Pl. vivax*, селезенка и печень были увеличены, лихорадка была через день. После 3-х инъекций 1% хинопиррина уже прекратились приступы и самочувствие было хорошее. Через следующие 4 инъекции, причем вводился уже только 1/10% *chin. bismur.*, *Pl. vivax* были уже единичными в капле, а в 100 полях зрения мазка ничего не было найдено, тогда как в день начала уколов их было в мазке 14 в 100 полях зрения. Больная самостоятельно прекратила лечение и пришла через неделю с новым приступом (9 колец в 100 полях зрения мазка), но селезенка и печень все же уже больше не прощупывались. Вследствие кормления ребенка она не могла приходить на уколы, а потому переведена на лечение *per os*, но после первого повторного посещения снова самостоятельно прекратила лечение.

Интересны наблюдения у больной С., у которой в день начала инъекций (7/V) были в крови найдены *Plasm. vivax* плюс *Pl. malar.*, была лихорадка и увеличенная на 1 палец селезенка. Через 4 инъекции 1/10% *chin. bismur.* она чувствовала себя уже хорошо, приступов уже не было. Через следующие 3 инъекции селезенка настолько сократилась, что едва была уловима. *Pl. vivax*, которых до начала лечения было больше, чем *Pl. mal.*, уже не оказалось в крови, но *Pl. malar.* еще остались. Известно, что последние при обычных методах лечения также гораздо позже исчезают из периферической крови, чем *Plasm. vivax* (Ziemann, Mühlens). После 16 инъекций больная, по ее желанию, была переведена на лечение *per os*.

К сожалению, не во всех случаях внутривенные инъекции давали хорошие результаты. Так, в 2-х тяжелых случаях (1 с Pl. vivax и 1 с Pl. malar.) самочувствие, правда, быстро улучшилось, приступы значительно ослабели, плазмодии в крови сначала резко уменьшились в числе, но после 9 инъекций Pl. vivax опять немного увеличились и после 11 инъекций шизонты у обоих больных еще не исчезли из крови, хотя были в небольшом количестве, вследствие чего мы принуждены были перейти на внутримышечные инъекции 30% chin. bismur. по 2 к. с., причем при M. tertianaе плазмодии исчезли вслед затем после 5 инъекций, а селезенка с 2 пальцев сократилась до 1 пальца (больная, почувствовав себя хорошо, самовольно прекратила лечение), а при M. quartanaе плазмодии исчезли после 8 внутримышечных инъекций, тогда же селезенка и печень более не прощупывались.

Мы могли убедиться что при внутривенном введении не только 1%, но даже 1/10% раствор хинина оказывает заметное действие на плазмодиев трехдневной и отчасти четырехдневной формы, при чем 1/10% как будто бы действует слабее 1% раствора.

В тех нескольких острых случаях, когда по тем или другим причинам после внутривенных инъекций мы переходили к обычным методам, последние оказывали очень быстро свое действие, так что внутривенное лечение, очевидно, не вызывает образования хининоупорных форм малярии.

В виду того, что обычные способы лечения при острых случаях, повидному, дают гораздо лучшие результаты, чем внутривенные инъекции хинина, последние пока что можно рекомендовать только для хронических больных. Конечно, и при этом нужна будет еще значительная проверка, причем за лечеными таким методом понятно придется наблюдать продолжительное время. В наших случаях после прекращения лечения в лучшем случае пока прошло только 3—4 месяца.

Возможно, что внутривенные инъекции еще окажутся полезными для лиц с резко выраженной идиосинক্রазией. Так, больная, у которой 0,3 гр. хинина внутримышечно вызывали резкие осложнения, хорошо теперь переносит наши внутривенные инъекции. Хорошие результаты мы надеемся получить также при комбинированных методах лечения, в особенности вслед за кратковременными обычными методами. Мы имеем в виду испытать поэтому внутривенные инъекции в свежих случаях малярии после предварительного прекращения приступов несколькими дачами хинина per os или другим путем. При положительных результатах это дало бы возможность не обременять организм большими количествами хинина, который, как известно, после продолжительных приемов нередко вызывает самые разнообразные и притом иногда тяжелые осложнения.

Литература. 1) Hecht A. Die Haut als Testobjekt. Wien, 1925.—2) McCarrison a. Cornwall, цит. по Mühlens'y.—3) Morgenroth J. Deut. m. W. 1918, № 36.—4) Mühlens P. Die Plasmodien. 1921.—5) Mühlens u. Kirschbaum. Arch. f. Sch. u. Tropenhyg. 1924, № 4.—6) Müller E. Münch. med. Woch. 1922, № 51.—7) Müller R. Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. 138.—8) Plehn A. Münch. med. Woch. 1919, №№ 6 и 7.—9) Ross R., цит. по Mühlens'y.—10) Vollmer, цит. по Hecht'y.—11) Wörner H., Mediz. Klin. 1919, №№ 24 и 25.—12) Ziemann H. Malaria und Schwarzwasserfieber. 1924.