

*Р. М. МАМИШ*

### **Хинолин № 31 в лечении малярии у детей**

Из детской клиники Казанского государственного института усовершенствования врачей имени В. И. Ленина (завед. заслуженный деятель науки проф. Е. М. Лепский)

В 1931 г. Центральный тропический институт впервые начал испытание противомаларийных препаратов хинолинового ряда, среди которых наибольшее распространение имеет плазмоцид. Плазмоцид содержит 30% хинолинового основания. За последние 8—9 лет относительно действия плазмоцида опубликовано много клинических наблюдений.

По литературным данным (Тареев, Краснов, Первушин, Рифман, Чекалин и др.) известно, что плазмоцид дает побочные действия, выражающиеся главным образом в эпигастралгии, головных болях, общей слабости, рвоте. Описываются случаи и более серьезных плазмоцидовых интоксикаций, которые характеризуются в основном изменениями со стороны центральной нервной системы.

С точки зрения возможности полного устранения тяжелых плазмоцидовых интоксикаций большой интерес представляет перспектива внедрения других хинолиновых препаратов, в частности хинолина № 31,

Хинолин № 31, синтезированный Магидсоном и Бобышевым в Химикофармацевтическом институте, представляет собой по химической структуре метиленбиссалициловую соль и занимает промежуточное положение между плазмохином и плазмоцидом. По химиотерапевтическому индексу хинолин № 31 близок к плазмоциду. Индекс хинолина № 31—25, плазмоцида—27, плазмохина—40. Содержание хинолинового основания в хинолине № 31 равно 29—30%.

Хинолин № 31 светло-желтый порошок, нерастворимый в воде.

Впервые испытание хинолина № 31 было проведено доктором Эпштейн Е. Г. на больных—маляриках в клиническом отделении Центрального тропического института: в 1933 году на 13 больных, в 1934 году—на 32 и в 1935—36 гг.—на 29. Всего на 74 больных, из которых детей было 9.

Больных с трехдневной малярией было всего 55, с четырехдневной—3, с тропической—15 и один с хронической малярией без плазмодиев в периферической крови. В 1933 г. хинолин № 31 взрослым больным применялся в дозе 0,04 пять раз в день, 3 дня подряд, с последующим четырехдневным перерывом.

Два—три таких трехдневных цикла больные получали в клинике, а затем 4—6 циклов амбулаторно. В 1934 г. доза хинолина № 31 была снижена до 0,03—четыре раза в день по той же схеме. Таким образом, суточная доза хинолина № 31 в 1933 г. была 0,2, в 1934 г.—0,15, а в 1935 г.—0,12 и в 1936 г.—0,09. Эпштейн в своих наблюдениях пришла к следующему выводу: при трехдневной малярии (55 больных) и четырехдневной малярии (3 больных) трехдневная дача хинолина № 31 купировала приступы во всех случаях в первые же дни лечения (100%), в среднем через 2,2 дня от начала лечения. Исчезновение плазмодиев отмечено в 98% при трехдневной малярии и во всех трех случаях

четырёхдневной, в среднем через 4,5 дня от начала лечения. При тропической малярии (всего 15 случаев) шизонтолитический эффект и купирующее приступ действие хинолина № 31 слабы, гаметоцидное действие выражено сильнее. Ввиду недостаточности количества случаев Эпштейн не пришла к окончательному выводу.

Что касается побочных действий, то зарегистрировано 4 случая нерезко выраженных болей в животе продолжительностью в 2—3 дня.

Тареев указывает, что хинолин № 31 применялся в дозе, одинаковой с плазмоцидом. По сообщениям Тареева хинолин № 31 был испытан на 186 больных. При трёхдневной малярии купирование приступов отмечается в 100% случаев. Шизонты из периферической крови исчезли в 98,1%, в среднем через 4,5 дня, а гаметоциты—через 3—5 дней. При четырёхдневной малярии получен также хороший результат. При тропической малярии был получен более слабый эффект, и у трех из 7 больных, спустя 3—5 дней после прекращения лихорадки, снова начались высокие подъемы температуры. Из 6 больных у 4 в периферической крови продолжали оставаться кольца. Гаметоциты исчезли у всех 11 больных между 4-м и 9-м днями от начала лечения.

Центральный тропический институт предоставил нашей клинике некоторое количество хинолина № 31 для испытания при малярии у детей.

Всего под наблюдением было 55 больных; из них 53 с трёхдневной малярией и 2 с тропической.

Время испытания охватывает период от марта по ноябрь 1938 года и от марта по август 1939 года. В 1938 г. хинолин № 31 был испытан на 29 больных, в 1939 г.—на 26 больных. Из 55 больных мальчиков было 34, девочек 21. Возраст: до 1 года—4, от 1 года до 3 лет—6, от 3 до 5 лет—10, от 5 до 10 лет—19, от 10 до 15 лет—17 чел.

Хинолин № 31 давался больным по инструкции Центрального тропического института в дозе, одинаковой с плазмоцидом, по следующей схеме:

В возрасте до 1 года—суточная доза 0,005, от 1 до 2 лет—суточная доза 0,01—0,015, от 2 до 4 лет—0,015—0,02, от 4 до 8 лет—0,02—0,03, от 8 до 12 лет—0,03—0,045, от 12 до 16 лет—0,045—0,06.

Во всех наших случаях хинолин № 31 применялся в комбинации с акрихином. Суточная доза акрихина: в возрасте до 1 года—0,05, от 1 до 4 лет—0,1, от 4 до 8 лет—0,15, от 9 до 15 лет—0,2 и свыше 15 лет—0,3.

Больные получали хинолин № 31 с акрихином 5 дней подряд, с последующим 10 дневным перерывом, затем два трёхдневных цикла с 10-дневным перерывом. Первые два цикла лечения больные обычно получали в клинике, последний цикл—по выписке из клиники амбулаторно. Купирование приступов имело место во всех наших случаях (100%).

Температура приходила к норме через 1—3 дня от начала лечения, в среднем через 2—3 дня.

У подавляющего большинства больных (40 ч.) с трёхдневной малярией последний приступ был перед самым началом лечения: за день до лечения у 8 больных, за 2—5 дней—у 3 больных и за 10 дней—у 1 больного.

Лечение полностью купировало приступы у 30 больных, у 18 больных после начала лечения отмечен один приступ и у 5 больных—2 приступа.

У всех больных с трехдневной малярией к началу лечения были найдены в периферической крови плазмодии малярии (шизонты). Исчезновение плазмодиев отмечено во всех наших случаях (100%). Время исчезновения паразитов видно из табл. 1.

Табл. 1

	Дни от начала лечения							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Число больных, у которых шизонты исчезли . . . . .	—	5	15	18	11	3	1	—

В среднем исчезновение шизонтов имело место через 3,9 дня от начала лечения.

Гаметоциты к началу лечения были отмечены у 9 больных. В одном случае они исчезли во 2-й день, в 3 случаях—на 3-й день, в 5 случаях на 4-й день.

Из 2 случаев тропической малярии после начала лечения в одном случае был 1 приступ, в другом—2 приступа. Температура пришла к норме через 2—5 дней от начала лечения. Гаметоциты исчезли у одного больного на 3-й день, а у другого—на 5-й день; кольца—на 3—4-й день от начала лечения.

Побочных явлений мы не наблюдали. Больные принимали хинолин № 31 и акрихин охотно, и переносили их хорошо, за исключением одной больной, у которой каждый прием хинолина № 31 и акрихина вызывал упорную рвоту. Остановимся подробнее на этом случае.

Больная Алевтина К., 13 лет, поступила в клинику 30/IV 39 г. Заболела накануне поступления в клинику сразу. Жалобы на высокую температуру, озноб, боли в животе и тошноту. Отмечает изменение цвета мочи—моча цвета „мясных помоев“. Объективно: температура 39°. Состояние тяжелое. Резкое беспокойство. В органах дыхания отклонений от нормы нет. Границы сердца нормальные, тоны глуховаты. Плотная селезенка выступает из-под реберного края на 2 см. Кровяное давление 120/65. Hb—63%, эритроцитов—4120000, цв. показ—0,7 и лейкоцитов—3000, РОЭ—44 мм. в 1 ч по Панченкову. В мазках крови обнаружены в большом количестве плазмодии трехдневной малярии—шизонты. Исследование мочи: моча желтого цвета, кислой реакции, следы белка, в осадке 4—5 эритроцитов, единичные лейкоциты и единичные зернистые цилиндры в каждом поле зрения.

Диагноз: малярия (tertiana), малярийный нефрит.

Назначение хинолина № 31 по 0,01 три раза в день и акрихин 0,1 два раза в день. После каждого приема хинолина № 31 и акрихинз отмечалась упорная рвота. Температура не снижалась, общее состояние оставалось тяжелым. Плазмодии из периферической крови не исчезали, изменения со стороны мочи держались. Хинолин № 31 и акрихин были отменены; перешли к внутримышечным инъекциям хинопирина. Состояние больной быстро улучшилось, температура спала до нормы, плазмодии исчезли, изменения со стороны мочи прошли. Больная выписалась в хорошем состоянии.

У всех наших больных мы отмечали увеличение селезенки. Селезенка выступала из-под реберного края в 5 случаях на 1 см, в 12 случаях—на 2 см, в 15 случаях—на 3 см, в 11 случаях на 4 см, в остальных случаях на 5-6 см. Сокращение размеров селезенки и печени отмечалось, как правило, во всех наших случаях после прекращения приступов.

Динамическое наблюдение за картиной крови обнаружило у всех наших больных увеличение Hb на 15—18%, а в отдельных случаях до 20%, отмечалось также соответственное увеличение количества

эритроцитов и лейкоцитов в большинстве случаев уже в первые 6—7 дней после начала лечения. До начала лечения у всех больных обнаружено резкое ускорение реакции оседания эритроцитов. Колебание от 25 до 70 мм в 1 час по Панченкову.

При повторном исследовании у тех же больных отмечалось, как правило, значительное замедление РОЭ уже через 5—6 дней после начала лечения (см. табл. 2).

Таблица 2

Средние цифры замедления оседания эритроцитов за шестидневку.

Число случаев	РОЭ (в мм за час)	Замедление РОЭ после 6-дневного лечения (в мм за час).
5	25—30	7
18	31—50	16
26	51—70	22
1	78	35

Больные выписывались из клиники в хорошем состоянии, с нормальной температурой и с прибавкой веса в среднем на 1½—2 кг. Для иллюстрации приводим два примера: выписки из историй болезни одного ребенка грудного возраста и другого—старшего.

1. Больной Юрий П., 5 месяцев, поступил в клинику с диагнозом малярии, не поддающейся амбулаторному лечению. Болен в течение 3 месяцев. Рожден за 2 месяца до срока с весом 1,7 кг. Кормится грудью. Объективно—вес тела 3,8 кг. Резкая бледность кожи и слизистых. В легких выслушиваются рассеянные сухие хрипы. Селезенка плотная до уровня пупка. Температура 38,5°. Исследование крови: Нб—35%, эритроцитов—2 360 000, цв. показ.—0,7, анизоцитоз, пойкилоцитоз; лейкоцитов—7 300; из них лимфоцитов 77%, моноцитов—9%, эозинофилов—1,5%, сегментоядерных—9,5%, палочкоядерных—3%, РОЭ—70 мм в 1 ч. по Панченкову. В мазках крови найдены в большом количестве плазмодии малярии—шизонты и гаметы. Даны: хинолин № 31 по 0,001 и акрихин по 0,01 три раза в день в течение 5 дней. На 4-й день исчезли гаметы, на 5-й день—шизонты. Температура спала до нормы. На 5-й день резко сократилась селезенка. Через 5 дней лечения отмечается снижение РОЭ на 20 мм за 1 час и увеличение Нб на 80%. Затем проведены еще два цикла дачи хинолина № 31 и акрихина по 3 дня с перерывами по 10 дней. В результате проведенного лечения наступило значительное улучшение общего состояния. Больной выписан из клиники в удовлетворительном состоянии с прибавкой веса на 1 кг.

Исследование крови при выписке из клиники дало следующие результаты: Нб—55%, эритроцитов—3 890 000, лейкоцитов—11 000, РОЭ—30 мм в 1 ч. Больной находится под наблюдением больше года. Рецидива не было.

2. Больной Ракип Б., 12 лет, поступил в клинику 3/III 38 г. Болеет полтора месяца, отмечает озноб и жар через день; лечился амбулаторно от малярии хинином и акрихином, но неаккуратно и улучшения не было. Объективно: резкая бледность кожи с желтоватым оттенком. Легкие и сердце без отклонений от нормы. Печень выступает из-под реберного края на 2 см; селезенка—на 3 см, плотная. Исследование крови: Нб—32%, эритроциты—1780000, цв. показ.—0,9. Картина красной крови: анизоцитоз, пойкилоцитоз, полихромазия, нормобласты. Лейкоцитов 2730; из них лимфоцитов 40%, моноцитов—5%, эозинофилов 2,5%, сегментоядерных 50%, палочкоядерных 2,5%, РОЭ—39 мм в 1 ч. по Панченкову. В мазках крови найдены плазмодии трехдневной малярии, шизонты и гаметоциты почти в каждом поле зрения. Назначено: хинолин № 31 по 0,015 три раза в день и акрихин 0,1 три раза в день в течение 5 дней. На 3-й день приема хинолина № 31 с акрихином приступы малярии купировались; температура все время оставалась в пределах нормы. Гаметоциты в периферической крови исчезли на 3-й день, шизонты на 4-й день после начала лечения. Повторное исследование крови после 5-дневного приема хинолина № 31 и акрихина дало следующее: Нб—50%, эритроцитов 2780000, лейкоцитов—3970, РОЭ—15 мм в 1 час.

После 10-дневного перерыва больной получал вновь хинолин № 31 и акрихин в тех же дозах в течение 3 дней, был выписан из клиники в хорошем состоянии с прибавкой веса на 2 кг. Исследование крови при выписке из клиники дало следующие результаты: Hb—61%, эритроцитов—3551000, лейкоцитов—5000, РОЭ—10 мм в 1 час.

Последний цикл лечения в течение 3 дней больной получил амбулаторно под наблюдением нашей клиники. Больной оставался под наблюдением в течение полутора лет. Рецидива малярии не было.

Эпштейн из 17 больных, леченных плазмоцидом с прибавлением небольших доз хинина, в 8 случаях имела рецидив (47%). Она же указывает, что учет отдаленных результатов лечения маляриков различными средствами: хинином, препаратами № 14 и плазмоцидом, препаратами № 5 и 15 выявил наличие рецидивов в 38%, Николаев при учете отдаленных результатов лечения детей плазмоцидом с прибавлением небольших доз хинина наблюдал рецидив у 10 больных из 30, а при лечении акрихином у 21 из 50. Елигулашвили при комбинированном лечении плазмоцидом с хинином отмечает 30% рецидивов, при сочетании плазмоцида с акрихином 28,5% рецидивов.

По указанию Тареева при лечении малярии одним плазмоцидом рецидивы наблюдались не менее чем у 12—30% больных уже в ближайшие после лечения месяцы; акрихин, надежно купируя приступы, также дает значительный процент рецидивов. Сарикян отмечает, что лечение как акрихином, так и акрихином с плазмоцидом у детей до 15 лет дает меньший процент рецидивов, чем у взрослых.

По данным Эпштейн из 55 больных с трехдневной малярией при применении хинолина № 31 во время лечения зарегистрированы рецидивы у 5 больных (9%). У наших 53 больных с трехдневной малярией во время лечения не было ни одного случая рецидива.

Для учета отдаленных результатов лечения все наши больные были вызваны в клинику. Из 53 больных явилось 27. Срок наблюдения по выписке из клиники у 16 больных свыше полутора лет, у 11—8-9 месяцев. Из явившихся 27 больных с трехдневной малярией рецидивы отмечаются у 6 больных (22,2%). Из них 4 мальчика и 2 девочки. Возраст больных от 7 до 12 лет. В 2 случаях рецидив был через 2 месяца (в марте), у 2 других—через 4 месяца (в апреле), у 2—через 8-9 месяцев (в конце августа и в начале сентября). В последних 2 случаях, где рецидивы отмечены в конце лета и в начале осени, не исключена возможность реинфекции. Что касается двух больных с тропической малярией, то один из них находится под наблюдением свыше полутора лет, другой в течение 3 месяцев. Рецидивов не было.

Кроме вышеуказанных 55 больных, под нашим наблюдением находились еще 11 больных с трехдневной малярией, которые получали плазмоцид с акрихином. Плазмоцид давался в дозе одинаковой с хинолином № 31 по вышеприведенной схеме. Мальчиков 7, девочек 4. Возраст: от 1 года до 5 лет 5, от 5 до 10 лет—3 и от 10 до 15 лет—3 больных. Купирование приступов имело место во всех наших случаях (100%). После начала лечения не было приступов у 2 больных, 1 приступ был у 4, 2 приступа у 3 и 3 приступа у 1. Температура приходила к норме через 1—4 дня, в среднем через 2,5 дня от начала лечения.

У всех больных до лечения в периферической крови были найдены плазмодии—шизонты. У четырех из них, кроме шизонтов, имелись и гематоциты трехдневной малярии. Исчезновение плазмодиев отмечено во всех наших случаях. У одного больного шизонты исчезли на 3-й день, у 2—на 4-й день, у 3—на 5-й день, у 2—на 6-й и у 2—на 7-й день, в среднем через 4,1 дня от начала лечения.

Гаметоциты исчезли между 4-м и 6-м днем. В одном случае (у больного 1 г. 3 мес.) из-за упорной рвоты после дачи плазмоцида и акрихина пришлось отменить их и перейти к внутримышечным инъекциям хинопирина. В 2 случаях мы имели жалобы на головную боль и тошноту на 4—5-й день лечения, но эти жалобы не послужили препятствием для продолжения лечения.

Тареев, сравнивая результаты, полученные при комбинированном лечении хинолином № 31 с акрихином, с результатами при комбинированном лечении плазмоцидом с акрихином, проведенном при одинаковых условиях, приводит следующие данные: при лечении хинолином № 31 с акрихином у 56 больных с трехдневной малярией купирование приступов происходило в среднем через 3,2 дня, исчезновение паразитов в среднем через 4,1 дня от начала лечения. У 27 больных с тропической малярией купирование приступов в среднем через 3,1 дня, исчезновение паразитов в среднем через 4,1 дня от начала лечения.

При применении плазмоцида с акрихином у 54 больных с 3-дневной малярией купирование приступов происходило в среднем через 3,1 дня и исчезновение паразитов в среднем через 4,4 дня от начала лечения. У 6 больных с тропической малярией купирование приступов происходило в среднем через 3,5 дня и исчезновение паразитов — в среднем через 4 дня от начала лечения.

Побочное действие было зарегистрировано Тареевым при лечении хинолином № 31 с акрихином у 13 больных из 94 (13,8%), при лечении плазмоцидом с акрихином — из 78 случаев у 13 (15,4%). Помимо меньшей частоты неприятных симптомов при лечении автор указывает на их более легкий характер, позволявший не прекращать применения этого препарата.

По нашим наблюдениям у 53 детей с трехдневной малярией при лечении хинолином № 31 с акрихином купирование приступов происходило, как указано выше, в среднем через 2,3 дня и исчезновение паразитов в среднем через 3,9 дня от начала лечения. При лечении плазмоцидом с акрихином у 10 больных с трехдневной малярией купирование приступов — в среднем через 2,5 дня, исчезновение паразитов — в среднем через 4,1 дня от начала лечения.

## В ы в о д ы

1. В 53 случаях трехдневной малярии и в 2 случаях тропической комбинированное лечение хинолином № 31 с акрихином купировало приступы во всех случаях (100%), в среднем через 2—3 дня от начала лечения.

2. Исчезновение плазмодиев отмечается в 100% случаев, в среднем через 3,9 дня от начала лечения.

3. Хинолин № 31 по своему терапевтическому эффекту не уступает плазмоциду. В то же время по нашим данным хинолин № 31 не дает побочных явлений.

4. У 53 больных с трехдневной малярией и у 2 больных с тропической во время лечения не было ни одного случая рецидива.

5. При учете отдаленных результатов лечения при наблюдении от 8 месяцев до полутора лет из 27 случаев трехдневной малярии зарегистрировано 6 случаев рецидива (22,2%).

6. Хинолин № 31 в комбинации с акрихином может быть рекомендован для лечения малярии у детей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Тареев, Терапевт. архив, т. XV, вып. 4, 1937. — 2. Тареев, Медич. паразитология, т. IV, вып. 6, 1937. — 3. Эпштейн, Медич. паразитология, т. IV, вып. 1—2, 1935 — 4. Эпштейн, Медич. паразитология, т. V, вып. 6, 1936. — 5. Гервушин, Клин. медицина, № 6, т. XV, 1937. — 6. Мамиш, Казан. мед. журн., № 2—3, 1939. — 7. Рифман, Казан. мед. журн., № 5, 1937. — 8. Чекалин, Казан. мед. журн., № 7, 1939 — 9. Елигулашвили, Медич. паразитология, т. VII, вып. 6, 1938. — 10. Сарикян, Медич. паразитология, т. VII, вып. 1, 1938. — 11. Сарикян, Медич. паразитология, т. VII, вып. 4, 1938.

Поступила 11.III.1940.

## В. Я. ЦАРЕВА

### Лейкоцитарная картина при малярии

Из кафедры инфекционных болезней (директор проф. А. Ф. Агафонов) Казанского гос. института усовершенствования врачей имени В. И. Ленина

Для клинических целей в исследовании лейкоцитарной картины (л. к.) важно учитывать, что „картина крови не является специфическим симптомом определенных заболеваний, а представляет собой проходящее патологическое изменение состояния равновесия системы крови“ (Шиллинг). Приступив к изучению л. к. при малярии (м.), мы имели в виду отметить в ней, помимо количественных колебаний, те морфологические изменения, которые дает м. в периоде острых приступов и которые с большой осторожностью могли быть перенесены на наиболее трудные в диагностическом отношении латентные формы м. С этой целью, мною по предложению проф. Н. К. Горяева было проведено гематологическое наблюдение над маляриками 11 инфекционной б-цы (1934—35 г.), и позднее (1938—39 г.) эти наблюдения были продолжены в клинике проф. А. Ф. Агафова.

Общее содержание лейкоцитов по литературным данным существенно колеблется при различных стадиях малярии. Если при хронической (затяжной) м. в основном наблюдается лейкопения (Шиллинг, Мясников), то данные о содержании лейкоцитов в периоде приступов не всегда совпадают, а порой даже и противоречивы. Так, в первой фазе приступа — ознобе — ряд авторов отмечает лейкоцитоз (Шиллинг, Любомирский, Бинди.)

Кельш отмечал повышенное содержание лейкоцитов лишь в 10% случаев; Рагоза также нашел нарастание количества лейкоцитов в периоде озноба. В апирексии лейкоцитоз еще выражен (Кельш), напротив Шиллинг, Рагоза — лейкоцитоза не отмечают. По Фрейфельд, в свежих случаях количество лейкоцитов нормально или выше нормы; затем наступает лейкопения; наблюдается нефтрофилез со сдвигом влево до миелоцитов, лимфопения, моноцитоз, эозинофилия, наличие клеток Тюрка.

Исследованиями Клинебергерга установлено два типа л. к. во время приступа: в одних случаях (тип А) наблюдается лейкоцитоз, который сменяется в периоде апирексии лейкопенией; в других случаях (тип В) наблюдается обратная картина: на высоте приступа — лейкопения, в периоде апирексии — нарастание лейкоцитов. Позднее, Маль (1930) подтвердил это положение. Нет единства мнений и в отношении л. к. „Изменчивость лейкоцитарной формулы представляет наиболее характерную гематологическую особенность активной малярии“ (Гольдман). В то время как Шиллинг, Нэгели, Рагоза утверждают, что в периоде озноба и жара имеет место нейтрофилия