

Обзоры и рецензии

С. Ф. НЕМШИЛОВ

Об этиологии скарлатины

Из кафедры микробиологии Казанского государственного медицинского института
(зав. кафедрой проф. Р. Р. Гельтцер)

Этиология скарлатины является одним из самых сложных и запутанных вопросов. Дело усугубляется значительным количеством различных микробов возбудителей, описываемых многочисленными исследователями. Так, Маллори первый указал на протозойную этиологию скарлатины. Этот автор наблюдал в 1904 году своеобразные тельца в срезах кожи скарлатинозных больных, при чем способность этих телец изменять свою форму наводила на мысль о циклическом развитии этого организма. Эти находки были подтверждены Дювалем и Фильдом (1905). Провачек (1908) отнес скарлатинозного возбудителя к *chlamidozoa*. Гамалея (1908) возбудителем скарлатины считал высоко дифференцированного паразита, находящегося в коже, зеве и внутренних органах больных скарлатиной. Зигель (1905) обнаружил в кожных чешуйках скарлатинозных больных и у кроликов, зараженных скарлатинозным материалом, подвижные двуядерные организмы. Далее, Бернгардт в 1911 г. описал включения, подобные *chlamidozoa* в мезентериальных железах и в почках скарлатинозных больных. Подобные находки, тельца - включения, были описаны Гефером и Кантакузенем в 1911 г. Дёле в 1912 г. сообщил о тельцах - включениях, обнаруженных им в лейкоцитах, при чем эти тельца наблюдались в первые дни заболевания скарлатиной. Затем Николь и Виллиамс в 1912 г. подтвердили данные Дёле, признав наличие этих включений в лейкоцитах ценным признаком для распознавания скарлатины. Амед же обнаруживал такие включения в лейкоцитах не только при скарлатине, но и при других заболеваниях. Амато представил в 1923 году результаты многолетних опытов по изучению этиологии скарлатины, в которых он описывает тельца-включения и *granula* в цитоплазме полинуклеарных лейкоцитов, при чем доказывает, что эти включения не тождественны с тельцами Дёле. Пашен находил в соскобе с миндалин у скарлатинозных больных мельчайшие тельца, похожие на *stonyloplasma*.

Класс культивировал более чем в 300 случаях скарлатины *„Micrococcus“*, который он назвал *„Diplococcus scarlatinae“* и который вызывал у свиньи симптомы скарлатины. Итальянская школа, исходя из опытов Ди Кристина (1916—25), считает возбудителем скарлатины открытый Ди Кристина в 1921 году микроорганизм — маленький (0,2—0,4) круглый или яйцевидный грамположительный кокк, при помощи которого Ди Кристина, согласно его данным, вызвал экспериментальную скарлатину у кроликов и морских свинок. Однако эта теория за пределами Италии не нашла себе сторонников. Бюржерс и Бахманн в 1924 г., а позднее и другие исследователи нашли этот микроорганизм и при других инфекциях, культивируя его *in vitro*.

Бушманн (1927) полагает, что микроорганизм, выделенный Ди Кристина-Карониа, и гемолитический стрептококк являются, повидимому, различными стадиями развития одного и того же паразита.

Златогоров и его сотрудники (1925 — 27) приходят к выводам, что фильтрующийся вирус скарлатины дает в культуре видимые формы, „диплогранулы“, которые не являются производными стрептококков, а представляют собой автономные организмы *sui generis*. Далее, эти авторы при критическом обзоре опытов по вызыванию скарлатины у обезьян отмечали незакономерность получаемых результатов, что их привело к выводу об ассоциации стрептококков с неизвестным фильтрующимся вирусом скарлатины. В первые дни заболевания скарлатиной Абрамов находил у больных образования, имеющие форму спирохет, и считал их возбудителем скарлатины. Прочные работы Ревелли (1935) не подтвердили данных Абрамова.

Американское учение об этиологии скарлатины придает исключительно специфическое значение *Streptococcus haemolyticus*. Эта стрептококковая теория этиологии скарлатины берет свое начало с 1884 г., когда впервые Леффлер и Крук обнаружили стрептококка в крови и в органах трупов лиц, погибших от скарлатины.

Клейн (1899) обнаруживал стрептококки у скарлатинозных больных, а также в изъяснениях вымени коров, молоко которых вызывало эпидемии скарлатины. В 1902 году появились работы Багинского и Зоммерфельда, которые приписывали специфическую роль в этиологии скарлатины стрептококкам, выделенным ими в 182 случаях. С этого периода начались многочисленные исследования о роли и значении стрептококка при скарлатине, при чем результаты получались самые разноречивые. Так, Мозер и Пирке

(1902) пришли к выводу, что найденный при скарлатине стрептококк отличается от стрептококков, обнаруживаемых при роже, флегмонах и послеродовом сепсисе.

Изолировать из крови стрептококк удалось Шлейсснеру (1909—13), Мейеру (1908), Гектоэну (1903), которые придали им значение вторичной инфекции. Изаболинский и Юденич (1931) обнаруживали в зеве скарлатинозных больных в первую неделю болезни в 89,7% случаев гемолитических стрептококков, у выздоравливающих в 50% случаев, а у здоровых детей лишь в 26% случаев. Некоторые исследователи находили в крови скарлатинозных больных специфические антитела: агглютинины, преципитины и комплементсвязывающие вещества, не обнаруживаемые при других стрептококковых заболеваниях. С другой стороны, Вивер, (104) пришел к выводам, что появляющиеся при скарлатине агглютинины не специфичны.

Геррольд и Тенниклифф (1924), наоборот, придают большое значение реакции агглютинации при скарлатине. Зелинский показал, что большинство стрептококков агглютинируется нормальной человеческой сывороткой.

Опыты применения р. преципитации, с целью дифференцировки стрептококков, были поставлены Гейбнером (1909), Бэрнесом (1919) и другими. Что касается опытов, имеющих цель обнаружить в крови скарлатинозных больных специфические комплементсвязывающие антитела, то одни авторы, как, напр., Ливирато (1909), получали положительную реакцию, применяя в качестве антигена скарлатинозные стрептококки. При применении же рожистого стрептококка и стафилококка получались отрицательные результаты. Безредка и Донтэ (1904), а также Зоммерфельд (1909) не подтвердили данных Ливирато, а Кольмер (1912) только в 12% случаев наблюдал положительные результаты связывания комплемента. Мисбах (1933) в своих опытах со связыванием комплемента показал, что никакой специфичности этой реакции при скарлатине нет.

Все эти опыты, обнаруживающие в крови больных скарлатиной специфические антитела, доказывают, что стрептококки могут вызвать образование иммунитета, но это не является еще достаточным доказательством, что возбудителем скарлатины являются стрептококки. Касаясь развития учения о стрептококковой этиологии скарлатины, нужно остановиться на описанном в 1918 году Шульц и Чарльтоном феномене угасания сыпи, для объяснения которого были предложены различные теории. Первый, подтвердивший этот феномен, был Пашен (1919), а также Блэйк, Трэк и Лэнч (1924), которые отметили, что феномен угасания сыпи можно получить только при скарлатине. Заслугой Мэйра (1923) является применение феномена Шульц—Чарльтона для исследования способности гашения у нормальных сывороток. По его мнению, скарлатинозная сыпь есть выражение токсического действия стрептококка, а сыворотки, обладающие способностью гасить эту сыпь, содержат специфический антитоксин, нейтрализующий токсин в клетках капилляров. Чиука и Грациунеску (1926) путем иммунизации лошади нескарлатинозными стрептококками получили сыворотку, хотя и лишенную лечебных свойств при скарлатине, но дававшую также феномен угасания сыпи, как и специфические сыворотки других авторов.

С целью доказать этиологическую роль стрептококка, ряд авторов (Доше, Шерманн и др.) пытался вызвать у животных экспериментальную скарлатину. Одновременно были проведены многочисленные опыты на людях. Работы Диков, чрезвычайно важные для изучения этиологии скарлатины, после неудачных попыток вначале (1921), доказали возможность получения экспериментальной скарлатины (1924).

Необходимо, однако, отметить, что ряд русских авторов (Габричевский, Златогоров, Савченко и др.) еще в 1905—07 гг. указали на токсичность фильтратов скарлатинозных стрептококков. Дики, иммунизируя лошадей скарлатинозным токсином, получили антитоксическую лечебную сыворотку, открыв этим новые пути для обоснования стрептококковой этиологии скарлатины.

Опыты Диков с внутрикожным введением скарлатинозного токсина вскоре были подтверждены рядом исследователей, и реакция Диков стала считаться надежным методом испытания восприимчивости к скарлатине.

Опыты Дюваля и Гиббарда (1926), проведенные на кроликах, привели к выводам, что токсичность фильтратов культуры стрептококка обусловлена не только экзотоксином, но и эндотоксином, образующимся при аутолизе стрептококков. Многочисленные исследования ценности реакции Диков оказались разноречивы.

Суммируя данные об этиологии скарлатины, Борманн (1936) приходит к выводу, что гемолитические стрептококки, выделенные при скарлатине, как это доказано большинством исследователей, характеризуются способностью образовывать токсин, действием которого могут быть объяснены все клинические проявления скарлатины.

Благодаря специфическим токсическим свойствам, скарлатинозный стрептококк может быть отделен от других гемолитических стрептококков, так как отличается способностью вырабатывать значительно большие количества токсина. Слатинеано, Бальтеану, Константианеску и Франке (1937) описывают опыты заражения кроликов (аль-

биносов), м. свинок и человека скарлатинозным материалом, полученным от 15 больных скарлатиной, путем инъекции (подкожно и внутримышечно, а у животных—внутрибрюшинно и интратестикалярно); заражения скарлатиной при этом не было получено, на основании чего они приходят к выводу, что в крови больных скарлатиной нет вируса и что он не проходит сквозь фильтры Зейда. Авторы считают возбудителем скарлатины гемолитический стрептококк.

Бессау (1939) сообщает, что специфической стрептококковой инфекцией является скарлатина и что нет никаких оснований предполагать в качестве первичного возбудителя при возникновении скарлатины ультрафильтрующийся вирус. Эпидемиологические данные говорят в пользу чисто бактериального, а не вирусного заболевания. Доказательством чисто стрептококковой этиологии скарлатины автор считает факт существования раневой скарлатины и многочисленные эксперименты на человеке.

На основании приведенных литературных данных по вопросу об этиологической роли гемолитического стрептококка при скарлатине, можно прийти к выводу, что имеющиеся материалы по этому вопросу все еще недостаточны и довольно разноречивы. Указания об успешных заражениях скарлатинозным стрептококком,—это единичные удачи на фоне ряда неудач.

Успешные заражения были проведены обычно свежими генерациями скарлатинозного стрептококка, взятого от больных скарлатиной. Такое положение допускает возможность наличия фильтрующегося вируса скарлатины, могущего вызвать положительный результат опыта. Так, Златогоров, Кудрявцева и Палант приходят к выводу, что стрептококки, находящиеся нормально в организме человека, в соприкосновении с фильтрующимся вирусом скарлатины приобретают специфические свойства микроба скарлатины. Попытки же заразить поздними генерациями стрептококка, как известно, не дали положительных результатов.

Исследования природы токсинов, полученных от гемолитических стрептококков различного происхождения, также показали, что некоторые гемолитические стрептококки не всегда вырабатывают тождественный экзотоксин, что не дает основания судить о строго специфическом токсине скарлатины. И, наконец, такие стрептококки, как рожистый, септический и др., обладают в некоторых случаях способностью вырабатывать токсин, не отличный от специфического токсина скарлатинозного стрептококка.

Что касается частых находок гемолитического стрептококка в зеве скарлатинозных больных, то, с одной стороны, многие авторы этого факта не подтверждают, а с другой стороны, в литературе имеются указания (Броун и Сталлизон), что в виду высокого числа носителей гемолитических стрептококков обнаружение этих микробов в зеве скарлатинозных больных не есть прямое доказательство их этиологической роли при скарлатине. За последние годы опубликованы работы, намечающие пути изучения этиологической роли стрептококка при скарлатине, учитывающие чрезвычайно развитую в группе стрептококков способность к вариации и мутации. К таким новейшим данным, проливающим свет на вопросы изменчивости стрептококков, относятся работы Цинобер, Эрес и др. (1936).

Другие авторы пытаются доказать фильтруемость скарлатинозного возбудителя. В 1911 году Кантакузен, Бернгардт, Ландштейнер, Левадити и Прачек сообщили об удавшемся переносе скарлатины на обезьян. Бернгардт приходит к выводу, что возбудитель скарлатины принадлежит к группе фильтрующихся вирусов.

В 1912 году Ландштейнер, Левадити и Донулеско, получив отрицательные результаты при заражении животных гемолитическим стрептококком, наблюдали скарлатину у орангутанга, зараженного скарлатинозным фильтратом. Клименко (1913) пришел к отрицательным выводам в отношении заражения обезьян фильтратом материала от больных. К таким же выводам, в результате своих опытов с переносом скарлатинозного вируса на обезьян, приходит Мэйр (1915), Глава (1915) и др.

В 1925 году Златогоров с сотрудниками сообщили о том, что фильтраты скарлатинозного материала со стрептококками и без них вызывали у кроликов и обезьян заболевание, весьма похожее на скарлатину у человека. Им удалось материалом от заболевших животных заразить новых животных, и получить в дальнейшем пассажный вирус. В 1927 году Златогоров и его сотрудники высказали предположение, что этиологическим фактором скарлатины является автономный фильтрующийся вирус, который придает стрептококку специфические свойства.

Такие же результаты получили Розен и сотрудники, при чем авторы у зараженных фильтратом скарлатинозного материала кроликов, находили в крови и органах гемолитические стрептококки, в связи с чем они высказали предположение, что скарлатинозные стрептококки проходят через фильтры в известной стадии их развития.

Исследованию фильтруемости скарлатинозных стрептококков посвящены работы Рамзина, опыты Палант и Кудрявцевой и др.

Брейер (1934), признавая фильтрующийся вирус возбудителем скарлатины, считает,

что он настолько ослабляет организм, что часто встречающиеся в организме стрептококки получают возможность вызывать во второй стадии стрептококковую картину болезни.

Имамура, Оно, Горэ, Фуджин, Уметани (1935) сообщили, что ими из крови, мочи и слюны зева скарлатинозных больных выделен вирус, который они назвали вирус „S“ и который, согласно их исследованиям, является возбудителем скарлатины.

Японские исследователи считают, что вирус „S“ есть фильтрующийся микроорганизм, который может быть выделен от больных с клинически установленной скарлатиной. В доказательство этого авторы приводят опыты, заключающиеся в том, что они вводили цитратную кровь скарлатинозных больных в *testis* кроликов и в ряде пассажей вирус сохранялся, вызывая типичный орхит.

Они не обнаруживали этот вирус в крови скарлатинозных реконвалесцентов, у больных с другими инфекциями и у здоровых лиц. Также не удалось им найти вирус в чешуйках при шелушении. Кровь скарлатинозных реконвалесцентов, по их мнению, в некоторой степени способна нейтрализовать вирус „S“. Они приходят к выводу, что вирус „S“ можно считать возбудителем скарлатины.

Пользуясь новейшей методикой культивирования скарлатинозного вируса, учитывая свойства многих вирусов (адаптация в пассажах, аллофоризм), японские авторы в своих работах описывают культуру скарлатинозного вируса на куриных зародышках, а также обнаруженные ими элементарные тельца включения, как видимую форму вируса.

Наряду с приведенными данными, авторы указывают, что кролики, иммунизированные этим вирусом, приобретают иммунитет и к другим вирусам, напр. герпетическому. Этот факт не говорит в пользу специфичности иммунитета, а следовательно и вируса „S“.

Барг, Руденко, Шиманским и Плющ (1938) были поставлены опыты с целью проверки результатов, полученных японскими авторами (Имамура, Оно, Эидо и Кавамура). Пассируя фильтрат скарлатинозного материала (кровь и слизь), полученный от группы больных через яичко кролика, им удалось лишь на 14-м пассаже получить небольшой орхит, который в дальнейших пассажах не передавался вовсе. Авторы приходят к заключению, что их опытами данные японских авторов не подтверждаются.

Николз (1938), изучая фильтраты культур гемолитических стрептококков (90 культур) в течение времени от 3 до 6 месяцев после фильтрования через свечу Шамберлянда, получил положительные переделы $\pm 37,5\%$ случаев (свеча L 3 и в $14,7\%$ (свеча L 5). Автор получал всегда *Streptococcus viridans*, из которых 5 стали впоследствии гемолитическими.

Старые стрептококковые культуры, поставленные в неблагоприятных условиях, переходили в фильтрующиеся формы, а последние в благоприятных условиях давали видимых стрептококков.

Бредгерст, Камерон, Маклин и Саурия (1939) считают, что на вирусную этиологию скарлатины указывают следующие полученные ими данные:

1) Наличие телец-включений в тканях верхних дыхательных путей скарлатинозных больных.

2) Наличие телец-включений в белых кровяных шариках скарлатинозных больных.

3) Наличие телец-включений в серийных тканевых культурах, засеянных свободными от бактерий фильтрами крови скарлатинозных больных.

Несмотря на то, что этиология скарлатины, объясняемая некоторыми авторами с точки зрения анафилаксии, и не увязывается с эпидемиологией скарлатины, необходимо, однако, в заключение настоящего обзора привести данные авторов, пытающихся патогенез скарлатины поставить в связь с процессами специфической сенсибилизации организма.

Еще в 1912 году Эшерих и Шик сообщили о том, что появление нефрита и опухание желез на 2-й или 6-й неделе скарлатины есть не что иное, как аллергическое явление.

Кречмер в 1913—14 гг. высказывал мнение, что клиническая картина при скарлатине является реакцией повышенной чувствительности организма на предшествовавшую стрептококковую сенсибилизацию.

Глянцманн (1916) считает скарлатинозное заболевание классическим примером анафилактической болезни. Такие же взгляды высказали Амбрус (1925), Мейер (1923) и др.

Наоборот, Ширма, Леман (1931) отрицают анафилактическую теорию этиологии скарлатины. Брат (1936) считает, что скарлатина может возникнуть только тогда, когда к стрептококковой инфекции присоединяется анафилаксия, изменяющая защитные свойства организма. Автор допускает, что какой-либо вирус, попадая одновременно со стрептококком на миндалины, как чужеродный белок, представляет для организма парентеральное раздражение, изменяющее его защитные свойства.

Таким образом, исходя из огромнейшего материала, накопившегося в литературе по вопросу о возбудителе скарлатины, можно прийти к выводу, что вопрос об этиологии скарлатины в настоящее время нельзя считать окончательно разрешенным, вместе с тем следует отметить серьезные успехи в области изучения как стрептококков и их токсинов, так и роли фильтрующегося вируса при скарлатине.

Можно полагать, что изучение изменчивости, токсигенности и других свойств стрептококка на отдельных этапах клиники и эпидемиологии скарлатины, учет факта фильтруемости скарлатинозного вируса ускорит разрешение этой важнейшей проблемы, от которой зависят такие актуальные с практической точки зрения вопросы, как специфическая профилактика и серотерапия скарлатины.

Поступила 13. IV. 1940.

Заслуженный деятель науки проф. Д. М. РОССИЙСКИЙ (Москва)

Медикаментозная профилактика гриппа

Наряду с применением иммуно-биологических, физиотерапевтических и других методов борьбы с гриппом большой интерес представляет вопрос о медикаментозной профилактике гриппозной инфекции.

Повышение защитных сил организма, непосредственное воздействие тех или других медикаментозных средств на гриппозных возбудителей, наконец, возможность применения при гриппе химиотерапии — все эти вопросы являются крайне важными в деле борьбы с гриппом.

Из медикаментозных средств заслуживают большого внимания уротропин (гексаметилентетрамин) и формалин.

Применение уротропина в качестве профилактического средства против гриппа предложено нами еще в 1918 году. Наши многолетние последующие наблюдения на большом материале показали, что уротропин является ценным терапевтическим и профилактическим средством борьбы с гриппом.

Особенностью уротропина является его способность проникать во все клетки и ткани организма. Уротропин можно открыть даже в жидкости мозговых желудочков и в отделяемом ушей, что ввиду его антисептических свойств, особенно ценно для целей профилактики так часто наблюдающихся при гриппе мозговых, ушных и других осложнений. Эти свойства уротропина дополняются безопасностью и доступностью его применения, а также легкостью его стерилизации.

Как показывают наблюдения, применение уротропина, в особенности при начальных явлениях гриппозной интоксикации, несколько укорачивает лихорадочный период, при этом различные осложнения, которыми так богата гриппозная инфекция, наблюдаются реже.

Благоприятное влияние уротропина на уменьшение гриппозных осложнений можно объяснить антисептическим действием отщепляющегося от него в организме формальдегида. Особенно широкое применение получил уротропин в соединении с хлористым кальцием, тонизирующим поражающуюся при гриппе вегетативную нервную систему.

Для целей профилактики против гриппа уротропин нами применялся во время гриппозных вспышек или в чистом виде или в виде соединения с хлористым кальцием (кальцекс) ежедневно, а в ряде случаев через день, по 0,5.

При начальных явлениях спорадического гриппа, проявлявшихся катарром верхних дыхательных путей, мы отмечали благоприятные результаты от вдыхания паров формалина.

Формалин обладает бактерицидными свойствами (растворы формальдегида 1:20000 прекращают рост большинства бактерий), сравнительно небольшой токсичностью для организма высших животных и человека и изменяет, как показали наблюдения Е. Н. Требинской рН среды в кислую сторону, задерживая этим рост бактерий, для большинства которых (стафилококки, стрептококки) благоприятной является слабо щелочная среда.

Вдыхание паров формалина может оказывать антисептическое действие на слизистую оболочку носоглотки и верхних дыхательных путей, являющихся первоначальными и главнейшими очагами инфекции.

Требинская отмечает весьма благоприятные результаты от вдыхания паров формалина при начальных формах гриппа, сопровождающихся насморком, чиханием и ощущением жжения в гортани. Наши наблюдения также указывают на эффективность