

### Этиология, профилактика и серотерапия скарлатины\*).

М. П. Изоболинского (Смоленск).

В течение 30 с лишним лет вопрос об этиологии скарлатины является предметом самого глубокого внимания и тщательного изучения со стороны целого ряда исследователей. На этом длинном и тернистом пути исканий бывали моменты, полные надежд, когда казалось, что вот-вот мы приближаемся к разрешению столь тяжелой и заманчивой проблемы; но, к сожалению, надежды эти быстро сменялись разочарованием, и научная мысль погружалась снова в безнадежный скептицизм.

Если проследить вопрос исторически, то мы видим, что еще в 1895 г. Löffler впервые указал на постоянное присутствие стрептококков в зеве скарлатинозных больных. Baginsky и Sommerfeld подтвердили наблюдения Löffler'a, доказав при этом наличие стрептококков в крови сердца и в органах скарлатинозных трупов. К аналогичным результатам пришли и другие исследователи, занимавшиеся вопросом об этиологии скарлатины. Скоро, однако, в оценке этих результатов мнения авторов разделились: в то время, как одни исследователи рассматривали стрептококка, как возбудителя скарлатины, другие, с Neuberg'ом во главе, отрицали это, приписывая стрептококку роль микроба, лишь сопутствующего неизвестному возбудителю скарлатины. Габричевский вначале с большой осторожностью высказывался о роли стрептококка при скарлатине, но затем, когда вакцина его в некоторых случаях стала давать комплекс симптомов, типичных для скарлатины, он всецело присоединился к той группе исследователей, которая считала стрептококка специфическим возбудителем скарлатины.

В 1903 г. Moser и Pirquet сообщили, что им удалось, путем иммунизации лошадей, получить сыворотку, обладающую способностью агглютинировать скарлатинозных стрептококков в разведении 1:20.000; другие же стрептококки совсем не агглютинировались, или, в лучшем случае, агглютинация их появлялась только при разведении этой сыворотки 1:100. Однако, открытие Moser'a и Pirquet не получило полного признания, вследствие разноречивости результатов целого ряда позднейших исследователей, и вопрос этот скоро предан полному забвению. Обстоятельству этому помогла еще работа Jochmann'a, который указал на отсутствие стрептококков в крови и органах при тяжелых, молниеносных формах скарлатины, особенно подчеркнув противоречие между абсолютным иммунитетом после скарлатины и отсутствием явлений невосприимчивости после других стрептококковых инфекций.

За последние 3 года в столь темный и запутанный вопрос об этиологии скарлатины проник яркий луч света. С одной стороны американские исследователи Doschez, в Нью-Йорке, и супруги Dick, в Чикаго, на основании своих блестящих экспериментов пришли к заключению, что возбудителем скарлатины является особый вид гемолитического стрептококка, гнездящегося в зеве и миндалинах у скарлатинозных больных и выделяющего специфический токсин; с другой—итальянская школа исследователей, с di Cristina, Caronia и Sindoni во главе, сообщила, что ее представителям удалось выделить из крови скарлатинозных больных, на особой питательной среде, фильтрующийся вирус, ультрамикроскопически имеющий вид овоидных образований. При помощи этого вируса им удалось экспериментально вызвать у людей типичную скарлатину.

Вполне естественно, что из этих двух открытий больше внимания останавливает на себе открытие американских исследователей—в силу того уже, что у

\*) Доклад в заседании Научного О-ва Смоленских Врачей.

них идет речь о стрептококке, нашем старом знакомом, о котором так много говорилось и писалось на протяжении десятков лет и в котором так упорно подозревали одного из главнейших виновников скарлатины. И мы видим, что постепенно целый ряд сначала американских, а затем английских, немецких и в последнее время русских исследователей приходит к выводу, что почти во всех случаях скарлатины (90%) удается выделить из зева и миндалин скарлатинозных больных особый тип гемолитического стрептококка, дающего при иммунизации им специфическую, агглютинирующую только данный вид стрептококка, а не стрептококка другого происхождения, сыворотку.

Что касается экспериментальной скарлатины, то в этом отношении необходимо указать на опыты супругов Dick. Им удалось инфицировать через миндалины 10 студентов-добровольцев, не болевших ранее скарлатиной, живой 24-часовой культурой скарлатинозного стрептококка. Из этих 10 студентов 5 не заболело, 2 заболели ангиной с  $t^{\circ}$  до  $39^{\circ}$ , а остальные 3 студента — типичной скарлатиной, закончившейся через 4—5 дней шелушением.

Возникает вопрос: являются ли все симптомы скарлатины и в первую очередь скарлатинозная сыпь результатом действия самих стрептококков? На этот вопрос дают нам ответ оригинальные опыты тех же супругов Dick. Они доказали, что, если впрыснуть внутривенно восприимчивым к скарлатине людям фильтрат из конденсационной воды кровяного агара, на котором росла культура скарлатинозного стрептококка, то фильтрат этот в разведении 1:1000 вызывает покраснение и инфильтрацию на коже, аналогично реакции Schick'a при дифтерии, при внутримышечной же инфекции неразведенного фильтрата-токсина в количестве 0.1 к. с. получают общую скарлатинозную сыпь и повышение температуры. Отсюда ясно, что центр тяжести лежит в том токсине, который выделяется скарлатинозным стрептококком.

Контрольные опыты с токсинами из других стрептококковых рас упомянутых реакций не вызывают, а если удается иногда вызвать положительную реакцию Dick'a, то для этого требуются более концентрированные разведения токсина (1:50:100). Кроме того, Friedemann'y и Deicher'y удалось доказать, что при смешивании довольно сильного скарлатинозного токсина с сывороткой иммунизированной скарлатинозным стрептококком лошади получается смесь, которая теряет способность давать реакцию Dick'a при внутривенном введении ее; аналогичный результат был получен этими авторами при смешивании токсина с сывороткой выздоравливающих от скарлатины. Наконец, на чрезвычайно интересный факт указал Döschel: если сыворотку лошади, иммунизированной скарлатинными стрептококками, впрыскивать больному с ярко выраженной экзантемой, то на местах впрыскивания замечается т. н. феномен угасания сыпи. Этот феномен угасания наблюдается даже при разведениях сыворотки до 1:1000. Нормальная лошадиная сыворотка этого феномена не дает.

Таким образом на основании вышеприведенных данных мы видим, что между стрептококком и скарлатиной, несомненно, существует очень тесная связь. Связь эту еще больше подтверждают те многочисленные опыты, которые произведены до сих пор при помощи реакции Dick'a на здоровых, скарлатинозных и выздоравливающих от скарлатины людях. Являются ли один только стрептококк возбудителем скарлатины,—сказать, конечно, сейчас трудно. Весьма возможно, что в культурах скарлатинозного стрептококка имеется еще какой-то невидимый вирус, который при переносе переносится на свежие питательные среды вместе с стрептококком и вместе с ним участвует во всех биологических процессах. Во всяком случае мы должны теперь согласиться, что доминирующую роль в этиологии скарлатины играет стрептококк, оставляя пока в стороне все гипотезы относительно другого, невидимого, ультрамикроскопического вируса. Поэтому нам думается, что следует пока с величайшей осторожностью относиться к ультрамикроскопическому вирусу итальянских исследователей, несмотря на то, что ими уже опубликованы даже благоприятные результаты вакцинации против скарлатины специально приготовленной вакциной из найденных ими возбудителей.

Если мы остановим свое внимание на том токсине, который выделяют скарлатинозные стрептококки при известных условиях их выращивания, то увидим, что при помощи этого токсина Dick'y удалось выяснять целый ряд весьма важных эпидемиологических вопросов, которые до того оставались для нас совершенно неясными. Dick'y и целому ряду других американских авторов удалось, на основании довольно большого количества исследований, установить, напр., что лишь известный и сравнительно небольшой процент населения восприимчив к скарла-

тине,—что наибольшей восприимчивостью обладают дети до 5 лет,—что с возрастом восприимчивость уменьшается, и что люди старше 20 лет обладают значительным иммунитетом к скарлатине. Иммунитет этот обуславливается известным содержанием в крови антитоксина, который в большинстве случаев является результатом повторных, легких и незаметных инфекций, а может быть и бациллоношения, как это наблюдается по отношению к дифтериту.

На такую аналогию дают нам право и результаты параллельных исследований по Dick'y и Schick'y, когда почти в 2/3 случаев получается совпадение цифр для обеих реакций. Наши собственные, пока немногочисленные, наблюдения над реакцией Dick'a позволяют нам во многих отношениях согласиться с эпидемиологическими выводами американских исследователей; но, с другой стороны, мы полагаем, что реакция Dick'a несовсем специфична и в этом отношении уступает реакции Schick'a при дифтерите. Наши наблюдения в этом направлении продолжаются, и мы еще пока не можем высказать своего окончательного мнения.

Переходя к вопросу о профилактике скарлатины, необходимо раньше всего остановить свое внимание на вакцине Габричевского, предложенной им еще 30 лет тому назад. Со стороны иностранных исследователей вакцина эта сочувствия не встретила, т. к. этиологическая роль стрептококка при скарлатине в то время совершенно отрицалась. Вакцина эта нашла себе широкое применение в наших русских условиях, при отсутствии других профилактических мероприятий и особенно в условиях деревенской обстановки. В нашем распоряжении имеется довольно большой—еще довоенный, до 1914 г.—материал наблюдений над применением вакцины Габричевского, из которого видно, что во многих случаях вакцина оказывала благоприятное действие,—обрывала эпидемии, предохраняла целые группы населения от инфекции.

Однако, наряду с этими благоприятными впечатлениями, имеется и целый ряд отрицательных и неопределенных выводов по поводу действия вакцины. По всей вероятности, причиной столь разноречивых мнений является то обстоятельство, что опыты применения вакцины были поставлены недостаточно научно,—при них не учтены были все эпидемиологические факторы. В течение прошлого года нашим Институтом выпущено было большое количество вакцины по Габричевскому для прививок населению г. Смоленска и Смоленской губ. К сожалению, материал по прививкам не попал в наши руки, и мы не могли научно разработать; удалось только узнать, что во многих местах, благодаря прививкам, прекращалась эпидемия, а среди привитых, если и были случаи заболевания скарлатиной, то они протекали чрезвычайно легко и abortивно.

В настоящее время, в связи с новейшими исследованиями американских авторов о роли стрептококка при скарлатине и в связи с возможностью контролировать результаты иммунизации при помощи реакции Dick'a, мы имеем полное основание шире проводить опыты с вакцинацией по Габричевскому при соблюдении, конечно, строго-научной обстановки. Эти опыты и наблюдения должны производиться при ближайшем участии бактериологических институтов и должны быть научно разработаны.

Наряду с вакцинацией по Габричевскому в последнее время американскими авторами выдвинут вопрос об иммунизации населения токсином из скарлатинных стрептококков, т. к. американская школа, во главе с Dick'ом, рассматривает скарлатину, как токсикоз, следствие отравления организма токсином, а поэтому и иммунитет при скарлатине представители этой школы считают антитоксическим. Опыты активной иммунизации токсином по Dick'y еще весьма ограничены, но, судя по данным американских исследователей, они настолько благоприятны, что позволяют надеяться на значительные успехи в деле борьбы с скарлатиной. В этом направлении нужны еще наблюдения, нужны еще предварительные опыты изучения токсинов различного приготовления, необходимо еще тщательное изучение дозировки этих токсинов, изучение роли протеинов в этих токсинах и т. п. Во всяком случае, в вопросе об активной иммунизации при скарлатине американскими авторами, во главе с Dick'ом, открыты новые, интересные и многообещающие перспективы.

Несколько слов еще о вакцине итальянских авторов. Из выделенного ими микроба,—специфического, по их мнению, возбудителя скарлатины—выкультивированного на специальной среде Noguchi-Tarozzi или на асцитном бульоне с примесью человеческой крови, авторы готовят вакцину, которую впрыскивают под кожу или в мышцу. По наблюдениям Sindoni из 292 вакциниро-

ванных таким образом детей, находившихся потом в непосредственном соприкосновении с инфекцией, заболел скарлатиной только один ребенок. Vogá, Roshapо и другие итальянские авторы, применявшие вакцину Cristina, констатируют прекращение заболеваемости и значительное падение смертности от скарлатины. Однако, как я уже упомянул, к этим наблюдениям необходимо отнестись пока с большой осторожностью, т. к. они еще малочисленны и недостаточно проверены как с экспериментальной, так и с клинической стороны.

В вопросе о серотерапии скарлатины необходимо также отметить за последнее время значительный сдвиг в благоприятную сторону. После неудачного применения при скарлатине сывороток Marmorek'a и Aronson'a нельзя обойти молчанием сыворотку, предложенную венским педиатром Moser'ом. Moser иммунизировал лошадей скарлатинными стрептококками и получал сыворотки, не только агглютинирующие стрептококки, но и благоприятно действующие, по его мнению, на самый процесс скарлатинной инфекции, — вызывающие понижение температуры, улучшение общего состояния и пр.

О благоприятном действии сыворотки Moser'a имеется ряд наблюдений наших русских авторов, особенно Эгиза и Лангового, которые в 374 случаях, леченных сывороткой Moser'a, получили снижение смертности с 47% до 16%. Однако, наряду с этими благоприятными отзывами, мы имеем целый ряд отрицательных выводов, и даже сам Moser впоследствии признал, что ему не удалось получить специфической лечебной сыворотки. На основании новейших данных мы должны признать, что для Moser'a, очевидно, в то время было неясно, что лечебная скарлатинная сыворотка должна быть антитоксической, а не антибактериальной. Сейчас мы уже знаем, что не все стрептококки, гнездящиеся в зеве скарлатинозных больных, являются скарлатинными стрептококками, и весьма возможно, что Moser оперировал с неподходящими расами их. Наконец, в виду отсутствия в то время методов испытания сыворотки, возможно также, что для клинических целей попадались совершенно неактивные сыворотки. Что все эти препятствия в настоящее время устранены, — показывает, насколько велика заслуга американских исследователей.

Еще в 1895 г. Weizbácher и Blumenthal предложили пользоваться для лечения скарлатины сывороткой рековалесценто́в. Целый ряд клинических, особенно Jungmann и Reiss, горячо рекомендовал этот метод лечения. Однако, принимая во внимание, что в сыворотке рековалесценто́в, как показали исследования, содержание антитоксина ничтожно, нельзя признать этот метод научно обоснованным. Кроме того, получение, сохранение этой сыворотки и применение ее на практике сопряжены с целым рядом весьма существенных препятствий. Ни одна рековалесцентная сыворотка не может содержать такого количества антитоксина, как искусственная, полученная путем иммунизации животных.

Исходя из тех соображений, что скарлатина является токсикозом, американские исследователи обратили свое внимание на приготовление антитоксических сывороток. Dick'i иммунизируют лошадей токсинами из скарлатинных стрептококков, получая сыворотки, дающие прекрасный эффект при скарлатине. Другой американский исследователь, Dochez, получает сыворотку таким образом, что он впрыскивает лошадям подкожно сначала значительное количество агара, а затем в застывшую агаровую массу вводит стрептококков; таким образом он предохраняет лошадей от общей стрептококковой инфекции с одной стороны, а с другой — создает условия для постоянного диффундирования из агара токсинов, которые, постепенно всасываясь, вызывают образование специфических антитоксинов. Сыворотка эта испытана была недавно в Virchow'sкой больнице, в Берлине, Friedemann'ом и дала блестящие результаты; она впрыскивается внутримышечно в количестве 40—50 к. с., а в тяжелых случаях доза эта повторяется на следующий день. Friedemann рекомендует впрыскивать сыворотку не позже 4-го дня после заболевания, т. к. более позднее применение ее не дает такого лечебного эффекта. Спустя 12—14 часов после введения сыворотки сыпь исчезает, температура падает до нормы, общее самочувствие значительно улучшается, и дети на следующий день играют в постели. На основании своих наблюдений названный автор приходит к выводу, что в сыворотке Dochez мы имеем в настоящее время могучее средство против скарлатины.

Еще до опубликования американскими авторами метода иммунизации лошадей с целью получения противоскарлатинной сыворотки, нами в Институте применяется в течение уже двух лет метод получения антистрептококковой сыворотки. Лошади иммунизируются нами подкожно 12-ю различными штаммами стреп-

токкокка, из коих 9 скарлатинозных и 3—септических. Впрыскивается бульонная культура стрептококка в постепенно повышающихся дозах, сначала убитая, а затем живая. Живой культуры мы вводим до 400—500 к. с. за период иммунизации, продолжающийся 3—4 месяца. Во время иммунизации лошади реагируют местными явлениями — инфильтратами и высокой температурой, доходящей до 39—40°. Полученная нами сыворотка обладает довольно высокими активными свойствами по отношению к скарлатинозному процессу. Подобно сыворотке D o s c h e z, будучи применена в первые дни болезни, она вызывает резкое падение температуры, угасание сыпи и значительное улучшение самочувствия. Подробному описанию метода приготовления этой сыворотки и ее действия посвящена будет специальная работа; поэтому я считаю излишним останавливаться сейчас на этом вопросе.

Подводя итоги всему изложенному, мы должны прийти к выводу, что проблема скарлатины, благодаря новейшим исследованиям, находится на пути к ее разрешению. В трех главнейших ее этапах—этиологии, профилактики и серотерапии—внесено много нового и много ободряющего. Влзится время, когда мы, преодолев все препятствия на пути к разрешению этой проблемы, сумеем записать на свой актив еще одну крупную победу. Не будем только увлекаться в оценке наших достижений на пути к этой победе. Будем спокойно и объективно разбираться в каждом из них, медленно и осторожно, вооруженные опытом и строгой научной критикой, идти верными и бодрыми шагами по проторенной уже дороге к заключительной победе еще над одним из злейших врагов человечества.

## Рефераты.

### а) Физиология.

451. *К физиологии селезенки.* По экспериментальным исследованиям проф. Г. П. Сахарова и д-ра С. С. Зубова (Вестн. Эндокринолог., 1926, № 6), селезенка выделяет особое вещество—лейкоцитолитин, ферментоподобной природы, разрушающееся при нагревании в течение  $\frac{1}{2}$ -часа при 56°. Эта лейкоцитолитическая функция селезенки находится под влиянием различных воздействий, в частности гормональных. Щелочи стимулируют эту функцию, кислоты же, наоборот, тормозят. Печень в отношении лейкоцитолита обладает противоположными по сравнению с селезенкой свойствами. В. С.

452. *О функциях мозжечка.* По опытам Я. тен-Катэ (Врач. Об., 1926, № 8) мозжечек оказывает тоническое и стеническое влияние на мускулатуру, причем это влияние на отдельные мышечные группы и обуславливает сохранение животного равновесия. Клинические данные, по автору, свидетельствуют, что происхождение различных нарушений движений, наблюдаемых после повреждений мозжечка, должно быть отнесено главным образом на известную атонию мышц. В. С.

### б) Бактериология и иммунитет.

453. *К методике изучения строения бактерий.* На основании своих исследований проф. Ф. Я. Китаев (Вест. Мир., и Эпид., 1926, вып. 3) нашел, что такие микробы, как палочки дифтерии, брюшного тифа и сибирской язвы, обладают ясно дифференцированными ядрами. Последние, однако, большей частью невидны, благодаря присутствию в бактериальной клетке белкового вещества (дейтоплазмы), обладающего способностью особенно хорошо воспринимать окраску; окружая ядро со всех сторон, вещество это и делает его невидным. Чтобы сделать ядра бактерий доступными для исследования, автор предлагает, для удаления дейтоплазмы, обрабатывать бактерии слабыми растворами щелочей, а именно, рекомендует  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ % растворы NaOH или KOH для Gram-положительных бактерий и 1% раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>—для Gram-отрицательных. В. С.

454. *К вопросу об изменчивости микробов.* Б. И. Курочкин (Мед. Об. Нижн. Пов., 1926, № 7—8), выращивая культуры некоторых микробов (*b. subtilis*, *b. typhi* abd., *staph. aureus*) на бульоне, содержащем этиловый алкоголь, в течение ряда генераций, вызвал изменения как морфологического строения, так и биологических особенностей этих микробов, каковые изменения передавались новым