

## К хэмотерапии возвратного тифа.

(Доложено в Научном Собрании Врачей Клин. Института).

Ассистента М. И. Мастбаума.

В 1909 г. Н а т а опубликовал свои экспериментальные данные по вопросу о лечении препаратами мышьяка спириллезов животных, и эти работы, вышедшие из Института Ehrlich'a, положили начало новому направлению в терапии спирохэтозов—хэмотерапии. Уже в 1910 г. были сделаны первые попытки лечения салварсаном возвратного тифа: по предложению Ehrlich'a Иверсен в Петрограде применил в 58 сл. этой болезни салварсан, после чего в России появился целый ряд работ по вопросу о салварсанотерапии рекуррента (Ремизов, Смирнов и мн. др.). Результаты, полученные различными авторами в новейшее время, можно назвать в полном смысле слова блестящими,—в среднем излечение больных было получено в 90% всех случаев возвратного тифа.

Начиная с 1919 года, мы стали применять в одном из госпиталей Казани препараты салварсана при возвратном тифе. Больные обычно поступали к нам на 3—4-й день 1-го приступа или в атипексии, между 1-м и 2-м приступом. Тотчас же по поступлении у каждого больного бралась кровь, и, в случае бактериологически положительного установленного результата, больной получал вливание салварсана.

Мы остановились на дозе 0,6 неосалварсана или новоарсенобензола, что соответствует приблизительно 0,15 на пуд веса больного. Меньшие тозы, напр., 0,45, давали бактериоскопически установленные рецидивы, правда, в небольшом % случаев. Как правило, доза 0,6, введенная в разгаре приступа, купировала последний в течение 12—24 ч. Т° после вливания обычно поднималась на 1°—1½°, достигая в некоторых случаях до 41,8°, затем через 12—20 ч. падала до нормальных или даже, еще чаще, субнормальных цифр,

обыкновенно с проливным потом. Пульс соответствовал температуре, а после падения последней наблюдалась брадикардия. Кроме обычного под'ема  $t^{\circ}$  после вливания салварсана в 60% не наблюдалось никакой реакции, в остальных же случаях было отмечено резкое ожесточение субъективных ощущений, понос, рвота, каковые явления исчезали после падения  $t^{\circ}$ . В небольшом % случаев мы наблюдали реакцию и в самый момент введения салварсана. Вот 2 примера этого рода:

I. Больной К., поступил 2/XI 20 г. на 3-й день 1-го приступа. В крови спирохэты Обермейера. Вливание 0,6 неосальварсана в локтевую вену. Во время вливания потеря сознания, покраснение лица, инъекция конъюктив, отеки век и губ, дыхание глубокое, замедленное. Через несколько минут сознание вернулось, и все явления постепенно исчезли. Больной жаловался на головную боль, боль в затылке и рвущие боли в пояснице. Вечером в тот же день упорная рвота, понос. На следующие утро падение температуры, в дальнейшем обычное течение.

II. Больная К., поступила на 2-й день 1-го приступа. В крови спирохэты. 0,6 неосальварсана. Во время вливания отек век, губ, глубокое дыхание, пульс нитевидный, тоны сердца глухи, сознание затемнено. Через несколько минут прояснение сознания, отек лица постепенно исчез. Падение температуры через 20 часов. На 3-й день после вливания под'ем температуры до 37,8; одновременно на обеих руках и ногах появилась симметричная сыпь, напоминавшая по своему характеру крапивницу. Сыпь сопровождалась сильным зудом. Были также головная боль и эритематозная ангина. Через 2 дня все явления исчезли, но температура продолжала быть субфебрильной. Через 10 дней после вливания опять отек лица, сильная боль в затылке, затемненное сознание. Полное выздоровление наступило только через 2 недели.

В обоих этих случаях дело, повидимому, шло о так наз. Oxydreaction. В частности, в I случае имело место образование *Salvarsanoxyd'a in vitro*. Дело в том, что здесь был значительный промежуток между временем приготовления препарата и, моментом вливания, а, как экспериментально показал *Castelli*, токсичность раствора неосальварсана уже после 10-минутного пребывания его на воздухе увеличивается вдвое.

Во II случае было образование *Salvarsanoxyd'a in vivo*. Еще в 1912 г. *Stühmer* обратил внимание на поразительное сходство между салварсановой экзантемой и так наз. сывороточной болезнью и тогда же предположил участие в этом процессе белковых тел. По его мнению, интактный салварсан, циркулируя в крови, превращается в *Salvarsanoxyd*, который, соединяясь с белками плазмы, образует *Oxydtoxin*. Понятно, — говорит *Stühmer*, — что встречаются

люди, которые бывают особенно чувствительны к этому токсину, и они реагируют теми же явлениями, какие мы наблюдаем при сывороточной болезни с ее экзантемами, температурными колебаниями и расстройством вазомоторов. В 1912 г. Stühmer'у удалось выделить *Salvarsanoxud*, а в 1917 г. он выделил из крови больных, получивших вливание сальварсана, и белковое тело, о котором упоминалось выше.

Оба наши случая целиком укладываются в рамки такого толкования. Впрочем надо заметить, что далеко не все авторы согласны в понимании этого вазомоторного симптомокомплекса. Так, Ивашенцев впервые выдвинул для объяснения его анафилактическую теорию, хотя против такого объяснения говорят случаи, где, как это было и у нас, эти явления наблюдались при первом же вливании сальварсана. Наблюдая, как обостряются неспецифические процессы после вливания сальварсана, Almkvist пришел к выводу, что, во-первых, сальварсан приобретает органотропные свойства по отношению к больным органам, во-вторых, в присутствии микробов токсичность его повышается (учение о скрытом микробизме). Lube выступил с теорией разряда, согласно которой все побочные действия сальварсана объясняются недостаточной обезвреживающей деятельностью печени. Наконец, Кричевский объясняет разбираемый вазомоторный симптомокомплекс, как результат физико-химических изменений в плазме. Так или иначе, но отек век и губ, понос, рвота—образуют острый вазодилаторный синдром, с которым на практике, хотя и редко, но все же приходится сталкиваться. Практически Stühmer советует в подобных случаях 1) прекратить вливание, 2) ввести под кожу супрарепин 1:1000, 3) дать внутрь *bolus alba*.

В общей сложности нами было сделано 655 вливаний неосальварсана и новоарсенобензола во время приступов рекуррента, причем результаты могут быть представлены в виде следующей таблицы:

	Всего	Полож. результат.	Клинич. рецидивы.	Бактер. рецид.	Осложнения.	Не выяснено.
Новоарсенобензол Bil- lon'a . . . . .	383	290 (75,7%)	41 (10,7%)	16 (4,3%)	19 (4,9%)	17 (4,4%)
Неосальварсан . . . . .	282	208 (73,8%)	36 (12,8%)	9 (3,6%)	12 (4,2%)	17 (6,1%)

За положительный результат мы принимали падение температуры через 16—24 часа и отсутствие рецидива в течение 16—20

дней (в сущности срок этот недостаточно велик, но дальнейшие наблюдения были для нас невозможны по условиям госпитальной жизни). Бактериоскопически установленные рецидивы имели у нас место после вливания новоарсенобензола в 4,3% случаев, а в 10,7%—лишь клинические рецидивы, где, несмотря на ежедневные исследования крови, не удавалось обнаружить спирохэт. Далее, в 4,9% случаев мы имели повышения  $t^{\circ}$ , объяснение которым находили в присоединившейся инфекции (сыпной тиф, ангина, лимфаденит). В 4,4% случаях, где температурные колебания были незначительны ( $37,2^{\circ}$ — $37,4^{\circ}$ ), причина их осталась для нас неясной; если отнести все эти случаи к случаям с положительным результатом, то общее число последних после вливания новоарсенобензола будет равняться 85%. Такие же приблизительно цифры получили мы и с неосальварсаном.

В 1922 г. мною совместно с д-ром Кругловым производились, в Казанском Военном Госпитале, вливания неосальварсана во время первой апирексии.

Всего нами было сделано 176 вливаний со следующими результатами:

День апирексии.	Всего	Клинич. рецид.	Бактер. рецид.	Осложн.	Не выяснено.
1	52	2	—	1	—
2	46	2	—	1	1
3	26	—	—	—	—
4	16	1	—	1	1
5	10	1	—	1	—
6	2	1	—	—	—
7	2	1	—	—	—
8	1	—	—	—	—
9	1	—	—	—	—
	176				

В этих наблюдениях над больными, получавшими салварсан во время апирексии, необходимо подчеркнуть отсутствие бактериоскопически установленных рецидивов. В 8 сл. мы имели рецидивы, но лишь клинические, протекавшие легко, носившие определенно рудиментарный характер и не зависевшие от дня апирексии, в который производилось вливание. Характерной чертой вливаний во время апирексии является также полное отсутствие реакции со стороны организма на введение препарата.

Наибольший процент рецидивов падал у нас на случаи вливания препарата во время приступа. Как объяснить эти рецидивы? Некоторые авторы объясняют их недостаточной дозировкой средства, другие—индивидуальными особенностями случая и наличием особых форм спирохэт, особенно стойких по отношению к сальварсану. Еще Nata, указывая на заражение крыс путем прививки эмульсии из органов, взятых во время апирексии, предположил существование при возвратном тифе спорообразных гранул. В новейшее время Марциновский в своей работе о персидском возвратном тифе указывает на исследование Leischmann'a, который наблюдал, что спирохэты держатся в желудке клеща до 10-го дня, затем у них появляются боковые, реже концевые выступы, содержащие одно или несколько ядер хроматина. В дальнейшем эти зерна распадаются на более мелкие хроматиновые глыбки, имеющие вид кокзов или налочек. Koch'у и Carter'у с помощью жидкости мальпигиевых трубочек *Ornithodoros moubata*, содержащих упомянутые хроматиновые зерна, удавалось привить возвратный тиф животным. Мало того, если инфицированных клещей, не содержащих спирохэт, держать в течение 10 дней при температуре 34°, то в мальпигиевых трубочках клещей появляются спирохэты.

Все эти факты, наряду с клиническими особенностями возвратного тифа, с значительной степенью вероятности говорят за циклический характер развития спирохэт и заставляют предполагать существование особых форм их, морфологически отличающихся от обыкновенных спирохэт.

Розенберг на основании изучения форм спирохэт в крови, во внутренних органах и в переносчиках устанавливает 3 основных типа этих микроорганизмов: мужские, женские и аутогамные спирохэты. Первые 2 рода подвергаются действию агглютинирующей и спирохэтоцидной сыворотки и быстро погибают, аутогамные же оказываются более устойчивыми против этого рода воздействия. Так как возвраты приступов обуславливаются наличием аутогамных форм, то рецидивы после вливания, по мнению Розенберга, обуславливаются приобретаемой некоторыми аутогамами сопротивляемостью в отношении сальварсана. С этой точки зрения становится совершенно понятным, почему наибольший % рецидивов падает на случаи вливания во время приступа: при этом сальварсан расходится и на полные формы спирохэт, тогда как при вливаниях во время апирексии он целиком идет на связывание аутогамных форм.

По мнению Пацианского рецидивы обуславливаются двойной инфекцией (аналогия с малярией).

Разумеется, применяя салварсанотерапию при возвратном тифе, мы считались с обычными противопоказаниями к этому методу лечения. Наш опыт заставляет, однако, пересмотреть этот вопрос и расширить группу противопоказаний. Прежде всего мы должны высказаться против вливаний при смешанной инфекции (сыпной и возвратный тиф): в нашем материале имеется 10 случаев вливаний при такой инфекции, причем в 6 из них, после обычного падения  $t^{\circ}$ , она затем поднималась до прежних цифр, и дальнейшее течение тифа было тяжелым, а в 4 случаях после вливания наступила даже смерть (на 2-й, 4-й, 6-й и 7-й день после вливания). Мы не думаем приписывать смертельного исхода в этих случаях действию препарата, но ухудшение в течении основной инфекции салварсан мог произвести, и вот почему:

Патолого-анатомически сыпной тиф есть в сущности заболевание мелких сосудов, главным образом сосудов мозга и кожи,—заболевание, при котором имеет место мелкоклеточковая инфильтрация вокруг сосудов и изменение самых стенок последних, именно, гиалинизация их. Клинически сыпной тиф протекает под знаком низкого кровяного давления, и все усилия центрального и периферического сердца направлены к поддержанию его на должной высоте; салварсан же, согласно исследованию Süsskind'a, понижает кровяное давление, действуя на мускулатуру сосудов, а может быть, и на центральную нервную систему. Свенсен, систематически измерявший кровяное давление у возвратно-тифозных больных, констатировал у них, как правило, стойкое понижение кровяного давления, доходившее в некоторых случаях до 70 мил. ртутного столба. Лебедев нашел, что салварсан оказывает органотропное действие на измененные сосуды. Все эти обстоятельства заставляют нас категорически отказаться от применения салварсана при сыпном тифе (resp. при смешанных с ним формах возвратного тифа).

Носовые кровотечения при общем плохом состоянии также противопоказывают применение салварсана. Для иллюстрации этого приведу следующий пример:

Больной Д., поступил в Госпиталь на 4-й день 1-го приступа. Спирохеты найдены. Приступ протекал бурно, с обильными носовыми кровотечениями и малым пульсом. Введено 0,6 неосалварсана в вену. Через 20 часов после вливания смерть. При вскрытии найдено: *t. recurrens, hyperplasia acuta lienis et infarctus recentes lienis, hyperaemia venosa pulmonum, infiltratio adiposa hepatis, myocarditis acuta, anaemia universalis, haemorrhagia in tractu intestinali.*

Осложнение возвратного тифа крупозным воспалением легких также служит противопоказанием к применению салварсана.

Больной А., поступил на 3-й день 2-го приступа. При исследовании, кроме возвратного тифа, была констатирована *pneumonia grouposa dextra*. Сделано вливание неосальварсана в обычной дозе. *Exitus letalis* через 26 часов, *Epicrisis: t. recurrens, pneumonia grouposa dextra totalis, oedema pulmonis sinistri, degeneratio parenchymatosa renum et hyperaemia venosa, enterocolitis.*

Осложнение возвратного тифа желтухой является несомненным противопоказанием.

Больной Н., поступил на 3-й день 2-го приступа с резко выраженной желтухой. Через 30 часов после вливания неосальварсана *exitus letalis*. При вскрытии найдено: *t. recurrens, hyperplasia acuta et necrosis lienis, oedema pulmonum, atrophia fusca myocardii, atheromatosis acuta, degeneratio parenchymatosa hepatis et renum, icterus universalis, gangraena nasi.*

Как известно, в печени сальварсан задерживается и обезвреживается, причем еще долгое время после вливания в ней можно обнаружить следы мышьяка. Если функция печени почему-либо нарушена, как это и имеет чаще всего место при желтухах, то способность печени разрушать яды понижается, и токсичность сальварсана, следовательно, повышается. В литературе последнего времени имеются многочисленные указания на то, что сальварсан при болезнях печени приводит к ухудшению основного процесса до острой желтой атрофии включительно. Все эти соображения заставляют нас в случаях, осложненных желтухой, воздерживаться от вливаний.

Не останавливаясь далее на обычных противопоказаниях, каковы, напр., нефрит, декомпенсация сердца и пр., я хотел-бы в заключение привести слова Ehrlich'a: „Не применяйте сальварсана там, где Вы не станете применять хлороформа“.

Выводы: 1) Неосальварсан (новоарсенобензол) представляет собой специфическое средство против возвратного тифа, причем применять его следует в дозе 0,6—0,75, а еще лучше—из расчета 0,15 на пуд веса. 2) Вливание сальварсана необходимо производить в начале приступа или во время апирексии, причем день вливания во время апирексии безразличен. 3) Вливания во время апирексии имеют большие преимущества: а) полное отсутствие реакции на введение сальварсана, б) возможность легко исключить смешанную инфекцию. 4) К обычным противопоказаниям к вливанию сальварсана следует прибавить смешанную инфекцию (сыпной тиф), носовые кровотечения, крупозное воспаление легких и желтуху.

---