

К лечению пневмонии.

(Сообщено на I Поволжском Съезде Врачей).

Я. О. Дайховского.

Если не считать серотерапии, которая в последнее время, главным образом в Америке, вновь начинает приобретать приверженцев для лечения некоторых форм пневмонии, но которая пока еще находится в стадии разработки, то мы до настоящего времени не имеем специфического метода лечения крупозной пневмонии. Отсюда понятны попытки отыскать какое-либо средство, которое давало-бы более или менее благоприятные результаты при лечении названной болезни. Одним из таких средств является хинин, применение которого при крупозной пневмонии известно в литературе уже 70-ю лет.

Первые указания относительно применения хинина при крупозной пневмонии мы встречаем у France'a (1884), Gordon'a (1856), Corrigan'a (1859) и, наконец, у Köhler'a (1867), которые применяли его, как тоническое средство. Далее v. Jürgensen в 1874 г. и Sée в 1886 г. стали применять хинин, как жаропонижающее средство. Но в 1891 году Finkler первый усумнился в чисто-симптоматическом влиянии этого средства и в одной из своих работ заявил, что хинин, очевидно, действует при пневмонии не только жаропонижающе, но что он оказывает на эту болезнь более специфическое влияние, чем другие жаропонижающие средства. Опираясь на данные работ Vinz'a об угнетающем влиянии хинина на белые кровяные шарики и на микроорганизмы, Finkler, в связи со своими клиническими наблюдениями, показавшими, напр., что иногда хинин оказывает хорошее влияние на пульс и кровяное давление даже и тогда, хоть t^0 остается высокой, высказал предположение, что хинин действует угнетающим образом на возбудителей пневмонии.

Вскоре вокруг этого вопроса возникла большая литература, и применение хинина из практического наблюдения у постели боль-

ного постепенно выросло в идею хемотерапии. Впоследствии этот вопрос подвергся и экспериментальному изучению. Так, Mongenroth и R. Levy, в 1911 г., опытами на животных пытались обосновать действие хинина в живом организме. Но еще задолго до работ Mongenroth'a и Levy Aufrecht, придя к мысли о специфическом влиянии хинина на пневмококков, начал свои клинические исследования в этом направлении, причем с 1895 г. стал вводить его парэнтерально, и притом в момент наивысшей борьбы организма с инфекцией, — в самом разгаре болезни; поэтому его метод может быть обозначен, как „метод специфического позднего применения хинина при пневмонии“.

Случаи пневмонии, собранные Aufrecht'ом, обнимают промежуток времени в 5 — 6 лет, причем, сравнивая смертность от пневмонии за этот период со смертностью от той же болезни за 15 предшествовавших лет, этот автор нашел, что $\frac{0}{100}$ ее у больных, не леченных хинином, колебался от 9,8 до 31,6, у больных же, леченных хинином, — от 5 до 11,5. Кроме Aufrecht'a метод позднего применения хинина предложил также и Petzold, который, применяя это средство при пневмонии в течение 3 лет, получил такие же результаты, как и Aufrecht.

Заявления Aufrecht'a и Petzold'a не остались без возражений. Целый ряд авторов, как Pel, Curschmann, Paessler и Fränkel, а впоследствии Dünner и Winkler, высказались по данному вопросу в отрицательном смысле, так как они не наблюдали благоприятных результатов от позднего применения хинина.

Параллельно с применением хинина стал разрабатываться вопрос о лечении крупозной пневмонии дериватом хинина — aethylhydrokuprein'ом или optochin'ом. Экспериментальные работы Mongenroth'a и его учеников, а также работы Gutmann'a показали, что optochin является специфическим средством против пневмококков, на которых он обнаруживает *in vitro* прямое влияние. Результаты этих исследований вскоре повели и к клиническому применению данного средства, причем целый ряд авторов, как A. Fraenkel, Wright, Parkinson, Lapinski, Schottmüller и др., получил от optochin'a большей успех при крупозной пневмонии. Вскоре, однако, обнаружилось, что наряду с благотворным действием на возбудителей этой болезни optochin обладает и весьма серьезным неблагоприятным влиянием, а именно, он действует на органы чувств и особенно может обуславливать расстройства зрения в виде амблиопий, амаврозов и т. п. Это-то обстоятельство и заставило новейших авторов, отказавшись от применения данного средства, вновь вернуться к хинину.

Из произведенных в этом направлении новейших работ особенно заслуживает внимания работа Сапн-Вроннера который, на основании разбора 156 случаев пнеймонии, леченных хинином, пришел, подобно Aufrecht'y, к заключению, что хинин является специфическим средством против крупозной пнеймонии, но только применять его надо возможно раньше, подкрепляя свой диагноз в тех случаях, когда еще перкуторные и аускультативные данные являются сомнительными, путем рентгенизации. Автор нашел, что в тех случаях, когда ему удавалось применять хинин в первые же 24 часа болезни, у 84⁰/₁₀₀ больных достигалось преждевременное прекращение лихорадки, и в 32⁰/₁₀₀ случаев процесс купировался, т. е. лихорадка оканчивалась спустя 12 часов после введения хинина. Применение хинина на третий день болезни давало купирование уже только в 1/5 всех случаев и укорочение процесса — в 2/5 их. Наконец, при применении хинина на 5-й день средняя длительность процесса определялась в 6,5 дней (все же ниже, чем в контрольных случаях, которые давали длительность в 7 — 8 дней).

Работой Сапн-Вроннера, опубликованной в 1922 году, и работой John'a, опубликованной в 1923 году, насколько мне известно, и исчерпывается вся литература по вопросу о раннем применении хинина при крупозной пнеймонии.

За последний год (1922²/₃), по предложению заведующаго Терапевтическим Отделением Казанского Клинического Института, проф. Р. А. Дурия, мною была сделана попытка выяснить на материале Отделения влияние хинина при пнеймококковой крупозной пнеймонии. Для этой цели мы всех больных с пнеймонией, предшших за указанный год через Отделение, разделили на 2 группы, причем в одной проводили лечение хинином, в другой же применяли обычные способы лечения пнеймонии, без хинина. Наблюдения наши касаются 51 случая данной болезни, из которых с хинином было проведено 20 случаев, без хинина — 31. Из препаратов хинина мы остановились на *Chininum bismuriaticum* в 50⁰/₁₀₀ растворе, который вводился нами парентерально. До введения хинина всякий раз у больного, наряду с обычным клиническим обследованием, производился счет белых кровяных телец, и определялась лейкоцитарная формула по Schilling'y, причем оба эти исследования производились затем ежедневно до конца наблюдения.

Разбирая клиническую картину пнеймонии при лечении хинином, мы в 75⁰/₁₀₀ всех случаев заметили ремиттирующий тип температурной кривой с постоянной тенденцией ее к понижению, причем ремиссии достигали 1 1/2⁰ — 2⁰. Параллельно с колебаниями температуры соответствующие колебания давали кривые пульса и ды-

хания. Подобные понижения температуры, длившиеся около 12 часов, очень хорошо отражались на общем самочувствии больных: у них появлялся аппетит, они в состоянии бывали самостоятельно принимать более удобное положение, подчас садились в кровати и, наконец, сами отмечали улучшение своего состояния. Пульс у таких больных становился ровным и хорошего наполнения, тоны сердца ясны, так что во многих случаях можно было спокойно обойтись без применения *cardiaca*. Из случаев этой группы мы в 40% совершенно не применяли сердечных, ограничиваясь применением хинина и, в последующие дни, банок и отхаркивающих; в 40 же процентах мы прибегали к подкожному впрыскиванию кофеина, и только в 20% нам пришлось прибегать к назначению наперстянки и, время от времени, к подкожному впрыскиванию камфоры. Каких-либо побочных влияний от применения хинина нам ни разу не пришлось видеть.

Что касается данных физического исследования, то в тех случаях, когда мы имели при хинине наступление кризиса, можно было отметить и ускоренное обратное развитие процесса в легких. В то время, как в контрольных случаях полная ликвидация процесса в легких затягивалась еще на много дней после кризиса, мы в случаях преждевременного наступления кризиса при применении хинина отмечали полное разрешение процесса в течение ближайших же после кризиса дней.

Изучая ежедневно движение количества лейкоцитов и характер лейкоцитарной формулы во всех случаях пневмонии, как леченных хинином, так и без него, мы в общей сложности произвели 273 счета белых кровяных шариков и столько же исследований лейкоцитарной формулы. При этом оказалось, что как лейкоцитоз, так и лейкоцитарная формула во всех случаях пневмонии протекали довольно правильно и совершенно одинаково, завися, повидимому, не от метода лечения пневмонии, а от состояния борьбы организма с инфекцией. Вот почему, в тех случаях, когда под влиянием хинина мы имели укороченное течение процесса, соответственно этому и лейкоцитоз, и лейкоцитарная формула также скорее приходили в норму.

Наблюдая картину крови в течение пневмонии, мы могли установить, что лейкоцитарная кривая, давая колебания, идет параллельно температурной кривой, но не зависит от нее. Далее, я мог подметить, что как лейкоцитоз, так и сдвиг лейкоцитарной формулы влево нарастают за день или за два до кризиса с тем, чтобы перед самым кризисом быстро понизиться. Этот момент как-бы знаменует собой уже произошедший в организме перелом,—так сказать

„биологический кризис“, который в течение ближайших 12 часов обычно проявляется затем в виде клинического кризиса. Зачастую мы, на основании этого перелома, обнаруженного в крови, безошибочно могли предсказать наступление кризиса. Нейтрофилия, довольно резко выраженная в начале процесса, после кризиса, как мы убедились, постепенно приходит в норму так же, как и сдвиг лейкоцитарной формулы. Как правило, мы наблюдали вначале анаэозинофилию; вслед же за наступлением кризиса в крови вновь появляются эозинофилы. Тогда же число лимфоцитов начинает возрастать, приближаясь к норме, и появляется мононуклеоз, который подчас держится еще долго вслед за кризисом, являясь тогда единственным свидетелем перенесенной инфекции. Смотря по длительности или тяжести процесса, раньше или позже в крови появляются, наконец, клетки Türk'a.

Такова картина крови при обычном течении пневмонии. В случаях, протекавших с осложнениями, мы замечали те или иные отклонения этой картины, и наоборот,—по отклонению картины крови от нормальной мы иногда делали предположение об имеющемся в данном случае осложнении, которое, при тщательном исследовании больного, действительно и оказывалось налицо.

Как уже было упомянуто нами выше, Binz установил, что хинин влияет парализующим образом на белые кровяные шарики, а так как в последних мы при пневмонии имеем защитников организма против болезни, то ясно, что вопрос о состоянии лейкоцитов в случаях применения хинина имеет большое принципиальное значение. Sahn-Bronner, желая выяснить этот вопрос, исследовал лейкоцитов каждые 15 минут после применения хинина и установил, что после короткого нарастания лейкоцитов отмечается падение их, которое с известной правильностью достигает минимума через $1\frac{1}{2}$ часа, после чего число белых шариков вновь нарастает и достигает исходного числа. После второй и третьей инъекций хинина этого явления больше не замечается, хинин на лейкоцитоз больше не влияет. В 66 случаях Sahn-Bronner'a даже при энергичной хининовой терапии ему никак не удалось константировать не удалось. Если прибавить сюда данные Neufeld'a и Eugwer'a, экспериментально доказавших, что фагоцитоз дериватами хинина также не нарушается, то можно считать несомненным, что внутримышечное применение Chinini bimuriatici в дозе 0,5 не только не влияет на число лейкоцитов, но и функция их при этом сохраняется.

Оценивая значение хинина, как терапевтического агента при лечении пневмококковой пневмонии, мы, естественно, можем натолкнуться

на некоторые серьезные затруднения, ибо течение этой болезни в значительной мере обуславливается тяжестью инфекции с одной стороны и степенью сопротивляемости и реакцией организма—с другой. Поэтому мы сочли нужным, при изучении влияния хинина на течение пневмонии, принимать во внимание не только клиническую картину, но также факторы эпидемиологической и индивидуальной. С этой целью мы решили сопоставить между собою, с одной стороны, все случаи пневмонии, проведенные в Отделении за предыдущие 2 года, продолжительность течения процесса в них, процент смертности и осложнений, с другой—случаи пневмонии последнего года, притом как леченные хинином, так и не леченные. Результаты этого сопоставления ясны из прилагаемой таблицы № 1.

Таблица № 1.

Период времени.	Пол в % ⁰ / ₀		Возраст в % ⁰ / ₀				Односторонний процесс в % ⁰ / ₀ .	Двусторонний процесс в % ⁰ / ₀ .	Средняя продолжительность в днях.	Смертность в % ⁰ / ₀ .	Осложнения в % ⁰ / ₀ .
	Мужч.	Женщ.	До 20 лет.	От 20-40 лет.	От 40-60 лет.	Вы- ше 60 лет.					
С хин. } 1920-21 г.	47	53	0	58	42	0	94,7	5,3	9,66 дн.	26,3	5,3
	1921-22 г.	39	61	4,3	87	4,3	4,3	91	9	9,8 дн.	24
Без хин. } 1922-23 г.	77,4	22,6	9,3	61,3	20	9,3	74,8	25,2	10,3 дн.	20	8,3
	1922-23 г.	78	22	0	89	11	0	44	56	7,2 дн.	5,3

Сравнивая между собой данные этой таблицы за первые 2 года, мы видим, что состав больных в смысле принадлежности их к тому или другому полу за эти годы был почти одинаков, возрастной состав всех случаев пневмонии за этот период существенных различий также не представлял, локализация процесса была одинакова, средняя продолжительность, смертность и процент осложнений—тоже. В несколько худших условиях находились случаи 1922—23 года, проведенные без хинина, так как случаев с двусторонним поражением мы среди них имели гораздо больше, но зато и средняя продолжительность лихорадочного периода в них была несколько больше; процент смертности был почти одинаков. В общем мы на основании этих данных можем сказать, что эпидемиологические факторы в течение приведенных 3 лет были одинаковы, отсутствие же во всех случаях отягчающих течение болезни моментов говорит за то, что и индивидуальные особенности этих случаев в смысле способности организма к сопротивлению были тоже одинаковы.

Сравнивая теперь случаи 1922—22 года, проведенные без хинина, со случаями этого же года, но леченными хинином, мы видим, что возрастной состав их почти одинаков; в смысле локализации процесса случаи, проведенные с хинином, находились в еще более тяжелых условиях, и все же мы видим в них продолжительность процесса гораздо меньшую, чем в случаях, проведенных без хинина, процент смертности в этой группе в 4 раза меньший, наконец, процент осложнений тоже меньший. Итак, при равных эпидемиологических и индивидуальных факторах влияние хинина несомненно сказывалось у нас не только на клинической картине болезни, но и на продолжительности ее течения, а также на исходе.

Некоторое представление о длительности лихорадочного периода в зависимости от времени применения хинина дает нам таблица № 2.

Таблица № 2.

На который день была сделана первая инъекция хинина.	Число случаев	Процент купирован	Лихорадка прекратилась по истечении:				Случаи без влияния хинина
			2 дней	5 дней	6 дней	7 дней	
1 день	1	—	1	—	—	—	—
2 день	5	1	—	2	1	—	1
3 день	3	—	—	—	1	2	—
4 день	8	1	—	2	1	3	1
5 день	3	—	—	—	2	—	1

Из этой таблицы видно, что наиболее благоприятные результаты от применения хинина мы получили при возможно раннем его применении,—в первые 2 дня. Чем позже нам приходилось применять это средство, тем эффект от него был слабее выражен.

Что касается пути наиболее удобного введения хинина, то нами было испробовано несколько методов: в одних случаях мы делали больному в день поступления его в Отделение внутривенное вливание хинина, через 4 часа внутримышечное впрыскивание и через 48 часов—еще одно внутримышечное впрыскивание хинина; в других случаях мы производили исключительно внутримышечные впрыскивания с такими же промежутками; наконец, в третьих случаях мы делали ежедневные внутримышечные впрыскивания хинина без перерыва на 48 часов, и если на основании наших данных нельзя делать точных выводов относительно преимущества того или другого

из этих методов, то одно несомненно, — что производимые ежедневно, без перерыва, внутримышечные инъекции хинина никакого преимущества не представляют. Относительно 2 других способов применения хинина сделать какой-либо вывод, в виду небольшого количества проведенных случаев, нет возможности, общее же впечатление заставляет нас высказаться в пользу внутримышечных инъекций по Sahn-Bronner'у, т. е. с перерывом после 2-й инъекции на 48 часов.

Остается коснуться еще вопроса о том, как в настоящее время обстоит вопрос о механизме влияния хинина при пневмонии. Экспериментальные исследования Sahn-Bronner'a показали, что влияние хинина имеет место только при парентеральном введении его, и это понятно: в то время, как при введении хинина per os только очень небольшое количество его из кишечника поступает в кровь, при парентеральном введении хинин удается обнаружить в крови довольно продолжительное время. Опытами на собаках Giemsa и Schaumann доказали, что из крови хинин поступает в органы и здесь накапливаются; тоже доказал Giemsa на людях, страдающих морской лихорадкой. По Sahn-Bronner'у те же соотношения имеют место и у пневмоника: хинин накапливается в селезенке, в надпочечниках и особенно в пневмонически-инфильтрованных легких и, спустя еще много дней после инъекции, продолжает выделяться в небольших количествах с пневмонической мокротой.

Что касается влияния хинина на возбудителя пневмонии, то установить прямое влияние на него хинина на основании литературных данных — нет возможности. Правда, известно, что действие хинина относится только к пневмококковым пневмониям, и что в тех случаях, когда при посевах устанавливалось наличие стрептококков или Friedländer'овских бактерий, применение хинина не дает никакого эффекта. Но, с другой стороны, известно также из опытов Morgenroth'a и его учеников, что, в противоположность optochin'у, хинин *in vitro*, как и при опытах на животных, никакими бактерицидными свойствами в отношении пневмококков не обладает, так что предполагать прямое влияние хинина на этих микробов нет основания. Во всяком случае клинические наблюдения говорят скорее за то, что хинин действует не на отдельные симптомы, а на общую картину болезни, и если мы не имеем возможности высказаться здесь о механизме влияния хинина, то самый факт влияния его при пневмококковой пневмонии на основании приведенных данных очевиден. Вот почему вопрос о применении хинина при пневмонии в связи с его доступностью и простотой техники лечения заслуживает, на наш взгляд, большого внимания.

Считая количество наших наблюдений недостаточным, мы все же позволим себе сделать нижеследующие выводы: 1) благоприятное влияние хинина при пневмонии сказывается как на уменьшении процента смертности, так и на укорочении лихорадочного периода; 2) при лечении хинином бывают менее выражены явления пневмококковой токсэмии: одышка становится меньше, пульс полнее и ровнее, общее самочувствие больного значительно улучшается, появляется аппетит; 3) наиболее благоприятные результаты получаются в случаях пневмококковой пневмонии, при возможно раннем применении хинина; 4) наиболее целесообразным методом для пользования хинином надо считать внутримышечные инъекции его по 0,5 grо die с перерывом на 48 часов после 2-й инъекции; 5) увеличение доз хинина, или учащение их назначения, повидимому, не улучшает течения пневмонического процесса, почему мы считаем их излишними; 6) применяя хинин, мы никогда не наблюдали какого-либо побочного неблагоприятного действия, как то имеет место при optochin'e; 7) в каждом случае пневмонии систематическое изучение лейкоцитоза и лейкоцитарной формулы по Schilling'у весьма желательны; 8) лейкоцитоз и лейкоцитарная формула, являясь весьма чувствительной реакцией организма и симптомом, идущим всегда впереди других клинических симптомов, дают нам возможность правильно ориентироваться относительно состояния борьбы организма с инфекцией и наряду с диагностическим значением имеют также значение прогностическое.

ЛИТЕРАТУРА.

- 1) Aufrecht. Nothnagel's specielle Pathologie u. Therapie, 1899, Bd 14.—2) Petzold. Deut. Arch f. klin. Med., Bd LXX.—3) Sahn-Bronner. Ergebnisse d. innere Medizin, 1922, Bd 21.—4) John. Deut. med. Woch., 1923, № 12.—5) Laehr. Berl. klin. Woch. 1893, № 36.—6) Schilling-Tourban. Fol. Haematol., 1911, Bd XII.—7) Schilling. Das Blutbild u. seine klinische Verwertung. 1922.