

О малярии.

(Доклад в научном собрании врачей Казанского Клинического Института*).

Руководителя Германской Врачебной Миссии Красного Креста проф. Р. Mühlen's'a.

(С 3 рисунками).

За время работы Германской Врачебной Миссии в России мы могли убедиться, что вопросы, касающиеся малярии, вызывают особенный интерес среди наших русских товарищ. Мы, немцы, уже давно знали из русской литературы, что малярия в России является, по выражению д-ра Шингаревой, настоящим бичем пародным, и что борьба с нею должна вестись так же, если не более энергично и настойчиво, как и с эпидемиями других заразных болезней—чумой, холерой, оспой, тифом и др. Если 10 лет тому назад ежегодное количество малярийных заболеваний в России доходило до 4 мил., т. е. 23 больных на 1000 чел., то в настоящее время это процентное отношение значительно повысилось.

Последняя война, самая страшная из всех пережитых человечеством, подтвердила опыт прежних военных походов. В небольшой брошюре д-ра Шингаревой мы читаем следующее: „Каждый военный поход, начиная со времени Петра Великого, уносил из наших войск громадное количество жертв, погибавших от малярии“. То же самое можно сказать про военные силы всех наций, участвовавших в мировой войне: на многих фронтах, особенно на восточных и южных, малярия являлась одной из важнейших болезней военного времени, гораздо более грозной, чем обычные военные эпидемии, как тиф, холера, дизентерия и др.

Однако, малярия не перестала свирепствовать и после войны. Напротив, в некоторых странах, как, напр., в России, Турциио, на Балканах, она не только усилилась в старых очагах заразы, и появилась и в новых местах. Как пример такого распространения можно назвать Петроград и указать на тот факт, что за последние годы малярия в России распространилась далеко, на север, в местности до сих пор свободные от нее.

*) Перевод с оригинальной немецкой рукописи д-ра Р. А. Авербух.

У нас в Германии, как на северо-западе, так и на юго-востоке, также оживились старые эпидемические малярийные очаги, и, кроме того, в связи с занесенными случаями, появились новые заболевания. Особенно замечательно то, что даже в наших северных широтах появились первичные, самостоятельные заболевания тропической малярией,—иначе говоря, местно возникшие заражения *Plasmodio innaculato*. Так, напр., мы наблюдали один случай тропической малярии в Дусбурге (Нижне-Рейнская провинция). В Кальварии (Северная Польша), на 54° широты, в 1915 г. был также установлен самостоятельный случай тропической малярии. Другой такой же случай был обнаружен в Восточной Пруссии. Имеется сообщение, что во Франции, в различных провинциях, наблюдалось больше двадцати несомненно самостоятельных случаев заражения паразитом *m. tropicae*; такие же случаи наблюдались и в Англии. Кроме того, во Франции, в Бретани, был обнаружен новый значительный очаг *m. quartanae*. Я лично мог установить, что малярия вместе с ее передатчиком, *Anopheles*, была занесена в этапные пункты Синайской пустыни.

Если мы обратимся теперь к вопросу о причинах такого сильного распространения малярии, то нам придется принять во внимание следующие, вызванные войною, обстоятельства: 1) массовые скопления людей в эпидемических малярийных местностях; 2) усиленное сообщение между малярийными и свободными от малярии местностями, в особенности возвращение на родину многочисленных паразитоносителей; 3) слабую сопротивляемость организма, пониженную вследствие перенесенных трудностей войны и позднейшего плохого, во многих странах, питания; 4) недостаток хинина в некоторых странах; 5) усиленное размножение *Anopheles* вследствие оскудения сельского хозяйства и приостановки осушительных работ с одной стороны и занесения *Anopheles* в некоторые местности, как, напр., в Россию,—с другой, 6) возможные климатические влияния, в частности повышение годовой изотермы за последние годы.

Дальнейшим важным эпидемиологическим фактом является то обстоятельство, что в некоторых субтропических и даже дальше к северу расположенных местностях констатировано колоссальное усиление тропической малярии, как в смысле распространения, так и в смысле тяжести заболевания; в то же время во многих тропических странах, особенно в немецких восточно-африканских колониях, а отчасти также и в Западной Африке, установлено, что огношение между частотой *malariae tertiana* и *tropicae* изменилось за последнее время в сторону первой.

За время войны особенное внимание обратили на себя малярийные заболевания, возникшие после продолжительного скрытого (resp. инкубационного) периода. Мы, немцы, наблюдали много таких случаев, занесенных с Востока, особенно из Волыни. Мне самому удавалось констатировать малярию у солдат спустя 6—12 месяцев после их возвращения с восточного фронта, причем эти люди никогда раньше не страдали малярией и не принимали хинина. Такие первичные заболевания появлялись главным образом весной; очевидно, заражение в этих случаях произошло летом или осенью предыдущего года на фронте, но болезнь тогда ничем себя не проявляла.

Появление таких первичных заболеваний весной представляет огромный эпидемиологический интерес: во время малярийной эпидемии в Эмдене (Северо-восточная Германия) в 1918 г. установлено первичных заболеваний: в марте—200, в апреле—697, в мае—1112, в июне—950, в июле—425, в последующие осенние месяцы еще меньше. На основании изучения эпидемии на месте я пришел к заключению, что целый ряд этих первичных заболеваний в марте, апреле и мае были ничем иным, как результатом инфекции, имевшей место в предыдущем году,—другими словами, здесь мы имели дело с заболеваниями, проявившимися после продолжительного скрытого периода. Во всяком случае их нельзя было без пытажки рассматривать, как первичные весенние инфекции, вызванные климатическими или какими-либо другими условиями. То же самое справедливо, может быть, и по отношению к весенным подъемам малярийной кривой в других странах. Во всяком случае следовало бы чаще, чем раньше, думать о возможности продолжительного скрытого периода, а не об'яснять все весенние заболевания рецидивами.

Можно было бы предположить, что новые весенние заболевания вызваны *Anopheles*, заразившимися в отапливаемых помещениях зимой или весной от паразитоносителей. Однако все мои попытки обнаружить зараженных комаров в таких малярийных домах были совершенно безрезультатны. Совершенно таким же образом ни мне, ни другим исследователям не удалось установить перезимовывания зараженных малярией комаров,—точнее выражаясь, перезимовывания спорозоидов в комарах и наследственной передачи их следующему поколению последних.

Впрочем мои наблюдения над искусственно зараженными комарами в Гамбургском Тропическом Институте обнаружили некоторые

новые данные по вопросу о перезимовывании спорозоитов,—данные, совпадающие отчасти с данными, полученными проф. Мауегом при искусственном заражении комаров рода *Culex* протеозомами, а именно, у одного комара, зараженного *Pl. vivax*, на 21-й день после заражения я обнаружил в срезах спорозоитов, частью расположенных поодиночке, частью скопившихся в большом количестве в тканевых щелях между пучками мышц *thorax'a*. Особенно обильны были эти скопления в отдельных срезах между продольными волокнами летательной мышцы, а также в пучках шейных, ножных и даже малых головных мышц (рис. 1). Далее, спорозоиты были обнаружены в сердце, а грудная часть аорты была битком набита ими (рис. 2). Замечательную картину представляли также скопления бесчисленных спорозоитов, расположенных в виде колоний в брюшной полости, главным образом между задними отрезками кишечника. Нигде, однако, спорозоиты не оказались проникшими в яичники. В противоположность этому, в продольном разрезе щупальца (*palpus*) (рис. 3), а также в спинном щитке (*scutellum*), я нашел тысячи спорозоитов. Эти находки в мышцах, а особенно в щупальцах и в щите, наводят на мысль, что здесь мы, может быть, имеем места зимовки малярийных зародышей, которые в дальнейшем (возможно, весной) переселяются отсюда снова в слюнные железы. Впрочем, до поры до времени я предлагаю рассматривать это предположение только как рабочую гипотезу. Должен еще заметить, что эти новые интересные данные были получены мной спустя три недели после заражения, в то время, когда в желудке комара не было уже и следа ооцист, а слюнные железы, напротив того, даже в боковых своих дольках содержали большое количество спорозоитов.

Как известно, комар вида *Anopheles* до последнего времени считался единственным передатчиком малярии, а человек—ее единственным хозяином среди млекопитающих. Недавно были опубликованы исследования *Reichenow'a*, обнаружившего малярийного паразита и даже полуулунные его формы у человекоподобных обезьян Камеруна. В свою очередь *Mesnil* и *Roubaud* сообщают об удачном заражении шимпанзе человеческой малярией. Насколько все эти новые факты видоизменяют старые положения,—иными словами, являются ли и обезьяны промежуточными хозяевами малярийного паразита,—это нуждается еще в дальнейшем подтверждении. Принимая во внимание возможность смешения с известным, схожим морфологически, но не передающимся человеку, паразитом обезьяней малярии, было бы особенно важно установить,



Рис.1.

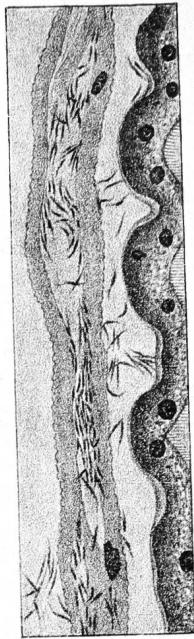
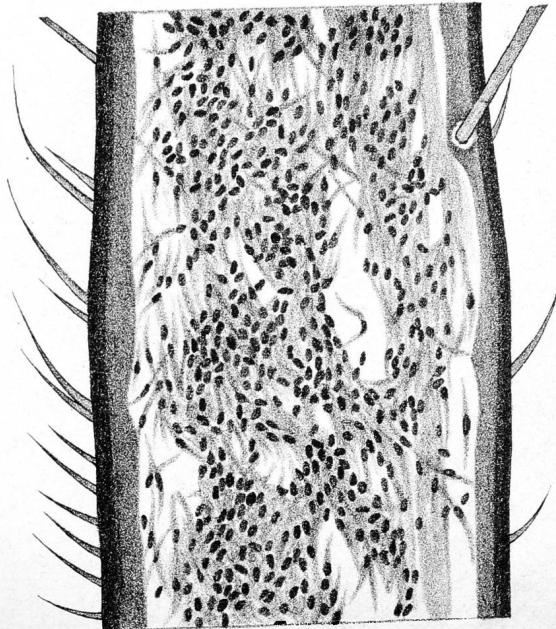


Рис.2.



путем перекрестного эксперимента, передачу паразита Reichе-
нова человеку.

Что касается морфологии и биологии малярийного паразита, то в этой области последние годы не дали ничего особенно новаго. При массовых исследованиях во время войны в деле микроскопического диагноза хорошую службу сослужил так называемый метод толстой капли. При некотором навыке, с помощью этого метода можно провести также и дифференциальный диагноз между тремя видами малярийного паразита: *Plasmodium vivax*, *Pl. malariae* и *Pl. immaculatum*.

Оживленные споры за последнее время вызвала так называемая унитарная теория, т. е. вопрос об единстве малярийного паразита. Как известно, многие исследователи, с Laveranом и Reichenом во главе, твердо держатся того мнения, что существует только один единственный малярийный паразит, который, будучи полиморфным, изменяет свой тип, смотря по индивидуальному предрасположению пораженного организма, под влиянием климатических и других условий. Laveran говорит: „Le parasite est unique, mais son évolution est variable“. В то время, как, в противоположность этой теории, большинство авторов и теперь еще различают три вида малярийного паразита, резко разграничивая их друг от друга и морфологически, и клинически, другие исследователи принимают больше трех видов, а именно: *Pl. tenuis* (Stephens), *Pl. vivax variab.* *minuta* Emin (Ziemann), *Pl. camerunense* Emin, *Pl. caucasicum* (Марциновский) и *Laverania perniciosa* (Ziemann). Обоснованность этих видов авторы пытаются обосновать морфологическими различиями. Совершенно не касаясь вопроса о правильности такой классификации, я хотел бы самым решительным образом высказаться против унитаризма. Если уже совершенно ясные клинические и морфологические особенности сами по себе не оставляют никакого места сомнению, то непосредственные перевивки малярии от человека к человеку устраниют его окончательно. Предпринятые мною совместно с Weygandt'ом и Kirschbaum'ом в Гамбурге многочисленные (свыше ста) опыты с искусственным заражением человека малярией, произведенные путем непосредственной перевивки малярийной крови, показали, что у привитых получался как клинически, так и паразитологически тот же тип малярии: от пациентов с *Pl. vivax* мы получали всегда инфекцию *mal. tertiana*, с *Pl. malariae*—исключительно *mal. quartana*, с *Pl. immaculatum*—только *mal. trispica*. При этом несколько поко-

дений паразита одного и того же типа перевивались от человека к человеку, но никогда не превращались в паразита другого типа. Поколения возбудителей *m. tropicae* сохраняли даже в наших широтах в течение всего лета, осени, зимы и весны все морфологические особенности *Pl. immaculati*, вплоть до образования полулуний; совершенно также и *Pl. vivax* в течение летних и осенних месяцев не принимал характера *Pl. immaculati*. Далее, я имел возможность наблюдать пациентов, которые были сначала заражены *Pl. vivax*, излечены хинином, а через два месяца мне удавалось заражать их *Pl. malariae*, т. е. типа *m. quartanae*.

Мне удалось также через два месяца после перенесенного искусственного заболевания *tertian'ой* добиться вторичного заражения и тем же самым, и другим поколением возбудителей *tertianaе*; факт этот свидетельствует, что излеченная малярия не дает абсолютного иммунитета.

Чтобы читателям не показалась жестокой та легкость, с которой я сообщаю о свыше 100 искусственных заражениях человека малярией, я должен сообщить здесь о цели, с которой были предприняты эти искусственные заражения. Они были произведены не только с целью выяснить ряд паразитологических и других вопросов; здесь дело шло о прививке лихорадочных заболеваний (между прочим и возвратного тифа) прогрессивным паралитикам с терапевтической целью. Может быть, читателям уже известны опыты Wagner'a v. Jaegg'а в Вене, который первый наблюдал ремиссии у паралитиков после прививки им малярии. Нам также удалось констатировать у целого ряда паралитиков, привитых малярией или возвратным тифом, настолько значительные ремиссии, что больные снова становились работоспособными. Наиболее продолжительные из этих ремиссий делятся уже больше двух лет.

Самым интересным для микробиолога является вопрос о способе воздействия этих лихорадочных инфекций на прогрессивный паралич. По аналогии с сифилисом кроликов, где спирохэты исчезали, и болезнь излечивалась после помещения животных в t^0 41—42°С., некоторые авторы полагают, что и при прогрессивном параличе дело идет о гибели спирохэт в мозгу больных под влиянием высокой температуры. Лично я, однако, склонен думать, что искусственное заражение малярией и возвратным тифом вызывает известные изменения в организме, известную защитительную реакцию, сначала, конечно, против искусственной малярийной инфекции, но одновременно с этим и против старой, дремлющей в организме сифилитической заразы, проявляющейся в виде прогрессивного парали-

ча. Аналогичные процессы встречаются и при других болезнях. Так, напр., мне и другим исследователям приходилось видеть, что в начале и в течение сыпного тифа повышалось образование антител против ранее перенесенных брюшного тифа или паратифа. Мне случалось, далее, наблюдать при сыпном тифе положительную реакцию *Vidal'a* с тифом *Eberth'a* и паратифом А и В в очень высоких разведениях.

Наши искусственные заражения малярией дали нам возможность подойти экспериментально к разрешению и других вопросов, выпавших на повреждение за время войны, напр., к вопросу о рецидивах этой болезни, о лечении ее хинином и пр. Здесь я не буду подробно останавливаться на этом,— как только что указаны, так и другие интересные вопросы я надеюсь подробно осветить в другом докладе. Такими вопросами являются вопросы о возможном половом развитии малярийного плазмодия в человеческом организме и о внутрительцевом оплодотворении, в которое я лично не верю, затем — о культуре малярийных плазмодиев, о Wassermannовой реакции при малярии, о партеногенезе, а также о новейших патолого-анатомических находках вроде, напр., энцефалита после укуса блоки и малярийной гранулемы *Dürgska*.

В общем по поводу этих вопросов я хотел бы сообщить, что при перевивках малярии от человека к человеку я никогда не имел случая наблюдать передачи привыкания к хинину или устойчивости по отношению к этому препарату; мне не приходилось также видеть, чтобы передавалась склонность к рецидивам отдельных поколений плазмодиев. При крайнем недостатке хинина, наблюдающемся в настоящее время, я считал бы величайшим также указать, что как при искусственно вызванных заболеваниях, так и при рецидивах я видел прекрасные результаты от гораздо меньших доз хинина, чем какие до сих пор употреблялись. Искусственно привитую *malariae tertianam* я излечивал, напр., дозами всего в 0,5—0,6 *pro die*, а все количество хинина, нужное для полного курса лечения, колебалось между 3,5 и 13,0 хинина, включая сюда и последовательное лечение. При рецидивах я пользовался дозами по 0,3 2 раза в день и получал результаты не худшие, чем при 1,0—2,0 *pro die*.

Я хотел бы здесь коснуться еще важного для практического действия вопроса о профилактике малярии и вообще о борьбе с нею и поделиться с вами результатами моего военного опыта. Как известно, с малярией можно бороться или путем уничтожения паразитов

в человеческой крови, т. е., другими словами, говоря, путем систематического лечения всех больных и паразитоносителей, или же путем уничтожения передатчиков малярии — комаров и их зародышей и предохранения людей от их укусов.

Уничтожение паразитов в периферической крови человека производится специфическим средством против малярии, хинином, в виде хининовой терапии и хининовой профилактики.

Едва ли какой другой вопрос вызывал такие ожесточенные споры в медицинской литературе военного времени, как именно вопрос о хининовой профилактике и терапии. Целые горы литературы были нагромождены по этому вопросу, и все-таки они не прибавили ничего нового к нашим сведениям довоенного времени. Поэтому я не буду подробно останавливаться на всех спорных вопросах и скажу только в общих чертах, что при так наз. „военной малярии“ на южных фронтах как хининовая терапия, так и профилактика оказывались часто бессильными. Дело дошло до того, что некоторые очень серьезные исследователи на французском и английском фронтах, в Салониках и Палестине, пришли к заключению, что хининовая профилактика в войсках скорее вредна, чем полезна. Несомненно, во время войны в войсках сильно злоупотребляли как хининовой профилактикой, так и терапией, особенно в том направлении, что многие врачи, которым малярия была раньше незнакома, считали себя обязанными изобретать новые методы лечения. Много делалось ошибок и в применении старых методов. Давали или слишком много, или слишком мало хинина, давали нерегулярно, или совсем не давали. Я сам не раз наблюдал, как солдаты в оккупированных греческих местностях и на турецком фронте торговали хинином, — тем более, что гражданское население этих малярийных местностей совершенно не имело этого средства. Некоторые не принимали хинина из принципиальных соображений. Все это было, конечно, возможно только потому, что не было правильного наблюдения за приемами хинина. Однако у многих солдат, несомненно проводивших и правильную профилактику, все-таки не удавалось предотвратить приступа болезни, хотя в подобных случаях он большей частью и протекал слабее. Также и лечение хинином, иногда в количестве до 2,0 pro die, оставалось иногда безрезультатным. Мне даже приходилось иногда видеть, что повышение дозы до 2,0 во время лечения вызывало типичные приступы с плазмодиями в крови.