

Из детской клиники Казанского Гос. института для усов. врачей им. В. И. Ленина. (Завед. проф. Е. М. Лепский).

К специфической терапии цереброспинального менингита.¹⁾

Ассистентов **Ф. Х. Басырова** и **И. А. Чекалина**.

Несмотря на большое количество работ, посвященных авторами разных стран вопросу о лечении цереброспинального менингита, вопрос этот до сего времени не может считаться решенным окончательно. Если появившаяся в недавнее время специфическая сыворотка быстро приобрела многочисленных сторонников, то, с другой стороны, наблюдавшиеся некоторыми авторами неудачи при ее применении создали и противников, повели к скептическому и отрицательному отношению к этому роду лечения менингитов. Разноречивость мнений о том или другом методе лечения менингитов становится понятной, когда мы примем во внимание, что разница в течении менингитов в разные годы и в разных местностях земного шара сама по себе слишком велика. Наряду с крайне „легкими“ эпидемиями, дающими большое количество случаев, протекающих благоприятно почти без лечения, встречаются и изобилующие тяжелыми, не поддающимися никаким методам лечения случаями. Эта тяжесть эпидемии всегда должна учитываться при оценке того или иного метода лечения. За последние годы, благодаря работам Griffith'a, Easthood'a, Scott'a и Gordon'a, с одной стороны, и Dopter'a, Nicolle, Debains и Jouan'a, с другой, которые объяснили прежние неудачи, лечение специфической сывороткой получило более широкое распространение и применение. Указанные авторы, разработав учение о делении менингококка на несколько видов (А. В. С. D.—французских и I, II, III и IV английских авторов), привели к возможности приготовления сывороток, действительных в самых разнообразных случаях менингита. Все же оказалось, что лечение менингитиков сывороткой, приготовленной при помощи иммунизации животных, хотя бы и всеми видами менингококка, не во всех случаях (местностях) дает одинаковые результаты, и за последнее время раздаются голоса за необходимость приготовления сывороток при помощи местных штаммов менингококка. В связи с этим представляют интерес наблюдения, сделанные в детской клинике Гос. Ин-та для усовершенствования врачей им. Ленина в Казани, над применением сыворотки Казанского Микробиологического Ин-та, приготовленной главным образом при помощи местных штаммов менингококков, выделенных в Казани в нашей клинике.

Наблюдения наши захватывают период времени с октября 1930 г. и по первую половину июня 1931 г. включительно, т. е. время, когда, по поступающим из разных источников сведениям, многие пункты СССР были охвачены значительной вспышкой эпидемии цереброспинального менингита.

¹⁾ Доложено на заседании секции педиатров Казан. научн. ассоц. врачей 30 декабря 31 года.

Наблюдавшаяся в Казани эпидемия 1930/31 г. характеризуется особенностями, без упоминания которых вообще было бы трудно судить о силе того или другого лечебного средства. Подробную характеристику нашего материала мы дадим ниже, здесь же упомянем только, что данная эпидемия характеризуется необычайно большим для э. п. м. % случаев с помрачением и полной потерей сознания, судорогами общими или отдельных групп мускулатуры, рвотой, нередко присоединением энцефалитического компонента и, как правило, резко выраженными менингеальными явлениями, т. е. всеми теми симптомами, которые говорят о преобладании в данной эпидемии случаев тяжелых, дающих наиболее неблагоприятный прогноз. Заболевание начиналось в подавляющем большинстве случаев внезапно, резко, давая высокий подъем температуры и большие размахи ее, часто сопровождаясь септического характера сыпями, тяжелыми осложнениями и сопутствующими заболеваниями. Эти сопутствующие заболевания, обычно в форме пневмонии, особенно в первые дни заболевания, резко выступали на первый план, затушевывая и отягчая основное заболевание. Случаев с неясно выраженными симптомами и легким течением было крайне мало, да и то главным образом в первые месяцы наблюдений, когда заболевания носили скорее спорадический характер. Люмбальная пункция в начале заболевания давала в большинстве случаев резко мутную жидкость с значительным, обычно, количеством менингококков, располагавшихся часто экстра-целлюлярно. Все выше изложенное свидетельствует о том, что описываемая нами эпидемия цереброспин. менингита ни в коем случае не может быть отнесена к числу легких.

Всего под нашим наблюдением находилось 57 детей, которые по возрасту распределялись следующим образом: до 1 г.—25 чел., с 1 до 3 л.—17 чел., 3-х и старше—15 чел.

По времени, протекшем с момента заболевания, поступили: до 5 дня—32, от 5 до 10 дня—12 и позже 10 дней—13 ч.

Из 57 случаев заболевание началось внезапно в 36 случ.; начало заболевания сопровождалось другими заболеваниями: гриппом в 9 случаях; пневмонией в 4 случаях. Из последних особенно интересен 6-ой Б. 5 мес. (истор. бол. № 121), у которого заболевание началось с пневмонии и только в последующие дни присоединились менингеальные симптомы.

В большинстве случаев болезнь сопровождалась помрачением сознания (39,5%) или же полной потерей его (23,2%), и только в 37,3% случаев сознание оставалось ясным. Этот большой процент помрачения сознания является особо заслуживающим внимания, т. к. обычно эпид. цер. мен. не обладает способностью так резко влиять на сознание больного. Рвота наблюдалась у 39 наших больных, судороги в 24 случаях. В 6 случаях наблюдалось высыпание *herpes labialis*.

Особо характерным для данной эпидемии является также довольно частое появление геморрагических сыпей; у наших больных они наблюдались в 10 случаях. Собственно менингеальные симптомы (Керниг, Brudzinsky, запрокидывание головки, ригидность затылка, напряжение родничка) были выражены резко в 16 случаях, значительно выражены в 28 случ., слабо выражены или совсем не выражены в 13 случ.

Особо должны быть отмечены поступившие уже с блоком 2 больных, из которых один (У-кий, 11 мес., истор. бол. № 1528) поступил через месяц после начала заболевания, дал прозрачную и стерильную люмбальную жидкость и гной При пункции боковых желудочков; у другого больного (П-ва, 4 мес., истор. бол. № 1557) при люмбальной пункции жидкости не было получено совершенно, при пункции же боковых желудочков получено: на глубине около 1 см.—гной (*pusocephalus* тип.), а на глубине 1¹/₂ см. мутная жидкость под большим давлением (*pusocephalus*

lus interans). В каждом случае мы производили обследование получаемой при люмбальной пункции жидкости на менингококки, делая посев на асцит-агар, причем в 19 случаях (33%) менингококки находились в значительном количестве, в 6 случаях (28%) их было очень много и в 22 случаях (39%) они были единичными.

Для правильной оценки успехов или неудач от применения серотерапии имеет большое значение учет серологической группировки, как менингококков, выделенных от больных, так и менингококков, которые служили для иммунизации лошадей, давших сыворотку.

Обследованный нами в этом отношении материал показывает следующее: всего выделено нами было 41 штамм менингококка, из которых 15 штаммов относились к группе „А“, 12—„В“ и 14—„С“.

Необходимые для реакции сыворотки мы получали путем иммунизации кроликов штаммами менингококка различных групп, ранее выделенными в нашей клинике М. Н. Лукьянчиковой. Самая иммунизация кроликов проводилась нами следующим образом:

Трем кроликам инъексировали: первому тип „А“, второму—„В“ и третьему—„С“. Доза:

1-ая инъекция	1/4	убитой	агар.	суточн.	культ.	под	кожу.
2-ая	1/2	„	„	„	„	„	„
3-ья	1/2	живой	„	„	„	„	„
4-ая	1/2	„	„	„	„	„	в вену уха.
5-ая	3/4	„	„	„	„	„	„
6-ая	1	„	„	„	„	„	„
7-ая	1	„	„	„	„	„	„
8-ая	1 1/2	„	„	„	„	„	„

Полученные таким образом кроличьи сыворотки и применялись нами в значительном большинстве наших случаев. Часть реакции была проделана с кроличьими сыворотками, любезно предоставленными нам сотрудником Казанского Микроб. Ин-та д-ром Фазлуллиным, которому и пользуемся случаем принести глубокую благодарность.

В. Л. Троицкий, отмечая специфичность кроличьих иммунных сывороток типа „А“ и „С“, указывает на отсутствие таковой в сыворотках, полученных иммунизацией типа „В“, каковые, по его свидетельству, агглютинируют часто менингококки типа „А“ в том же разведении, что и менингококки типа „В“. Эта невысокая специфичность давала себя сильно чувствовать при производстве нами реакции агглютинации. Приходилось весьма часто колебаться при чтении результатов реакции и нередко только повторение реакции, усиление разведений и тщательная коллективная оценка результатов позволяли прийти к окончательному выводу. Самая реакция производилась нами при температуре 37° С в термостате, результат читался через сутки. Титр полученных нами сывороток давал значительную разницу в зависимости от типа сыворотки. Более высоким титром отличалась сыворотка типа „А“ (от 500 до 1000—1200), титр же сыворотки „В“ и „С“ получался значительно ниже (от 150 до 600), причем одни штаммы одного и того же типа менингококка агглютинировались более сильными разведениями сыворотки, другие же—меньшими.

Первая серия примененной нами сыворотки Каз. Микроб. Института, согласно представленным нам сведениям, приготовлялась следующим образом: иммунизация лошади началась убитой культурой менингококка (при 60° в течение 10 м.) под кожу в колич. 5 к. с. (1/2 культуры), второй раз 10 к. с. (цельн. культ.), 3-й раз 1 1/2 культ., 4-й раз 3 культ., 5 раз 4 культ., 6-й раз введено внутривенно 1 культ. убит. микроб., реакция была очень слабая, поэтому в 7-й раз ввели 4 культуры, реакция тоже очень слабая; с 8-го впрыскивания перешли на живую культуру, введено 4 жив. культуры внутривенно, и постепенно дошли до 20 живых культур; кроме того, было сделано 3 впрыскивания „менингококкового токсина“, т. е. вводились старые лизированные культуры на сывороточном бульоне, в 20 к. с., 50 к. с. и 100 к. с. токсина. Следующие II и III серии сыворотки были получены после иммунизации по аналогичной схеме, причем, конечно, курс иммунизации проходил значительно быстрее. Согласно полученным нами от завед. сывороточным отделением Каз. Микроб. Ин-та, д-ра Фазлуллина сведениям, только в самом начале и 2 раза в середине иммунизации применялись московские штаммы менингококков, а все остальное время, в частности при впрыскивании больших доз в конце

иммунизации, применялись выделенные в нашей клинике штаммы. За любезное предоставление нам сыворотки Каз. Микробиологич. Ин-ту приносим глубокую благодарность.

Несколько остановимся на *методике применения сыворотки*. Из различных способов введения сыворотки мы применяли преимущественно интралюмбальный, но в первые дни лечения, особенно в свежих случаях, когда заболевание может еще не быть строго локализованным только в мозговых оболочках, а имеется общая инфекция всего организма, нами применялось кроме того и внутримышечное введение сыворотки. Другие способы введения (желудочковые, субоципитальный, эпидуральный) нами совершенно не применялись. В дозировке сыворотки мы избегали массовых доз, вводили нашим больным в первые дни, по возможности, ежедневно по 10—20 куб. с. (в зависимости от возраста) интралюмбально и столько же интрамускулярно, продолжая в дальнейшем делать только люмбальные пункции. В случаях, где жидкость вытекала в очень небольшом количестве или совсем не вытекала, а также там, где мы опасались колющаса, мы вынуждены были пользоваться только интрамускулярными инъекциями. Принимая во внимание наибольшую действительность сыворотки именно в начале болезни, а также с целью ввести необходимое количество сыворотки до появления сывороточной болезни, мы старались по мере возможности сосредоточить введение сыворотки в первые 8—10 дней лечения с тем, чтобы в дальнейшем приходилось применять введение сыворотки возможно меньше. Впрочем, в тех случаях, где мы применяли сывороточное лечение и в более позднее время, даже в некоторых случаях при наличии выраженных явлений сывороточной болезни, никаких особенно неблагоприятных последствий мы не наблюдали. В 2-х наших случаях, после длительного лечения сывороткой, не приведшего к окончательному результату, нами была применена приготовленная нами аутовакцина, причем мы вводили ее подкожно в дозах, содержащих от 20 мил. до 200 миллионов микробов, с промежутками в 2—3 дня и с постепенным повышением дозы.

Из 57 бывших под наблюдением больных 44 пользовались сывороткой Каз. Микроб. Ин-та, один совсем не получал ее, а 12 детей получали сыворотку Ленинград. Ин-та экспер. медицины (годовой давности), причем сделано это было отчасти с целью создать возможность для сравнения действия обеих этих сывороток и отчасти вследствие недостаточного количества местной сыворотки, бывшего в нашем распоряжении. Никакого отбора больных для лечения той или иной сывороткой мы не производили, а назначали то или другое лечение в порядке строгой очереди.

Количество выпускаемой нами при пункциях жидкости равнялось в среднем 25—35 к. с. в зависимости от давления, под которым вытекала жидкость, напряжения родничка и общего состояния больного. В некоторых же случаях для того, чтобы привести давление по возможности к норме и создать благоприятные условия для введения сыворотки в канал, приходилось выпускать до 60 к. с. люмбальной жидкости, что проходило без каких-либо неблагоприятных явлений. Количество полученной отдельными больными сыворотки было весьма различным, в зависимости более всего от длительности заболевания. Так, например, были случаи, где достаточным оказалось 80 к. с. сыворотки (6-ая Т., 9 мес., истор. бол. № 1380), 58 к. с. (6-ой Ч., 2 года, истор. № 1540) и даже 50 к. с. (6-ая Г., 1 год, истор. бол. № 79), и, наоборот, в некоторых случаях количество вводимой 6-му сыворотки доходило до 300 к. с. (6-ая И., 14 л. истор. бол. № 47); в среднем, на каждого больного приходится по 150 к. с. сыворотки, из которых 60 к. с.—в люмбальный канал и 90 к. с.—в мышцы. Все эти данные касаются выздоровевших больных.

Общие результаты нашей терапии таковы: в возрасте до 1 года выздор. 10, выписалось без улучшения 7, умерло 8; от 1—3 лет: выздор. 10, без улучш. 5, умер. 2; от 3 и старше лет: выздор. 14, без улучш. 0, умер 1.

Если мы возьмем только 44 случая леченных местной сывороткой, то данные представляются в следующем виде: в возрасте до 1 года вызд. 9, без улучш. 4, умер. 3; от 1—3 лет: вызд. 9, без улучш. 3, умер 1; от 3 л. и старше: вызд. 14, без улучш. 0, умер 1. Следовательно, всего из 44 выздоровело 32.

12 случаев, леченные Ленинград. сывороткой, дали следующие результаты: до 1 года: вызд. 1, без улучш. 3, умер. 4; от 1—3 лет: вызд. 1, без улучш. 2, умер 1.

Из вышеприведенных данных видно, что лечение местной сывороткой дало лучшие результаты не только в сравнении с применявшейся одновременно ленинградской, что можно было бы объяснить разной их давностью и разницей материала, но и по сравнению с другими сыворотками того же Ленинград. ин-та, которыми лечили менингитиков. Так, по данным М. Н. Лукьянчиковой в 1923 г. из 16 случаев погибло 14; в 1924 году из 12 случаев 3-ое выздоровело, уже только в 1927 г. сыворотка Ленинград. Ин-та exper. мед. дала более или менее удовлетворительные результаты: из 31 случая вызд. 18, умерло 6 и без улучш. выписалось 7; но все же эти цифры ниже, чем мы имеем при лечении местной сывороткой. Мы здесь должны оговориться, что хотя мы для лечения ленинград. сывороткой не производили отбора больных, но случайно самый материал оказался менее благоприятным для терапии: много было детей грудного возраста, совершенно не было детей старшего возраста, многие из них поступили в клинику позднее 10 дней с начала заболевания. Однако все эти обстоятельства не могут затуманить тех благоприятных результатов в такую серьезную по тяжести эпидемию, которые у нас получились у детей, леченных местной сывороткой. Здесь, даже в группе грудных, число выздоровевших оказалось больше половины (56%), а из 15 детей старше 3-х лет только 1 умер, остальные же 14 чел. выздоровели.

Случаи, леченные местной сывороткой, в зависимости от времени поступления дают следующую картину: из поступивших до 5 дней—вызд. 24, без улучш. 4, умер 1; из поступивших до 10 дня вызд. 4, без ул. 2, умерло 3; из поступивших позднее 10 дней—вызд. 4, без улучш 1 и умер 1.

Если сгруппировать больных соответственно группировке вызвавшего заболевания менингококка, то исходы распределяются так:

„А“ (15 случ.)			„В“ (12 случ.)			„С“ (14 случ.)		
вызд.	без ул.	умер.	вызд.	без ул.	умер.	вызд.	без ул.	умер.
11	2	2	10	1	1	8	2	4

Насколько можно судить на основании столь небольших чисел, тип „В“ у нас давал более благоприятно протекающие заболевания, а тип „С“, наоборот, оказывается наиболее вредоносным. Данные наши несколько расходятся в этом отношении с данными других авторов. Так, например, у Gordon'a, наоборот, менингитики, заболевшие от типа „С“, оказались все выздоровевшими, тогда как гр. „В“ дала наихудший результат. Окончательное суждение позволит сделать, конечно, только несравненно больший материал. Предположение же, что самая тяжесть эпидемии объяснялась большим количеством менингококков типа „С“, возможно более патогенного в наших условиях, нам кажется, может быть сделано.

Менингококки в жидкости, как правило, после первых же пункций значительно убывали в количестве, хотя были случаи, когда мы наблюдали, несмотря на дальнейшее полное излечение, увеличение числа менингококков в жидкости. Мы говорим здесь, конечно, только о случаях, окончившихся выздоровлением. В среднем, менингококки держались в жидкости в течение 15 дней, хотя в этом отношении колебание у разных больных было самым разнообразным (от 4-х до 95 дней). То же нужно сказать и о гнойном характере люмбальной жидкости. В среднем, длительность периода, когда люмбальная жидкость была мутной, соответствовала 17—18 дням, причем в некоторых случаях жидкость просветлялась через 5—6 дней, в других же носила мутный характер месяцами. Параллелизма между степенью гнойного характера жидкости, количеством гнойных телец и количеством менингококков мы часто не отмечали. Полное просветление жидкости наступало или одновременно с исчезновением менингококков или же несколько позднее. Количество лейкоцитов в крови у наших больных в начале заболевания было, как правило, повышенным (в среднем до 18—20 тысяч и выше). Повторное исследование крови (при выписке) у выздоровевших больных давало обычно падение числа лейкоцитов, но далеко не всегда до нормальных чисел, в некоторых же (довольно многочисленных) случаях лейкоцитоз, несмотря на полное клиническое выздоровление, держался на 15000 и выше. В 3-х наших случаях лейкоцитоз при выписке (выздоровлении) был даже выше, чем в начале заболевания. Лейкоцитарная формула давала обычно картину умеренного нейтрофильного лейкоцитоза с весьма нерезким, часто почти совершенно невыраженным, сдвигом влево. Некоторые авторы, базируясь на литературных данных о составе нормальной крови детей, отмечают даже при эпид. церебр. менингите у детей сдвиг нейтрофилов вправо.

Просматривая температурные кривые наших больных, мы настолько часто отмечали повышения температуры после введения сыворотки, что у нас невольно складывалось мнение, что в данном случае мы имеем не только „post hoc“, но и „propter hoc“. Через 3—4 часа после введения сыворотки температура давала повышение, которое держалось в течение 8—10 час. Вообще же наши больные имели обычно чрезвычайно неровную, с большими ремиссиями температуру, в случаях выздоровления спадающую литически. Некоторые больные (около $\frac{1}{3}$ всех случаев) поступали в клинику с нормальной температурой, и только в клинике у них развивалась высокая температура. В среднем выздоровевшие наши больные температурили около 3-х недель, причем и здесь мы видели огромную разницу в отдельных случаях (от 4—5 дней до 3-х месяц.). В случаях выздоровления от менингита температура спадала до нормы параллельно с исчезновением менингококков в жидкости и просветлением ее, если только у больного не было сывороточной болезни, которая давала, как правило, новый подъем температуры.

Изменения других симптомов менингита также обычно шли параллельно с изменениями в люмбальной жидкости.

Из стойких осложнений, развившихся у больных, леченных сывороткой Каз. Микроб. Ин-та и выздоровевших, отметим следующие: 1) Т-ва, 9 мес., истор. бол. № 1381, иридокератит, закончившийся потерей глаза. 2) Ж-в, 1 г. 10 мес., истор. бол. № 264, атрофия зрительных нервов (ребенок ослеп до поступления в клинику). 3) В-в, 8 лет, истор. бол. № 66—резкое понижение зрения на один глаз (6-ой вышел из-под наблюдения до установления окончательной судьбы глаза).

32 выздоровевших под влиянием сыворотки Каз. Микроб. Ин-та больных находились на излечении всего 768 дней, т. е. в среднем каждый по 24 дня. Выписывались больные после полного клинического выздоровления от менингита и далее лечились пункциями амбулаторно (в среднем еще 2—3 месяца) до исчезновения повышения давления и до приближения плеоцитоза в люмбальной жидкости к норме.

Из побочных явлений при введении сыворотки мы отметили: сывороточную болезнь—в 25 случаях (в том числе и от сыворотки Ленинград. Ин-та экспер. мед.), шок при введении сыворотки или вскоре после этого—у 3-х больных; больные выздоровели. Из 25 случ. сывороточной болезни 6 больных получали сыворотку Ленинград. Ин-та экспер. мед., 19 больных получали местную сыворотку. Из 19 больных, у которых была сывороточная болезнь, выздоровело 16, 1 взят домой и 2 умерло; явления сывороточной болезни, по нашим наблюдениям, не имели никакого значения для исхода заболевания.

Все вышеизложенное позволяет нам сделать следующие выводы:

1) Эпидемия 1930/31 года должна быть отнесена к тяжелым.

2) В терапии цереброспинального менингита сыворотка Каз. Микроб. Ин-та оказалась весьма действительной (из 44 больных, получивших эту сыворотку, выздоровело 32).

3) Количество стойких осложнений в случаях выздоровления от менингита оказалось невелико (у 2-х больных потеря зрения на один глаз).

4) После введения сыворотки часто наблюдается подъем температуры (действие бактериолизина?).

Из Терапевтического отделения б-цы им. Чудновского С. З. Водздравотдела.
(Завед. Г. Я. Гехтман).

К вопросу о клиническом течении и терапии эпидемического цереброспинального менингита.

Г. Я. Гехтмана (Ленинград).

Материал, которым мы располагаем, обнимает 32 случая: из них 12 случаев пришлось нам наблюдать в б-це им. Чудновского за февраль и март месяцы 1931 года. Последние 12 больных поступили из общежитий сезонников С.-Запгогруза, из одного общежития в течение этого времени 6 случаев. Возраст заболевших от 20 до 30 лет. Наши последние 12 случаев представляют особо благодарный материал, так как из них мы имели возможность выявить продромальные и начальные симптомы и следить за постепенным их развитием, правда, только в этих последних 12 случаях. Что касается остальных 20 случаев, наблюдавшихся мною в период 1923—31 год, то 9 случаев поступали в б-цу к концу первой недели от начала заболевания, 7 случаев поступили в течение второй недели, остальные в течение 3-ей недели и позже. Во всех случаях мы тщательно собирали и изучали анамнез. Из 12 человек, доставленных в больницу рано, 11 случаев—тяжелых и 1 очень тяжелый—гипертоксическая форма с молниеносным течением и летальным исходом в течение первых суток от начала болезни. Из 20 больных, доставленных поздно, было 2 легких случая, 5 средней тяжести, 11 тяжелых и 2 очень тяжелых.

На основании сделанных наблюдений¹⁾ можно заключить, что при эпид. ц.-с. менингите имеются, как постоянные симптомы (головная боль, болезненная ригидность затылка, Керниг, Брудзинский), так и непостоянные или необязательные—гиперестезия, нистагм, дермографизм, страбизм и др. Как постоянные, так и непостоянные симптомы могут варьировать в своей интенсивности и длительности. Что касается терапии эпидемического ц.-с. м., то надо признаться, что вопрос о рациональном лечении эпидем. ц.-с. м. не получил еще своего окончательного разрешения. Применяются различные методы лечения—введение растворов уротропина в спинно-мозговой канал, лечение уротропином с салициловым натром внутривенно; лед на голову, удаление спинно-мозговой жидкости с введением в канал противоменингококковой сыворотки.

¹⁾ Подробная симптоматология по техническим причинам опущена. *Ред.*