

Из Госуд. инст. для усов. врачей им. Ленина (директ. проф. Р. А. Лурья)
и из Центр. маляр. станции в Казани (зав. прив.-доц. О. А. Герман).

Интракутанная реакция как новый метод при диагнозе малярии.

Прив.-доц. О. А. Герман и д-р М. С. Лифшиц.

Так как возбудитель малярии нам известен и клиническая картина этой болезни подчас протекает чрезвычайно характерно, казалось бы, что нет ничего легче, как поставить соответствующий диагноз. Однако, надо признаться, что затруднения и даже ошибки при этом бывают очень часто и тогда, когда болезнь протекает остро, и тем более тогда, когда она имеет хроническое течение. Если плазмодии обнаруживаются в крови, то, конечно, всякий вопрос отпадает. Известно, однако, что даже в остром и подостром состоянии, когда болезнь обычно сопровождается характерными температурными кривыми с ознобом и потом через строго определенное время, иногда плазмодиев в крови найти не удастся и при повторных исследованиях в толстой капле.

В последнее время неоднократно описывались случаи, принимавшиеся, вследствие характерной клинической картины, сначала за малярию, а потом, когда хинин не давал лечебного эффекта, и когда были предприняты дальнейшие разносторонние шаги к уяснению диагноза, у больных оказывался хронический сепсис, вызванный тем или другим возбудителем, а именно: менингококковый сепсис (Friedemann и Deischer, Герман и Лифшиц), гонококковый сепсис под вопросом (Jacoby и Sohn), сепсис, вызванный *Microc. catharralis* (Nagell), мальтийская лихорадка (Здродовский, Мгебров, Vamgorth) и др. В последнее время Рахлин сделал сообщение о таком же принятом сначала за малярию хроническом сепсисе, при котором одним из нас (Герман) был дважды обнаружен в крови больного менингококк. Если такие затруднения при диагнозе возможны при остром и подостром течении болезни, то при хронической форме, когда плазмодии сравнительно редко обнаруживаются в крови (в зимние месяцы процент положительных анализов у таких больных у нас в последние годы колеблется от 1 до 10%) и даже довольно часто нет заметно увеличенной селезенки или печени, такие случаи, когда при диагнозе становившиеся втупик, становятся совершенно заурядными явлениями.

Не меньше, если не больше делается ошибок также в начале заболевания малярией, когда болезнь сравнительно редко протекает с характерной для малярии температурной кривой. Тогда как при повторных искусственных прививках малярии и почти при всех рецидивах лихорадка начинается крутыми подъемами с последующим падением температуры, такая картина наблюдается только у 10% всех первично привитых, а в большинстве случаев болезнь начинается неправильными подъемами температуры до 37—39°, как это доказано уже многими видными исследователями (Wagner-Jauregg, Doerr и Kirschner, Mühlens, Weygandt и Kirschbaum, Korteweg), так что весьма часто болезнь принимается сначала за грипп или другое инфекционное заболевание.

Неудивительно поэтому, что делаются попытки найти новые диагностические методы, которые облегчали бы диагноз малярии в затруднительных случаях. Хорошими подсобными диагностическими средствами при малярии являются исследования картины крови, в особенности моноцитоз, нейтрофилез, наличие в крови базофилов, хроматофилов, гематина в моноцитах, отчасти исследования на уробилин или уробилиноген, но и эти методы не являются абсолютно надежными. Не было недостатка и в серологических реакциях при диагностике малярии. Специфические антигены из различных материалов от маляриков применяли при этом Gasbarrini, Thomson, Salvioli, Горовиц-Власова, Савченко и Баронов. Так как иногда при этом получались очень хорошие результаты, то возможно, что эти методы в будущем при дальнейшей разработке и проверке окажутся подспорьем при диагнозе малярии в затруднительных случаях.

Желательно, однако, выработать вспомогательный метод диагностики малярии, легко доступный для любого врача. В этом отношении большое значение могла бы получить кожная реакция, если бы удалось найти подходящий антиген для малярийных больных. Антигенные кожные реакции получали в последнее время широкое применение при самых разнообразных болезнях. Основаны они, как известно, на том, что при введении в кожу различным образом приготовленных экстрактов из микробных культур или органов больных получается специфическая воспалительная реакция в тех случаях, когда организм был предварительно соответствующим образом инфицирован. Очень популярны уже реакции с туберкулином, в особенности в детской и в ветеринарной практике. Маллеин дает хорошие результаты при сипе. Реакция Schick'a на восприимчивость к дифтерии и реакция Dick'ов на скарлатину вышли уже далеко за пределы лабораторных опытов. Испробованы методы кожных реакций при сифилисе, кори, тифе, дизентерии, менингите, трихофитии, молочнице, глистных болезнях, *rickettsia canis* и др., причем в некоторых случаях, как, напр., при третичном люэсе с люэтином, получаются, по указаниям различных авторов, определенно хорошие результаты.

При малярии, насколько нам известно, таких антигенных проб еще не делалось, а поэтому, когда мы приступили к своим опытам, нам предстояло решить вопрос о выборе материала для антигена, который, кстати сказать, при различных, да и при одной и той же болезни, готовится самыми разнообразными способами. Для начала для приготовления антигенов мы остановились на крови маляриков как на материале, который легче всего доступен. В дальнейшем мы предполагаем испробовать и плаценту от роженицы, больной малярией, а если окажется возможным, то и селезенку и печень маляриков. Опыты наши мы производили водным экстрактом из сгустка крови, который в разведении 1:10 со стерильной дистиллированной водой и с 1/2% ас. carbol. liq., подвергали в термостате аутолизу, причем время от времени встряхивали антиген в Schüttelapparat'e, декантировали жидкость после центрифугирования, доводили ее до кипения и снова декантировали после центрифугирования. В большинстве случаев применялась смесь антигенов от нескольких больных с одинаковой формой малярии.

Из 3-х видов кожной реакции: 1) собственно кутанной, 2) интракутанной и 3) перкутанной мы в первую очередь остановились на внут-

трикожной, вводя обычно 0,1 к. с. антигена в толщу кожи тонкой иглой. В дальнейшем имеем в виду также испытать кутанный метод, при котором материал вводится посредством буравчика или надреза ланцетом.

Для того, чтобы хоть частично выяснить, общаются ли наши опыты какие-нибудь перспективы, нам предстояло с самого начала определить, имеется ли при внутритрожной введении разница между действием специфического антигена и контрольной интракутанной инъекции, причем для контроля брали первое время физиологический раствор, а затем неспецифический антиген из сгустка лошадиной крови. При этом мы увидели, что на морских свинках как специфический, так и неспецифический антигены давали иногда очень незначительные инфильтраты только в разведении примерно до 1:1000, а начиная с более высоких разведений получалась незначительная воспалительная реакция, которая в течение первых часов уже обычно совершенно исчезала. Такие же опыты мы проделали на себе и на целом ряде других заведомо небольших малярий людей (в общем 47 чел.) и после того, как наладили технику инъекций, в большинстве случаев получали такие же результаты.

Скажем несколько слов о самой технике. Инъекции мы производили обычным путем интракутанно, параллельно поверхности кожи, по 0,1 к. с. во внутреннюю сторону предпочтя в участок, вымытый спиртом и смоченный эфиром, причем, когда мы вводили острые иглы в кожу больше, чем на 2 мм. вдоль по поверхности кожи, и когда антигены разводились в дистиллированной воде, мы нередко и у здоровых людей получали травматические реакции в виде небольших инфильтратов с покраснением, которые длились иногда несколько дней. В дальнейшем мы, как правило, этого уже не получали, когда брали для разведения физиологический раствор в 0,85% и тонкие иглы с коротким острием, так что при введении его в кожу не более, чем приблизительно на 2 мм., все отверстие уже оказывалось закрытым эпидермисом. Инъекции производились довольно быстро под средним давлением, игла извлекалась мгновенно и отверстие, во избежание выхождения из него введенной жидкости, закрывалось на несколько секунд стерильной ваточкой. Места инъекций держались обнаженными каждый раз около 10 минут после инъекций для того, чтобы выступающая из отверстия кожи капелька подсохла.

Реакция оценивалась через 24 и 48 часов и иногда позже. Проявлялась она обыкновенно в виде небольших инфильтратов от 1 до 10 мм. в diam. непосредственно над местом инъекции, заметных не только макроскопически, в особенности глядя сбоку, и на ощупь, но и на расстоянии вследствие резко окрашенного в темно-красный цвет небольшого участка кожи над ним. Вокруг этого геморрагического инфильтрата нередко отмечалась еще через 24—48 часов и позже значительная краснота или побледнение с красным венчиком. У малярийных больных специфический антиген иногда давал незначительные реакции, заметные еще через 1—2 дня после введения, даже в разведении 1:100 миллионов. Разведения всегда делались *ex tempore* с физиологическим раствором. Часть опытов протекала так, что для контрольного белкового антигена бралось разведение в 1:10 тысяч, а для специфических антигенов брались разведения в 1:100 тысяч, 1:1 миллион, 1:10 милл. и иногда даже 1:100 миллионов, причем в то время как контроль в разведении 1:10 тысяч обычно не давал инфильтратов и покраснений, специфические антигены часто давали небольшие инфильтраты при всех разведениях, причем чем меньше были разведения, тем обыкновенно резче была реакция. В дальнейшем для специфических антигенов применялись разведения в 1:10 тыс. и 1:100 тысяч, а для контрольного экстракта из сгустка лошадиной крови разведение в 1:10 тысяч.

Реакции мы расценивали как положительную, слабо положительную, сомнительную и отрицательную. Мы ее считали резко положительной, если инфильтраты от специфического антигена были не меньше 3 мм. в длину и 2 мм. в ширину (инфильтраты часто бывают удлинёнными по ходу иглы) при полном отсутствии или едва заметной реакции с контрольным антигеном. Если инфильтраты со специфическим антигеном были меньше 3 мм., при полном отсутствии таковых в контроле, или во всяком случае значительно резче, чем в последнем, то реакция считалась слабо положительной. Если реакция была не резче, чем с контролем, то она считалась сомнительной. Надо сказать, что некоторые лица настолько чувствительны к внутривенным инъекциям, что дают довольно резкие реакции даже от контрольного антигена. Отрицательной реакция считалась в том случае, если через 24 ч. и позже не было инфильтратов ни от специфического антигена, ни от контроля.

Опыты были начаты зимой, когда было очень мало случаев малярийных больных с плазмодиями в крови. Сначала готовились антигены из сгустка крови, в которой были *Plasm. praesox*. Смесь из трех разных таких антигенов нам давала лучшие результаты, чем моновалентные антигены. В дальнейшем были изготовлены такие смеси антигенов из *Plasm. mal.* и сравнительно недавно еще из *Plasm. vivax*. Предполагаем мы еще испробовать смесь антигенов из всех 3-х видов плазмодиев.

Работу пришлось повести в разных направлениях, так как было необходимо в отдельности выяснять, действуют ли антигены строго специфически (скажем, антиген из *Pl. viv.* при *m. tert.*) и не дают ли они при этом еще групповые реакции (скажем, антиген из *Pl. viv.* при *m. trop.*, и *m. quart.*), или дают ли они вообще только групповые реакции, независимо от формы заболевания.

В силу того, что у нас сначала были только антигены из крови с *Plasm. praesox*, мы в первое время проводили опыты только с ними, причем, так как плазмодии в крови мы тогда находили только у немногих, то большинство опытов проводили на маляриках хрониках, которые к тому же нас больше всего интересовали, так как у таких больных установление диагноза и вызывает обыкновенно наибольшие затруднения. Выбирали мы сначала такие случаи, когда кроме анамнеза также объективные данные, как то: увеличение селезенки, увеличение печени и т. д., говорили нам за несомненную хроническую малярию.

К сожалению, в большинстве случаев, за отсутствием плазмодиев в периферической крови, мы при этом не знали формы заболевания. Из 64 таких хронических маляриков резко положительных реакций со смесью антигенов *m. tropica* было 35, т. е. 54,7%, а слабо положительных еще 19, следовательно всего положительных было 54, т. е. 84,4%, так что на сомнительные (их было 3) и на отрицательные случаи (их было 7) приходится только 15,6%. Надо сказать, что из тех 7, у которых реакция получилась отрицательной, у 2-х в это время был грипп, у третьего еще был легочный туберкулез. Такие же осложнения были еще у 2-х, давших слабо положительные результаты. Надо поэтому думать, что временное истощение организма другими болезнями ослабляет специфические реакции при малярии. Так как у 9 из этих лиц форма заболевания была известна (были *m. tert.*, *quart.* и *trop.*) и так как вообще трудно пред-

положить, чтобы у всех остальных хронико-маляриков была одна и та же форма заболевания, соответствовавшая применявшемуся антигену, а именно *m. tropicae*, то приходится из данных опытов допустить, что антигены из *Pl. praesens* почти всегда дают групповую реакцию.

В дальнейшем у 12 человек, у которых к моменту исследования в крови были обнаружены *Plasm. vivax*, причем у некоторых была увеличена то селезенка, то селезенка и печень, то ни то ни другое, была произведена внутрикожная реакция со смесью антигенов из крови от больных *m. tertianae*, причем резко положительных было 7 (т. е. 58,3%), слабо положительных 2, следовательно всего положительных было 9 (т. е. 75%), а отрицательных было 3 (т. е. 25%). У всех трех с отрицательной реакцией в день производства реакции был приступ, вследствие которого, очевидно, как еще будет видно из дальнейших опытов, в организме в соответствующий момент оказывается меньше антител. Результаты показывают, что антигены из *Pl. vivax* дают в большинстве случаев трехдневной лихорадки положительную реакцию, но строго специфична ли она или только общая для всех форм заболеваний, мы из этого ряда опытов еще не видим.

У 3 человек с *Pl. praesens* в крови, причем у 2-х из них селезенка была увеличена, а у одного нормальна, произведена реакция со смесью антигенов *m. tropicae*. У всех к моменту производства реакции были легкие приступы. У всех реакция при этом получилась слабо положительной, что вполне согласуется со сказанным выше относительно лиц с *Pl. vivax* в крови. У 1-го человека с *Pl. mal.* в крови и с увеличенной селезенкой реакция с антигеном из *Pl. mal.* была резко положительной. Реакция была произведена в момент, когда у больного только начинался озноб после 2-х дневного перерыва. У 3-х человек с *Pl. mal.* в крови и с увеличенной селезенкой, а у одного еще была увеличена и печень, реакция с антигеном *m. tropicae* дала положительный результат (в 2-х случаях резко, а в одном слабо положительный), что говорит за групповую реакцию.

Чтобы узнать, получается ли кроме групповой реакции еще строго специфическая, мы 14 больным с *Pl. vivax* (у них была увеличена или только селезенка, или только печень, или и селезенка и печень, или ничего) произвели одновременно реакции со смесью антигенов *m. tertianae* и отдельно со смесью антигенов *m. tropicae*. Со строго специфическим антигеном *m. tert.* резко положительных случаев было 12 (т. е. 85,7%), слабо положительных — 1, а всего положительных 13 (т. е. 92,9%), а отрицательным был только один случай (т. е. 7,1%). С групповым антигеном *m. trop.* оказалось резко положительных только 8 (т. е. 57,1%), слабо положительных 5, следовательно всех положительных было 13 случаев, т. е. те же 92,9%. Так как резко положительных со строго специфическим антигеном было 85,7%, а с групповым только 57,1%, и так как, кроме того, даже среди всех резко положительных случаев строго специфический антиген давал более интенсивную реакцию (сравнительно больше были инфильтраты, а краснота вокруг них занимала большую поверхность), можно сказать, что антигены, давая почти всегда групповую, все же еще в большой степени дают строго специфическую реакцию. Что касается отрицательного результата, то он был отрицательным как со специфическим, так и с групповым антигеном, и получился

у больного, у которого в то время, когда производили реакцию, был приступ.

Для выяснения степени специфичности антигена еще были произведены реакции у 5 человек, у которых в крови были обнаружены *Pf. vivax*. Реакции производились одновременно с тремя различными смесями из сгустков крови больных трехдневной, четырехдневной и тропической формы. Со строго специфическим антигеном 3 дали резко положительный результат (60%), 1—слабо положительный (20%). С групповым антигеном *m. trop.* резко положительным был только 1 (20%) и слабо положительными 3 (60%), а с антигеном *m. quart.* резко положительных было 2 (40%) и слабо положительных 1 (20%), причем строго специфический антиген *m. tert.* во всех этих случаях дал более интенсивную реакцию, так что кроме группового действия антигенов из остальных двух видов плазмодиев мы и здесь в особенности ярко видим строго специфическое действие. И в этом ряде опытов отрицательный случай оказался отрицательным со всеми антигенами, причем у данного больного, когда производилась реакция, был приступ.

Итак, мы видим, что для уточнения диагноза лучше производить больному реакцию с тремя смесями антигенов, кроме контрольного. Мы ограничивались в таких случаях для всех антигенов, как и для контрольного, разведением 1:10 тысяч, т. е. делали 4 внутрикожные инъекции. Для иллюстрации этого укажем на то, что 3 больным хроникам с неизвестною формою, так как плазмодии у них не были найдены, но с увеличенной селезенкою, а у 2-х еще с увеличенной печенью, были произведены реакции с 3-мя смесями антигенов. У всех 3 получились или резко или слабо положительные реакции, причем разница в интенсивности их с тем или другим антигеном была так велика, что можно было бы двух считать больными *m. tert.*, а одного *m. trop.* В тех случаях, когда важно будет выяснить не форму, а только поставить диагноз, вероятно можно будет с успехом применять сразу смесь антигенов из всех видов плазмодиев, чтобы реакция получилась по возможности всегда резко положительной независимо от формы заболевания.

Всего внутрикожные реакции были произведены с разными антигенами у 105 малярийных больных, причем резко положительные результаты были у 63 чел. (60%), слабо положительные—у 27, так что всего положительных было у 90 человек (т. е. 85,7%), а сомнительных или отрицательных было у 15, из коих у 7 человек в то время, когда производили реакцию, были приступы малярии, а у 3-х были другие осложнения в виде гриппа и др. Если бы не считать этих десяти человек с приступами или другими острыми инфекционными заболеваниями, то положительных случаев оказалось бы 94,7%. Реакции положительные получались и тогда, когда была увеличена селезенка и печень, и тогда, когда отсутствовали один или оба эти симптома.

На большом ряде лиц мы убедились, что при правильной технике реакции с малярийными антигенами и контрольным у здоровых дают отрицательный результат. Спрашивается, однако, какова реакция у других больных—не-маляриков? В этом отношении у нас еще очень мало опыта, но те немногие наблюдения, которые мы сделали, как будто говорят за то, что у других больных, не-маляриков, реакция получается отрицательной. Так, 3 больных легочным туберкулезом, 1 с резко выраженной

неврастений и 2 с невыясненным диагнозом дали нам отрицательную реакцию.

Мы видим, таким образом, что внутрикожная реакция, являясь по своей простоте доступной для каждого врача и давая, повидимому, очень хорошие результаты, может, пожалуй, оказать при диагнозе малярии значительные услуги. Возможно, что при дальнейшем улучшении метода смогут быть получены еще лучшие результаты.

Выводы: 1) Антигены из сгустка крови маляриков давали при внутрикожной реакции, как правило, отрицательные результаты у здоровых или больных не-маляриков, тогда как у малярийных больных в громадном большинстве случаев получалась положительная реакция. 2) Положительная реакция при этом получалась обыкновенно со всеми антигенами, то есть получались групповые реакции, но более интенсивные инфильтраты и более резкую красноту мы видели при применении строго специфического антигена. 3) Реакция получалась часто отрицательной, если она производилась во время приступа. Это может быть доказывает, что тогда в организме имеется мало антител. 4) Временное истощение организма другими болезнями также как будто бы ослабляет строго специфическую и групповую реакцию при малярии. 5) Нужны дальнейшие опыты для улучшения и уточнения методики.

Литература. 1) Bamforth. Lancet, 1927.—2) Doerr u. Kirschner, цит. по Kirschbaum'y.—3) Friedemann u. Deicher, D. m. W. 1926, № 18.—4) Gasbarrini. Zeitschr. f. Imm. I Teil, № 1. 5) Герман О. и Лифшиц М. Сборник трудов Каз. гос. инст. д. усов. вр.—6) Hermann O. u. Lifschitz M. D. m. W. 1928, № 9.—7) Горюхи-Власова. Врач. дело. 1924, № 1—2.—8) Jacoby u. Cohn. D. m. W. 1927.—9) Kirschbaum. Arch. f. Sch. u. Tropenhyg. 1927, Bd. 31, H. 8.—10) Korteweg, цит. по Kirschbaum'y.—11) Мребров, Русск. журн. троп. мед., 1925, № 4. 6.—12) Mühlens. Die Plasmodien. 1921—13) Mühlens, Weygandt u. Kirschbaum. M. m. W. 1920, № 29.—14) Nagell. Ib. 1928, № 3.—15) Савченко и Баронов. Каз. мед. журн. 1929, № 3 и Труды Куб. окр. малар. станции. 1926. Краснодар.—16) Salvini, цит. по Ziemann'y.—17) Thomson J., цит. по Ziemann'y.—18) Ziemann. Malaria u. Schwarzwasserfieber, 1924.

Из Ульяновской городской детской амбулатории.

Лечение пептоном „Witte“ летних детских поносов¹⁾.

Д-ра В. Дядькина.

Патогенез и этиология детских летних поносов еще недостаточно изучены. Одно только известно, что эпидемия этих поносов наблюдается в летние дни, когда кишечник ребенка вследствие, очевидно, слабой выносливости его к летней жаре (понижение иммунитета) и вследствие небрежного и недостаточного ухода и питания, является объектом пищевой интоксикации и навозения различного рода инфекциями. Лечение летних поносов представляет одну из трудных задач для врача. Уже одна высокая детская смертность от желудочно-кишечных заболеваний говорит за мало успешное наше лечение. Сообщение д-ра Дайховского

¹⁾ Доложено в заседании Ульяновской научн. асс. врачей.