

К вопросу об иммунитете при малярии¹⁾.

А. С. Громов.

Вопросы иммунитета, вопросы невосприимчивости к заболеванию той или иной болезнью во многом до сих пор неясны. Особенно они неясны при таком заболевании, как малярия. Неясен как сам механизм происхождения иммунитета, так и границы его распространения и действия.

Над этой проблемой работали и работают многие, при чем для решения этого вопроса люди идут различными путями: одни из них идут по пути эксперимента с живым человеком (при терапевтическом заражении сифилитиков), другие пытаются лабораторным путем выделить иммунные тела из организма и т. д., но основным путем до сих пор был путь наблюдений над заболеваемостью малярией в местах, эндемически пораженных этой болезнью.

Первым об иммунитете при малярии заговорил Р. Кох (R. Koch).

В 1898—900 годах, находясь в экспедиции на островах новой Гвинеи и анализируя заболеваемость населения, он пришел к выводу, что лица, переболевшие в детстве, в более старшем возрасте малярией не болеют, они иммунны, иммунны потому, что в свое время переболели этой болезнью. В те времена наука об иммунитете была совсем молода, методика далеко не совершенна, а поэтому учение Коха долго оставалось в силе. Только в 1913 г. Шиллинг заговорил о ревизии положений Коха.

Целый ряд ученых на основании массовых наблюдений (Wellman в Бенгалии, Pansé в восточной Африке, Шаудин в Истрии в 1913 г., Шиллинг в Новой Гвинее в 1913 г. и т. д.) пришли к выводу, что мысль о том, что взрослое население не поражено малярией неверна. Взрослое население также в довольно значительном проценте болеет малярией.

Попутно была открыта и причина заблуждений Коха, которая заключалась в том, что он строил свои выводы, основываясь на исследовании простого мазка крови. Со времени же открытия Rossom метода толстой капли, чувствительность исследований значительно возросла. Теория Коха не выдержала критики, но метод подхода к изучению иммунитета путем массовых наблюдений остался.

Detrwalf, не желая полностью расстаться с теорией Коха, уточнил некоторые положения. Он, например, считает, что иммунитет при малярии вырабатывается только в местностях с постоянной, т. е. с круглогодичной малярией.

Пользуясь тем же методом, проф. Здродовский на основании исследований заболеваемости малярией в Ленкоранско-Дуганском районе Азербайджана не только рассеял неясности в учении Коха об иммунитете, но и заблуждения Detrwalf'a выявил до конца. Он проводит материалы исследования 6627, из которых 3150 туземцев и 3477 русских, и на основании этих материалов приходит к грустным выводам, которые мы передадим его словами: „Заслуживают быть отмеченными результаты паразитологических исследований 70 стариков 60—95 лет. У этих стариков, всю жизнь проживших в малярийной местности, паразиты обнаружены в 31,4%. Наблюдения, не безразличные для представления об иммунитете при малярии“ (Стр. 58, сборн. „Малярия“, 1923 г.).

„Перенесение длительной инфекции в детстве не способно сообщить населению эндемических районов иммунитета к возбудителю малярии“. (Стр. 78, там же).

Эти выводы совершенно не требуют комментариев, они ясны сами собой, но они не решают в полной мере вопросов иммунитета. Д-р Прядко в своей статье „О малярии в Туркестане“ (сборн. „Малярия“, 1923 г.) пишет: „У туземного населения и родившихся здесь вырабатывается постепенно невосприимчивость к малярии, и туземцы сравнительно редко обращаются за медицинской помощью“. В той же статье д-р Прядко приводит цифры комиссии (Канахов, Минкевич), обследовавшей школьников на малярию.

¹⁾ Доклад, прочитанный на заседании врачей. секции здравообъединения завода им. Молотова (руководитель д-р А. П. Семериков).

Базируясь на этих цифрах, они делают вывод о привыкании организма к данной инфекции, т. е. о некоторой иммунизации. Muchlens (1921 г.) высказывается в этом вопросе более определенно. Он сравнивает иммунитет при малярии с иммунитетом при сифилисе и говорит довольно категорично, что истинного иммунитета нет и быть не может.

Bogdet выдвигает теорию частичного иммунитета, т. е. нестерильного иммунитета, иммунитета такого, какой бывает при туберкулезе. Это что-то вроде того состояния, которое в 1913 г. Шиллинг назвал „лабильной инфекцией“, т. е. своеобразный симбиоз хозяина и паразита. Равновесие до первого неблагоприятного случая.

На этой примерно стадии учение об иммунитете находится и сейчас. По аналогии иммунитет при малярии сравнивают с иммунитетом вообще при всех заболеваниях, вызываемых Protozoa, а они, как известно, при данном подходе к изучению иммунитета, все, за малым исключением, после себя стойкого иммунитета не оставляют.

Природа иммунитета при болезнях, вызываемых простейшими, а в частности и плазмодиями малярии, не изучена достаточно. Известно только, что в организме вырабатываются особые антитела. Савченко, Баронов, Мирочкин, Kingsberg нашли вещества, способные вызывать отклонение комплемента. Talliaferro нашел преципитины. Вот, кажется, и все, что известно из этой области.

Таким образом при современном уровне науки и при современном подходе к вопросу, мы иммунитета длительного полного и стерилизующего при малярии не имеем. Перенесение заболевания однажды отнюдь не предохраняет от заболеваний в дальнейшем, заболеваний даже той самой формой, которой болел данный индивидуум раньше. Механизм частичного иммунитета или лабильной инфекции по Шиллингу не совсем ясен. Много и много неясного в этих вопросах. Иммунитет—необъятно широкое поле деятельности для ученых всего мира.

На основании своих, далеко еще не законченных, работ в этой области мы приходим к выводу, что иммунитет при малярии можно разделить на два совершенно различных момента: 1) иммунитет против токсина, вырабатываемого паразитом, 2) иммунитет против самого паразита.

Остановимся на первом моменте.

Вопрос о токсине не новый. Он возник в связи с изучением цикла развития плазмодиев. Ученый Golgi еще в 1885 г. установил строгую закономерность явлений пароксизма с явлениями меруляции.

Найдя эту закономерность, ученые стали объяснять, почему же озноб и повышение температуры тела начинаются именно в момент распада паразитов.

Маршу объясняет это явление тем, что при созревании паразитов, в момент распада эритроцита, вместе с паразитами в кровь поступают и токсины, которые вырабатываются плазмодиями. Варази не совсем согласен с Маршу и считает, что озноб и жар наступают не от поступления в кровь токсинов, а как реакция на поступление в кровь белковых веществ, которые образуются при распаде эритроцитов, содержащих мерозоиты. Чтобы обосновать свою теорию он экспериментально получал температурную кривую типа *Mal. tertiana*, вводя животным яичный белок с промежутком в 48 час.

Третий (Abramy и Senevet) считают, что приступ малярии наступает как результат нарушения коллоидного равновесия в организме в момент поступления в кровь большого количества мелких паразитов.

Есть и еще ряд теорий (Брун считает, что приступ происходит от поступления в кровь малярийного пигмента). Все они до известной степени вполне вероятны, но наши симпатии больше на стороне токсической теории. Пусть этот токсин проблематический, пусть его никто не видел в чистом виде, но он может существовать так же, как существует возбудитель оспы, хотя его никто не видел, как существует возбудитель

сыпняка и т. д.¹⁾ Этот токсин в свою очередь можно изменить биохимическое и коллоидное состояние тканей, что выразится в форме пароксизма (озноб, жар и т. д.).

За токсическую теорию говорят и наши наблюдения. Проверая действие вещества, названного нами абсенхином, изготовляемого из *Artemisia Absinthium* (о способе приготовления и действии—будет особая работа), тщательно наблюдая за паразитами крови (кровь бралась до 6 раз в сутки), мы заметили, что в некоторых случаях вещество это, даваемое в малых дозах, не убивает паразитов, но приступы купирует. Получается своеобразное противоречие с общеустановившимся взглядом. Противоречие характеризуется тем, что в крови цикл развития паразита продолжается, из мерозоитов развиваются кольца, из колец развиваются зрелые формы, те распадаются и т. д. В известные часы должен был начаться озноб, жар, а температура при самом тщательном измерении оставалась в пределах нормы.

Как можно объяснить такое явление, как только не тем фактом, что в кровь при разрушении эритроцитов при поступлении мерозоитов, поступают и токсины, но эти токсины сразу же нейтрализуются находящимся в крови антитоксическим веществом, которое вносится в организм вместе с абсенхином, или, что еще вероятнее, продуцируется в организме под его воздействием. Я не намерен повторять здесь общеизвестные теории Эрлиха о токсинах и антитоксинах, все это давно известно и в некоторой части отвергнуто, но иначе, как антитоксическим действием мы не можем объяснить подобную диссоциацию развития паразита и клинической картины.

Наблюдаемые нами факты, с одной стороны, освещают и уточняют вопрос о токсичности продуктов, вырабатываемых плазмодиями, и, с другой стороны, не проходят мимо вопроса иммунитета, т. к. в свете полученных нами фактов становится ясным, почему организм без лечения, долго предоставленный самому себе, в конце концов самоизлечивается, т. е. кривая температуры идет угасающим образом, пока, наконец, организм совершенно не перестает реагировать на малярию внешними проявлениями. Нам понятно, что в этом случае в организме вырабатываются вещества, способные нейтрализовать токсины паразитов, токсины, вызывающие озноб, жар и прочие явления, представляющие собой сложный симптомо-комплекс приступа.

Иммунитет к токсинам еще не означает иммунитета к паразитам. Плазмодии при этих условиях живут в организме и не только живут, но и размножаются, что вполне подтверждается так наз. явлением паразитоносительства, явлением, когда при полном отсутствии клинических проявлений мы в крови находим паразитов (Мухлеис, Зархи, Здревдовский и собственные наблюдения).

По аналогии мы можем сравнить данное явление с иммунитетом при дифтерии, столбняке и т. д., когда антитоксическая сыворотка, полученная от иммунных животных, действует только на токсины микроорганизма, но не действует на самого возбудителя.

В заключение необходимо немного остановиться на иммунитете второго порядка. Изредка в литературе появляются сообщения о полной невос-

¹⁾ Прим. ред. Считаю, что приводимый пример о невидимости возбудителя оспы и сыпного тифа неудачен.

примчивости некоторых людей к малярии (работы Астраханской маляр. станц., Plehn Celli и др). Апштейн, например, пишет: „При экспериментальном заражении отдельные субъекты упорно сопротивляются малярийной инфекции“. Celli пишет: „У некоторых субъектов есть врожденный иммунитет к малярии.“

Это означает, что того или иного субъекта неоднократно пытаются заразить малярией. С лечебной целью ему вводят плазмодий малярии путем внутривенного введения зараженной крови или путем укуса комаров, но заражение не удается: субъект упорно сопротивляется инфекции. Следовательно можно сделать вывод, что у этих лиц имеются какие-то особенности в биохимической структуре их тканей, которые делают невозможным существование у них плазмодий.

Автор этих строк, не обладая полной невосприимчивостью к малярии, в то же время обладает до некоторой степени способностью к борьбе с паразитом. Свойство это замечено нами следующим образом: желая экспериментально изучить некоторые свойства абсенхина, я летом 1934 г. заразил себя малярией tertiana; прошло пять дней, 10 дн., прошли все сроки инкубации, но заболевание не наступило. Объясняя это явление случайностью, несовершенством техники заражения, я через довольно значительный промежуток времени (два месяца) заразил себя вторично. Заражение происходило посредством подкожного введения 2 *кс* крови больного, разведенной в равных отношениях консервирующей жидкостью. Затем я проводил над собой тщательные наблюдения, которые выражались в том, что я ежедневно измерял температуру через каждые 2—3 часа, ежедневно 1—2 раза брал кровь для исследования на паразитов и через 3—4 дня кровь на РОЭ и формулу Шиллинга.

С первых же дней наблюдения было отмечено очень интересное явление, которое опять-таки подтверждает токсическую природу продуктов жизнедеятельности плазмодия. В первый же день после прививки, через час после укола, появилось чувство недомогания, слабость и т. д. Объективно: температура 37,1, через 2 часа темп. 37,0, дальше—36,9. Мы объяснили этот факт, как явление реакции на укол, но оказалось, что на следующий день получилась такая же самая реакция, но только в иные часы (в 8 ч. ут. темп. 36,3, в 16 ч.—37, в 17 ч.—37,3, в 18 ч. 36,8 и т. д.). Таким образом максимум приходится на 17 час., в то время как в предыдущий день он был в 14 час.

Случайно сравнив эти цифры с температурной кривой больного, от которого была взята кровь для заражения, мы увидели, что эти цифры поразительно совпадают. У нашего больного Л. приступы повторялись ежедневно, причем один день начинались в 13—14 час. и на следующий день в 16—17 ч.

В те же самые часы и у меня появлялись недомогание, усталость, и темп. поднималась до 37,2—37,3°. Как видно, самый момент переливания крови несколько не отразился на цикле развития паразита. Однако, так как в 2 *кс* крови было перелито немного паразитов, и они выделяли незначительное количество токсина, то и температурная реакция у второго хозяина была ниже. Но в том, что эта реакция вызывалась действием токсических продуктов паразита, а не просто реакцией на укол, мы глубоко убеждены, за это говорит неоднократное сравнение параллельных линий темп. донора и реципиента.

На 11-й день после 2-го заражения в целой толстой капле был обнаружен один единственный паразит, никаких клинических проявлений, кроме поднятия в известные часы темп. до 37,2°, не было. В следующие дни паразиты исчезли. Снова прошли сроки инкубации.

Из литературы мы знаем, что если заражение происходит осенью, то *malaria tertiana* вообще в данном году может не появиться. Наступает так наз.

явление „длительной инкубации“. Решив, что мы, в нашем конкретном случае имеем дело именно с этим явлением длительной инкубации малярии tertianaе, мы 21 октября заражаем себя маляр. troica (для развития которой именно и характерна осень). Так же как и в первый раз, кровь, сильно инфицированная кольцами и гаметами mal. troica, была введена под кожу. На следующий день после заражения в крови стали попадаться плазмодии, но не pl. praesox, a. pl. vivax. С каждым днем число плазмодий нарастало. Попадались как стадии кольца, так и стадии более зрелых форм и меруляций (в зависимости от времени взятия крови). На 7-й день от момента заражения с утра началось недомогание, ломота во всех суставах, темп. поднималась все выше и выше, пока не достигла 39,5°, затем пошла вниз (измерялась по часам). Но ниже 37,6° не спустилась. На следующий день максимум 40,3, минимум 37,2°. Озноб незначительный, потение незначительное, аппетит отсутствует полностью, в крови много молодых и взрослых форм. Сознание сохранялось все время, не было даже незначительной головной боли, так что мы не прекращали занятия даже при темп. 40°.

В целях эксперимента, желая получить наиболее четкую картину, мы решили как можно дольше запустить случай. На 5-й день, когда мы, наконец, сочли, что можно приступить к эксперименту, пароксизм, к несчастью, больше не наступил. Температура с бывшего минимума 37,5 (максимум перед этим 40,4) пошла все ниже и ниже. Паразиты из крови стали исчезать, через несколько дней в крови не осталось ни одного плазмодия.

До этого, экспериментируя над собой, мы интересовались только вопросом действия некоторых составных частей нашего средства. Но с этого момента нас заинтересовал вопрос паразитарного иммунитета. Не есть ли это особое свойство организма—способность к полному и быстрому уничтожению паразитов (чего вообще почти не встречается по отношению к малярии). И как теперь в нашем конкретном случае организм, обладающий такими защитными свойствами, отнесется к последующему заражению.

Желая разрешить эти вопросы, мы теми же методами в 4-й раз делаем себе инъекцию инфицированной крови. Кровь на этот раз взята от очень тяжелой больной, находящейся в полукоматозном состоянии. В крови много колец pl. praesox.

Также производим тщательное наблюдение за состоянием крови и темп. На 8-й день найдено 1 кольцо, на 11 день найдено много колец и в тот же день темп. стала постепенно повышаться. Появилось чувство слабости, недомогания. Ночью темп. поднялась до 38,5° (максимум) и затем стала постепенно снижаться в течение всего следующего дня. В крови обнаружены единичные паразиты. На 2-й день паразиты исчезли совсем и темп. больше не поднималась ни на одну десятую градуса.

Многочисленные последующие анализы крови, произведенные в различное время дня, как с провокацией, так и без нее, не дали никаких результатов. Как видно, паразиты все до одного погибли, хотя за все время проводимых экспериментов не было принято ни одного центи хинина или какого-либо др. вещества. Всю зиму мы не чувствовали никаких проявлений малярии, весна также прошла спокойно. 18 мая 1935 г., работая над выяснением механизма иммунитета животных и над разработкой метода активной иммунизации, мы в 5-й раз делаем себе прививку малярии. Заражаем себя так же, как и в 1934 г., инъекцией крови, содержащей плазмодии vivax. С тех пор прошло два месяца, за это время ни разу не обнаружены паразиты. Температура все время оставалась нормальной. Самочувствие без изменений.

Это не есть полный иммунитет, это не есть состояние полной невосприимчивости к данному паразиту (т. к. заболевание все-таки наступает). Но все же здесь, как видно, имеются какие-то биохимические особенности организма, которые делают жизнь паразита после наступления приступа в дальнейшем невозможной. Это что-то среднее между явлением хорошей

восприимчивости, которая обычно и характерна для человека, и явлением полной невосприимчивости к заболеванию малярией.

У людей эта невосприимчивость встречается как редкое исключение, но весь остальной животный мир, как правило, малярией не болеет. Биохимическая структура тканей животного является смертельной для плазмодия, а, следовательно, и иммунной. Где те корни, причины, которые делают животное (и некоторых людей) иммунными? Нельзя ли эти различия в биохимической структуре выяснить и использовать для человека?

Если это будет сделано, то учение об иммунитете станет на другую, более высокую ступень.

Из Уральского рентгенологического института (директор доцент
С. А. Покровский).

О диафрагмальных грыжах и их рентгенодиагностике.

В. Ю. Арунгазыев.

Хотя единичные случаи диафрагмальных грыж (д. г.) были описаны еще Амбруазом Паре (1610 г.), а затем были опубликованы работы Лахера (1880 г.), Тома (1882 г.), Кроссера (1889 г.), тем не менее опубликованный материал касался главным образом патолого-анатомических находок; прижизненное же распознавание являлось сравнительно редким явлением. И только широкое применение рентгеновского метода дало возможность значительно чаще диагностировать диафрагмальные грыжи.

Распознавание диафрагмальных грыж как острых, так и хронических представляет значительные трудности. Острые случаи сопровождаются признаками внутреннего ущемления. Порою и большие грыжи могут протекать, не вызывая жалоб со стороны больного, и обнаруживаются совершенно случайно при рентгеноскопии (Ридер, случай Малкова, Кудыша, Клиновштейна и др.).

При рентгеноскопии больного с д. г. необходимо проводить исследование при поочередном наполнении желудка и кишечника контрастной массой, а в некоторых случаях применить пневмографию. Рекомендуется не ограничиваться просвечиванием в вертикальном положении, которое часто не может дать истинных размеров грыжи и ее содержимого, а исследовать больного в других положениях и в частности в положении Тренделенбурга. У экрана иногда могут возникнуть затруднения при дифференциальном диагнозе между грыжей и так называемой диафрагмальной эвентерацией или релаксацией (высокое стояние купола диафрагмы).

Наши ниже приводимые наблюдения касаются 7 случаев д. г., представляющих интерес и для рентгенолога и для клинициста.

1-й случай. Больной Н-лин Я. Н., 40 лет, бывший рабочий - железнодорожник, в настоящее время инженер. Болен с февраля 1911 года, когда при сцепке вагонов попал левым боком между буферами, которые сильно сдавили ему грудную клетку. Был около 30 минут без сознания. В больнице определили „разрыв легкого“ и перелом 11 и 12 ребер слева.

Пролежал в больнице около 3-х недель с явлениями общей слабости, кровохаркания, болями в левой половине грудной клетки, усиливающимися после еды и отдающими в левую лопатку и ключицу.

Через 3 недели самочувствие улучшилось, и он был выписан. Но боли в левой половине грудной клетки, усиливающиеся после еды, и частая одышка, наступаю-