МНОГОТОМНОЕ РУКОВОДСТВО *по* МИКРОБИОЛОГИИ, КЛИНИКЕ *и* ЭПИДЕМИОЛОГИИ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

ТОМ VII

ИЗДАТЕЛЬСТВО «МЕДИЦИНА»
МОСКВА

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ И СПИРОХЕТОЗНЫЕ ТРАНСМИССИВНЫЕ ИНФЕКЦИИ

БОЛЕЗНИ ПОКРОВОВ И АНАЭРОБНЫЕ ИНФЕКЦИИ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ VII ТОМА:

РЕДАКТОРЫ

Профессор К. И. МАТВЕЕВ,
член-корреспондент АМН СССР
проф. П. А. ПЕТРИЩЕВА

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ:

член-корреспондент АМН СССР проф. Д. А. АРАПОВ,
действительный член АМН СССР проф. Г. В. ВЫГОДЧИКОВ,
кандидат медицинских наук Ю. Б. ВОЛГИН,
профессор Н. И. НИКОЛАЕВ, *профессор* Н. М. ОВЧИННИКОВ,
член-корреспондент АМН СССР проф. Н. Г. ОЛСУФЬЕВ,
действительный член АМН СССР проф. Г. П. РУДНЕВ,
профессор Б. К. ФЕНЮК

ИЗДАТЕЛЬСТВО „МЕДИЦИНА"
1966

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие 11

Раздел I

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ И СПИРОХЕТОЗНЫЕ ТРАНСМИССИВНЫЕ БОЛЕЗНИ

Глава I. ВОЗВРАТНЫЙ ТИФ ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ 15
Этиология. Кандидат медицинских наук *Л. А. Фаворова* 15
Иммунология. Кандидат медицинских наук *Л. А. Фаворова* 17
Патогенез. Профессор *Э. А. Гальперин* 17
Клиника. Профессор *Э. А. Гальперин* 20
Лечение. Профессор *Э. А. Гальперин* 28
Лабораторная диагностика. Кандидат медицинских наук *Л. А. Фаворова* . . . 29
Эпидемиология. Кандидат медицинских наук *Л. А. Фаворова* 31
Меры борьбы и профилактика. Кандидат медицинских наук *Л. А. Фаворова* 35
Географическое распространение. Кандидат медицинских наук *Л. А. Фаворова* 36
Литература 38

Глава II. КЛЕЩЕВОЙ ВОЗВРАТНЫЙ ТИФ. Академик *Е. Н. Павловский* . . 39

Этиология 40
Иммунология 42
Патогенез и патологическая анатомия 43
Течение, симптомы, осложнения 44
Диагноз 46
Лечение 48
Эпидемиология 49
Географическое распространение 57
Профилактика 57
Литература 59

Глава III. ЧУМА 61
История чумы. Профессор *Н. И. Николаев* 61
Микробиология чумы. Профессор *Е. И. Коробкова* 66
Иммунология чумы. Профессор *Е. И. Коробкова* 78
Патогенез и патологическая анатомия. Профессор *В. Н. Лобанов* 90
Клиника чумы. Действительный член АМН СССР проф. *Г. П. Руднев* 105
Классификация клинических форм 107
Течение, симптомы, осложнения 108
Дифференциальный диагноз 112
Лабораторная диагностика чумы. Кандидат медицинских наук *Л.М. Гольдфарб* 115
Эпидемиология чумы. Профессор *Н. И. Николаев* 121
Природная очаговость и эпизоотология чумы. Профессор *Б. К. Фенюк* . . . 127
Профилактика чумы и борьба с ней. Профессор *Н. И. Николаев* и профессор *Б. К. Фенюк* 136
Литература 146
ЛЕЧЕНИЕ И ЭКСТРЕННАЯ ПРОФИЛАКТИКА ЧУМЫ. Действительный член АМН СССР проф. *Н. Н. Жуков-Вережников* и кандидат медицинских наук *Н. К. Завьялова* 149
Общая схема лечения чумы 179
Экстренная профилактика чумы 182

Симптоматическая терапия . . . 183
Осложнения . . . 183
Литература . . . 187

Глава IV. ТУЛЯРЕМИЯ . . . 190
Этиология. Член-корреспондент АМН СССР проф. *Н. Г. Олсуфьев* . . . 190
Иммунология. Член-корреспондент АМН СССР проф. *Н. Г. Олсуфьев* . . . 196
Патогенез и патологическая анатомия. Действительный член АМН СССР проф. *Г. П. Руднев* . . . 199
Клиника. Действительный член АМН СССР проф. *Г. П. Руднев* . . . 202
Лабораторная диагностика у больных людей. Действительный член АМН СССР проф. *Г. П. Руднев* . . . 212
Лечение. Действительный член АМН СССР проф. *Г. П. Руднев* . . . 214
Эпидемиология. Член-корреспондент АМН СССР проф. *Н. Г. Олсуфьев* . . . 215
Эпизоотология . . . 218
Лабораторная диагностика (у диких и домашних животных, кровососущих членистоногих и в объектах внешней среды). Член-корреспондент АМН СССР проф. *Н. Г. Олсуфьев* . . . 222
Профилактика. Член-корреспондент АМН СССР проф. *Н. Г. Олсуфьев* . . . 228
Географическое распространение и статистика заболеваний. Член-корреспондент АМН СССР проф. *Н. Г. Олсуфьев* . . . 230
Литература . . . 233

Раздел II

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ КОЖНЫХ ПОКРОВОВ И ДРУГИЕ БОЛЕЗНИ. ВЕНЕРИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ. АНАЭРОБНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Глава V. СТАФИЛОКОККОВЫЕ ИНФЕКЦИИ. Действительный член АМН СССР проф. *Г. В. Выгодчиков* . . . 237
Этиология . . . 238
Иммунология . . . 244
Патогенез и классификация стафилококковых инфекций . . . 250
Лабораторная диагностика . . . 251
Эпидемиология . . . 253
Общая и специфическая профилактика . . . 255
Литература . . . 257

Глава VI. СТАФИЛОКОККОВЫЕ ПИОДЕРМИИ. Профессор *Л. Н. Машкиллейсон* и кандидат медицинских наук *А. Л. Машкиллейсон* . . . 259
Поверхностные стафилодермии . . . 262
Глубокие стафилодермии . . . 266
Литература . . . 274

Глава VII. СТРЕПТОКОККОВЫЕ ПИОДЕРМИИ. Профессор *Л. Н. Машкиллейсон* и кандидат медицинских наук *А. Л. Машкиллейсон* . . . 276
Эпидермальные стрептодермии . . . 277
Дермальные стрептодермии . . . 283
Рожа . . . 286
Литература . . . 293

Глава VIII. СИБИРСКАЯ ЯЗВА . . . 295
Краткая история сибирской язвы. Профессор *Н. Н. Гинсбург* . . . 295
Этиология. Профессор *Н. Н. Гинсбург* . . . 296
Иммунология. Профессор *Н. Н. Гинсбург* . . . 303
Патогенез. Действительный член АМН СССР проф. *Г. П. Руднев* . . . 310
Клиника. Действительный член АМН СССР проф. *Г. П. Руднев* . . . 311
Лечение. Действительный член АМН СССР проф. *Г. П. Руднев* . . . 315
Лабораторная диагностика. Профессор *Н. Н. Гинсбург* . . . 317
Эпидемиология. Профессор *Н. Н. Гинсбург* . . . 319
Профилактика и меры борьбы. Профессор *Н. Н. Гинсбург* . . . 321
Географическое распространение. Профессор *Н. Н. Гинсбург* . . . 322
Литература . . . 325

Глава IX. САП 327
Этиология. Профессор *А. Т. Кравченко* 327
Иммунология. Профессор *А. Т. Кравченко* 331
Патогенез и патологическая анатомия. Действительный член АМН СССР проф. *Г. П. Руднев* 334
Течение, симптомы, прогноз. Действительный член АМН СССР проф. *Г. П. Руднев* 334
Лечение. Действительный член АМН СССР, проф. *Г. П. Руднев* 336
Лабораторная диагностика. Профессор *А. Т. Кравченко* 337
Эпидемиология. Профессор *А. Т. Кравченко* 342
Профилактика. Профессор *А. Т. Кравченко* 343
Географическое распространение сапа. Профессор *А. Т. Кравченко* 344
Литература 345

Глава X. МЕЛИОИДОЗ. Профессор *К. И. Матвеев* и кандидат медицинских наук *Б. Д. Быченко* 346

Этиология 347
Иммунология 353
Патогенез и патологическая анатомия 356
Клиника 359
Лабораторный диагноз 362
Лечение 365
Эпидемиология 368
Профилактика и меры борьбы 370
Географическое распространение 373
Литература 373

Глава XI. ЭРИЗИПЕЛОИД. Член-корреспондент АМН СССР проф. *Н. Г. Олсуфьев* 376
Литература 382

Глава XII. ЛИСТЕРИОЗ. Член-корреспондент АМН СССР проф. *Н. Г. Олсуфьев* 384
Литература 393

Глава XIII. ПСЕВДОТУБЕРКУЛЕЗ. Кандидат медицинских наук *Г. В. Ющенко* 395
Литература 399

Глава XIV. ПАСТЕРЕЛЛЕЗ. Кандидат медицинских наук *Ю. Б. Волгин* . . 401
Литература 407

Глава XV. БАРТОНЕЛЛЕЗ. Профессор *Д. Н. Засухин* 408
Литература 411

Глава XVI. СЕРРАЦИОЗ. Кандидат медицинских наук *А. К. Акатов* . . . 412
Литература 413

Глава XVII. МИКОБАКТЕРИОЗ КОЖНЫЙ. Кандидат медицинских наук *А. К. Акатов* 414
Литература 416

Глава XVIII. МИКОБАКТЕРИОЗ АБСЦЕДИРУЮЩИЙ. Кандидат медицинских наук *А. К. Акатов* 417
Литература 419

Глава XIX. ХРОМОБАКТЕРИОЗ. Кандидат медицинских наук *А. К. Акатов* 420
Литература 421

Глава XX. БОТРИОМИКОЗ. Кандидат медицинских наук *А. К. Акатов* . . . 422
Литература 424

Глава XXI. КОНЪЮНКТИВИТЫ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ. Профессор *С. И. Тальковский* и *Е. П. Земляницкая* 425
Острый эпидемический конъюнктивит 425
Острый пневмококковый конъюнктивит 429
Острый стрептококковый конъюнктивит 430
Острый стафилококковый конъюнктивит 430
Острый конъюнктивит, вызванный кишечной палочкой 430
Блефарокоиъюиктивит подострый 430
Овечий конъюнктивит — коринебактериоз (овечья офтальмия) 433
Литература 433

Глава XXII. БОЛЕЗНИ ПОЛОСТИ РТА. Член-корреспондент АМН СССР проф. *А. И. Евдокимов* 434
Фузоспирохетозы 434
Грибковые заболевания полости рта 438
Пародонтоз 440
Литература 446

ВЕНЕРИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ

Глава XXIII. СИФИЛИС. Профессор *Н. М. Овчинников* и профессор *А. А. Студницин* 447
Этиология 447
Иммунология 452
Общее течение сифилиса у человека и патогенез 454
Патологическая анатомия 456
Классификация сифилиса 456
Клиническое течение и диагностика сифилиса 457
Лабораторный диагноз 466
Лечение 469
Эпидемиология 473
Профилактика сифилиса 474
Литература 475

Глава XXIV. ФРАМБЕЗИЯ. Профессор *Н. М. Овчинников* и профессор *А. А. Студницин* 477
Литература 480

Глава XXV. БЕДЖЕЛ. Профессор *Н. М. Овчинников* и профессор *А. А. Студницин* 481
Литература 482

Глава XXVI. ГОНОРЕЯ. Профессор *Н. М. Овчинников* 483
Этиология 483
Иммунология 486
Патогенез 487
Течение, симптомы и осложнения 488
Лабораторная диагностика гонореи 495
Лечение больных гонореей 501
Эпидемиология 504
Профилактика 505
Географическое распространение 505
Литература 506

Глава XXVII. МЯГКИЙ ШАНКР. Профессор *Н. М. Овчинников* 508
Литература 512

Глава XXVIII. ГРАНУЛЕМА ВЕНЕРИЧЕСКАЯ. Профессор *А. А. Студницин* 513
Литература 514

Глава XXIX. ОСТРАЯ ЯЗВА ВУЛЬВЫ. Доцент *С. А. Артемьев* 515
Литература 516

Глава XXX. БАЛАНОПОСТИТ. Доцент *С. А. Артемьев* 517

Литература 518

Глава XXXI. ОСТРОЕ ВОСПАЛЕНИЕ ВУЛЬВЫ. Доцент *С. А. Артемьев* 519

Литература 520

Глава XXXII. УРЕТРИТ НЕГОНОКОККОВЫЙ. Доцент *С. А. Артемьев* 521

Литература 523

АНАЭРОБНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Глава XXXIII. СТОЛБНЯК. Профессор *К. И. Матвеев* и кандидат медицинских наук *Т. И. Сергеева* 524
Этиология 524
Иммунология 532
Патогенез 535
Микробиологическая диагностика столбняка 538
Эпидемиология 540
Профилактика 547
Литература 550

КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ СТОЛБНЯКА. Профессор *К. М. Лобан* 553
Течение, симптомы 553
Лечение 560
Литература 564

Глава XXXIV. АНАЭРОБНАЯ ИНФЕКЦИЯ. Профессор *К. И. Матвеев* и кандидат медицинских наук *Ю. Б. Волгин* 565
Этиология 565
Иммунология 586
Лабораторная диагностика 596
Эпидемиология 605
Профилактика и терапия (экспериментальные исследования) 617
Литература 632

ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ АНАЭРОБНОЙ ИНФЕКЦИИ. Член-корреспондент АМН СССР проф. *Д. А. Арапов* 634
Патогенез и патологическая анатомия 636
Изменения органов и тканей 637
Клиника 650
Диагностика 654
Профилактика 658
Лечение 666
Литература 671

Глава XXXV. ПИЩЕВЫЕ ТОКСИКОИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ CLOSTRIDIUM PERFRINGENS. Профессор *К. И. Матвеев* и кандидат медицинских наук *Б. Д. Быченко* 673

Литература 686

Глава XXXVI. АНАЭРОБНЫЕ СТАФИЛОКОККОВЫЕ ИНФЕКЦИИ. Профессор *К. И. Матвеев* 687

Литература 692

Глава XXXVII. АНАЭРОБНЫЕ СТРЕПТОКОККОВЫЕ ИНФЕКЦИИ. Профессор *К. И. Матвеев* 693

Литература 699

Глава XXXVIII. НЕКРОБАЦИЛЛЕЗ. Профессор *К. И. Матвеев* 700

Литература 708

Глава XXXIX. БАКТЕРОИДНЫЙ СЕПСИС. Кандидат медицинских наук *Т. И. Булатова* и профессор *К. И. Матвеев* 710

Литература 714

Предметный указатель 715
Именной указатель 724

ПРЕДИСЛОВИЕ

Первый раздел VII тома многотомного руководства по микробиологии, клинике и эпидемиологии инфекционных болезней содержит описание бактериальных и спирохетозных трансмиссивных болезней, включающих чуму, туляремию и различные возвратные тифы (титульный редактор раздела — член-корреспондент АМН СССР проф. П. А. Петрищева). В главах по чуме, туляремии, клещевому возвратному тифу заслуженное внимание уделено учению академика Е. Н. Павловского о природной очаговости этих инфекций. Дано представление об эпизоотологическом процессе, протекающем в природных условиях вне всякой связи с хозяйственной деятельностью людей, а также вопросы о приуроченности инфекций к определенным климатогеографическим зонам. Довольно подробно дана эпидемиология и ее связь с эпизоотологическим процессом в разных условиях существования очагов.

Второй раздел этого тома содержит описание бактериальных болезней кожных покровов, венерических болезней, а также анаэробных инфекций (титульный редактор раздела — профессор К. И. Матвеев).

Содержание глав тома дано с использованием современных достижений науки применительно к интересам как научных работников, так и практических врачей.

Некоторые главы тома содержат обобщающие материалы, публикуемые в русской литературе впервые. К ним относятся главы: анаэробные стафилококковые инфекции, анаэробные стрептококковые инфекции, бактероидный сепсис, некробациллез у человека, хромобактериоз, микобактериоз кожный и микобактериоз абсцедирующий.

Главы, включенные в VII том многотомного руководства, в основном написаны крупными специалистами, много лет ведущими научные исследования в соответствующих областях медицинской теории и практики.

Авторы стремились по мере возможности изложить все новое, что накоплено мировой и особенно отечественной наукой и практикой применительно к интересам как научных работников, так и практических врачей. Редколлегия VII тома сделала все возможное в стремлении сохранить творческую индивидуальность авторов и в то же время выполнить требования, предъявляемые общими установками издаваемого руководства.

Все критические деловые замечания по имеющимся в томе недостаткам будут с благодарностью приняты и учтены в дальнейшем.

Член-корреспондент АМН СССР профессор *П. А. Петрищева*,
профессор *К. И. Матвеев*

Раздел 1

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ И СПИРОХЕТОЗНЫЕ ТРАНСМИССИВНЫЕ БОЛЕЗНИ

ГЛАВА I

ВОЗВРАТНЫЙ ТИФ ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ

Эпидемический возвратный тиф [relapsing fever (англ.), fièvre récurrente, typhus à rechutes (фр.), Rückfall-fieber, Rückfalltyphus (нем.), синонимы: возвратный тиф вшивый, возвратный тиф европейский, возвратный тиф космополитический, эпидемический возвратный спирохетоз, возвратная лихорадка, возвратная горячка] — антропонозная инфекция, передающаяся вшами, с первичной локализацией возбудителя (Borrelia Obermeieri) в кровеносной системе человека. Болезнь характеризуется сменой приступов лихорадки (5—7 дней) и апирексии, явлениями токсикоза (мышечные и головные боли).

Первое достоверное описание болезни относится к 1739—1741 гг., когда возвратный тиф был описан Rutty (Ирландия). В отдельную нозологическую единицу болезнь была выделена лишь в XIX веке Дженнером (1842).

Возвратный тиф принадлежит к числу инфекций, ликвидированных в СССР, а также на ряде других территорий земного шара. Тем не менее это заболевание и в настоящее время распространено в некоторых странах. Способность этой инфекции к широкому распространению в соответствующих условиях делает необходимым знание основных симптомов болезни, ее эпидемиологии и профилактики.

ЭТИОЛОГИЯ

Л. А. Фаворова

Возбудитель вшивого возвратного тифа — Spirochaeta Obermeieri (синонимы: Treponema recurrentis, Borrelia recurrentis Obermeieri) — был открыт прозектором Берлинского госпиталя Obermeier в 1868 г. и описан им после пятилетних наблюдений в 1873 г. Затем спирохета Обермейера была идентифицирована и изучена Lebert в 1874 г.; в современных микробиологических классификациях она носит двойное название (Borrelia Obermeieri s. recurrentis Leberti). Этиологическая роль спирохеты возвратного тифа была в дальнейшем подтверждена героическими опытами Г. Н. Минха (1874), И. И. Мечникова (1881), заражавшими себя кровью больных, а также работами Л. Гейденрейха, А. И. Розенблюма, О. Мочутковского и др.

По современной классификации Borrelia Obermeieri (recurrentis Leberti) относится к порядку Spirochaetalis, семейству Treponemataceae, к роду Borrelia (Bergey, 1957). До настоящего времени не ясно, являются ли

спирохеты растительными или простейшими микроорганизмами. Некоторые авторы (В. М. Аристовский) предполагают, что спирохеты представляют собой промежуточные формы.

Длина спирохет колеблется от 10 до 20 μ, толщина от 0,2 до 0,3 μ. Они подвижны, наблюдается различный характер движения (поступательное, вращательное, сгибательное). Тело спирохеты извитое, утончено на концах. Характерным признаком является неравномерность витков. Число крупных витков составляет от 5 до 10. Каждый виток 2—3 μ длины и около 1 μ в амплитуде. Для молодых боррелий характерны более короткие и тонкие формы, более старые особи толще и длиннее.

При электронной микроскопии некоторые авторы отмечают наличие боковых пучков жгутикоподобных структур, однако такие исследования пока весьма немногочисленны.

Спирохеты Обермейера легко окрашиваются различными основными анилиновыми красками (метиленовая синь, фуксин и др.) и хорошо видны под микроскопом. При окраске по Романовскому — Гимзе и метиленовой синью они сине-фиолетовые (в отличие от Tr. pallidum, которая слабо окрашивается в бледно-розовый цвет, кроме того, Tr. pallidum имеет не изогнутое, а прямое тело и равномерные витки). По морфологическим и тинкториальным свойствам Bor. Obermeieri практически мало чем отличается от спирохет — возбудителей клещевого возвратного тифа.

Спирохеты возвратного тифа — выраженные анаэробы, расщепление глюкозы происходит с образованием молочной кислоты и CO_2, но без использования кислорода (Scheff, 1935). Однако, как показали исследования последних лет, размножения спирохет в условиях строгого анаэробиоза не происходит. Размножаются спирохеты поперечным делением, спор не образуют.

Возбудитель, приспособившийся к существованию в крови человека и в гемолимфе переносчика (вши), с трудом культивируется на искусственных питательных средах и чрезвычайно нестоек в условиях внешней среды. Основные питательные среды обязательно содержат в своем составе свежий нативный белок (в разных вариантах).

Среда Аристовского и Гельтцера (1925) — лошадиная сыворотка (8 мл) + кусочки мозга кролика или быка.

Среда Унгермана — инактивированная свежая сыворотка молодого кролика (по 0,5 мл) разливается в мелкие пробирки при 30—37°. В пробирки прибавляется по несколько капель свежей крови.

Среда Клиглера и Робертсона (1922) — лошадиная сыворотка (3—4 мл) + 1—2 объема физиологического раствора в 1% растворе пептона разливается в пробирки, в каждую из которых добавляется 1 капля свежей крови (при 28—30°).

Для выращивания на указанных средах 1—2 капли крови больного, содержащей спирохеты, закапывают в пробирки и затем все содержимое заливают вазелиновым маслом.

Как указывают Topley и Wilson, размножение спирохет на этих средах достигает своего максимума к 4—7-му дню.

Несмотря на предложенные в более поздние годы методы культивирования спирохет на фильтратах стекловидного тела (Nelson и Majer, 1949), на хорионаллантоисной оболочке куриных эмбрионов (Levaditi и др., 1951), все же лучшие результаты получены при использовании среды Аристовского и Гельтцера. Именно эти авторы наблюдали переживание спирохет в течение 7 лет на предложенной ими среде, содержавшей кусочки мозга, но все же длительное переживание спирохет в условиях лаборатории экспериментаторам удавалось редко.

Многие авторы отмечают, что при длительном культивировании на искусственных питательных средах появляются инволюционные формы в виде нитей, спирилл, гранул и др., изменяется антигенная структура и происходит утрата патогенности.

Спирохеты Обермейера патогенны для некоторых лабораторных животных, отвечающих на введение этого возбудителя выраженной клинической картиной. К заражению европейским возвратным тифом чувствительны обезьяны, белые крысы и мыши. Заболевание у обезьян, наступающее через 3—4 дня после подкожного введения культуры, весьма близко к клинической картине европейского возвратного тифа человека. Спирохеты появляются и исчезают из крови с промежутками в 3—4 дня. Всего у обезьян наблюдается 3—4 приступа, причем первый приступ сопровождается интенсивной спирохетемией. Хотя у белых крыс и мышей спирохеты легко обнаруживаются в крови спустя примерно двое суток (период инкубации), вместе с тем вопрос о наступлении повторных приступов инфекции у этих животных неясен. Взрослые кролики и морские свинки к европейскому возвратному тифу невосприимчивы. Имеются отдельные сообщения о восприимчивости новорожденных или молодых кроликов к этой инфекции (Baltazard, 1947).

ИММУНОЛОГИЯ

Л. А. Фаворова

Антигенная структура боррелий изучена мало. Известно лишь, что «возвратные» штаммы спирохет, выделяемые при повторных приступах лихорадки, отличаются от «первичных» по своему антигенному строению.

Иммунитет при возвратном тифе в целом можно охарактеризовать как несовершенный и непродолжительный. Но в то же время специфические иммунные механизмы, главным образом гуморального характера (образование спирохетолизинов и тромбоцитобаринов) (Н. Г. Габричевский), а также и фагоцитоз (И. И. Мечников), приводят к гибели спирохет, к окончанию приступов лихорадки и, наконец, к выздоровлению больного (об этом более подробно см. раздел патогенеза).

Наличие специфических противотел в период болезни и реконвалесценции некоторые авторы пытались использовать для целей диагностики. Так, «феномен нагрузки» спирохет тромбоцитами (реакция Риккенберга — Брусина) описан как вспомогательный диагностический метод. Механизм этой реакции некоторые авторы склонны считать результатом изменения спирохетами своего физико-химического состава в период апирексии. К измененным спирохетам активно прилипают не только кровяные пластинки, но и бактериальные взвеси (например, взвесь кишечной палочки). Попытки использовать другие реакции иммунитета для целей диагностики [реакция связывания комплемента, агглютинации (аггломерации), лизиса] не дали пока ощутимых результатов, тем более что эти реакции мало разработаны.

ПАТОГЕНЕЗ

Э. А. Гальперин

Внедрение боррелий в организм сопровождается захватом их ретикулоэндотелиальными клетками. Здесь происходит размножение возбудителя. К концу инкубационного периода спирохеты поступают в кровь в большом количестве. Спирохетемия сопровождается гибелью спирохет с освобожде-

нием веществ типа эндотоксинов. Их действие вызывает как общие реакции (озноб, резкий подъем температуры, сосудистые расстройства, головные, мышечные боли и др.), так и местные патологические изменения, которые проявляются в виде клеточной и тканевой дистрофии и поражения сосудов (очаги некроза, кровоизлияния, образование эмболий, инфарктов и пр.). Развивается характерный для возвратного тифа приступ лихорадки.

Уже во время первого приступа в организме образуются антитела — агглютинины, лизины, тромбоцитобарины. Под действием антител образуются сложные агрегаты из спирохет, нагруженных тромбоцитами. Эти агрегаты задерживаются в капиллярах внутренних органов, где подвергаются лизису и фагоцитозу (А. М. Брусин).



Рис. 1. Провокационный рецидив после введения новарсенола.

Этим обусловлен кризис и окончание приступа. Часть спирохет, нужно думать, находящихся в центральной нервной системе, где они дольше всего сохраняются, не гибнет и создает новую рецидивную расу спирохет, отличающуюся по своим антигенным свойствам от исходных.

Антитела, образовавшиеся во время первого приступа, на новую расу не действуют. Наступление кризиса при очередном приступе обусловлено образованием новых антител в ответ на появление и развитие в организме больного новой в антигенном отношении расы спирохет. В итоге нескольких рецидивных приступов образовавшиеся расы спирохет оказываются неспособными противостоять выработанным антителам, и болезнь прекращается.

При этом наступает кратковременный иммунитет с возможным сохранением спирохет в мозгу в течение нескольких месяцев. В дальнейшем организм полностью освобождается от спирохет. Повторные заболевания эпидемическим возвратным тифом спустя несколько недель и месяцев после окончания первичного заболевания показывают, что иммунитет после него непродолжителен.

Согласно высказыванию Л. А. Зильбера (1945), в иммунном организме, при высоком содержании спирохетолизинов, спирохеты лизируются раньше, чем они могут быть фагоцитированы, в то время как в неиммунном или слабо иммунизированном организме (в котором спирохетолизины отсутствуют) лизис не проявляется, но спирохеты фагоцитируются. В естественных условиях определяющим гибель бактерий фактором все же является фагоцитоз.

Приведенная теория патогенеза обосновывает важную роль гуморальных механизмов иммунитета, дополняющих фагоцитарную теорию (И. И. Мечников) сочетанным действием клеточных механизмов с гуморальными, и объясняет возникновение и ликвидацию рецидивных рас спирохет.

Теория Nicolle, поддерживавшаяся в СССР В. А. Скавинским, утверждала, что спирохеты в течение болезни проделывают своеобразный цикл развития с прохождением через различные превращения, включая невидимую фазу, различные полиморфные формы, и что этот цикл развития спирохет является причиной полициклич ности заболевания. Эта теория опровергается

многочисленными наблюдениями. Так, В. К. Житомирский и Н. И. Бещева, исходя из тщательных наблюдений над вшами, зараженными спирохетами, не могли установить невидимой стадии развития, обнаруживая только типичные спирохеты. Э. А. Гальперин показал, что введение препаратов сальварсана в разные дни апирексии часто влечет за собой провокацию приступов с обнаружением типичных спирохет в крови (рис. 1). Методика исследования крови, предложенная Ф. Г. Бернгофом, также позволяет обнаруживать спирохеты во время апирексии.

Из кровотворных органов больше всего поражается селезенка. Местные нарушения кровообращения в селезенке проявляются многочисленными инфарктами, то более свежими — красными, то более старыми — желтыми и обесцвеченными, находящимися в стадии коагуляционного некроза. Инфаркты обнаруживают почти у 48% умерших (Г. С. Кулеша и И. А. Титова). Особенно поражаются сосуды, эндотелий которых подвергся липоматозу. Патология сосудов в виде тромботических процессов, инфарктов, геморрагий различной интенсивности вызывается, как утверждает Л. М. Гейденрайх, клубками спирохет, закупоривающих мелкие сосуды.

П. Пушкарев, В. М. Никифоров считают, что первично в селезенке поражается лимфатическая система, откуда изменения распространяются на кровеносную систему, что ведет к нарушению питания, некрозам и инфарктам. И. В. Давыдовский объясняет появление некрозов в селезенке токсическим действием спирохет на стенки сосудов. Это, согласно мнению В. М. Никифорова, вызывает некроз мальпигиевых телец.

Е. М. Карпова рассматривает некрозы фолликулов селезенки («милиарные» некрозы) как инфекционные гранулемы. Их появление объясняется действием эндотоксинов, освобождающихся при распаде спирохет, что сопровождается разрушением клеток ретикуло-эндотелия и скопившихся полиморфноядерных лейкоцитов.

Очаговые изменения, аналогичные изменениям в селезенке, имеются и в печени, и в костном мозгу.

Кровоизлияния в основном обусловлены токсическим поражением сосудов с нарушением их проницаемости. Свертываемость крови при возвратном тифе часто бывает понижена (что стоит в связи с уменьшением количества тромбоцитов), это в свою очередь усиливает кровоизлияния, носовые и другие кровотечения.

Происходящий гемолиз эритроцитов обусловливает билирубинемию, уробилинурию и желтуху, которая может усиливаться вследствие поражения печени и бывает особенно выражена при таком тяжелом осложнении, как желчный тифоид.

Появление в организме большого количества продуктов распада спирохет вызывает также в период приступа такие явления, как рвота, тахикардия и др.

Патологическая анатомия. Посмертные изменения у умерших во время приступа или вскоре после него довольно характерны. Они включают увеличение селезенки, небольшие кровоизлияния в разных органах и тканях и, реже, легкую желтушность кожных покровов.

Размеры селезенки могут превышать нормальные в 3—6 раз, а вес ее может достигать и даже превышать 1700 г.

Капсула селезенки вследствие такой гиперплазии напряжена, может быть надорванной, изредка обнаруживают разрыв селезенки. На ней могут быть фибринозные наложения, она может иметь сращения с окружающими ее тканями. Селезенка плотной консистенции, удаление ее нередко сопровождается разрывом. На разрезе пульпа темно-красная из-за переполнения

кровью. Соскоб скудный. На красном фоне пульпы видны многочисленные точечные и несколько бо́льшие сероватые и красноватые очажки некрозов, расположенные в области мальпигиевых телец. Вокруг отдельных мальпигиевых телец или группы их, иногда внутри них имеются кровоизлияния (рис. 2, см. на цветной вклейке между стр. 32—33).

Кровоизлияния наблюдаются на коже, в ряде внутренних органов, а также в мозгу. В этих органах сосуды расширены, стенки их гомогенизированы, имеются периваскулярные инфильтраты, в мозгу, кроме того, отмечается набухание нервных клеток, вакуолизация протоплазмы.

Паренхиматозные органы (почки, печень) подвергаются дистрофии. Печень часто увеличена больше, чем при других инфекционных болезнях. На поверхности ее могут быть фибринозные наложения. В паренхиме ее имеются мелкие очажки некрозов. В краевой зоне выражена жировая инфильтрация соединительной ткани печени, инфильтрированной клеточными элементами. Е. М. Карпова подчеркивает, что, помимо легких и обратимых дистрофических процессов, остальные изменения в печени при возвратном тифе сходны с теми, которые имеют место в селезенке. Это относится к диффузной гиперплазии ретикуло-эндотелиальных клеток, захвативших эритроциты (вероятно, поврежденные), разрушающиеся лейкоциты, а также спирохет.

В почках особенно подвергаются дистрофии и десквамации эпителиальные клетки извитых канальцев, в меньшей степени прямых канальцев.

Сердечная мышца часто дряблая, бледная. Может быть фрагментация мышечных волокон. Полости сердца бывают увеличены. В паренхиме миокарда и эндокарда имеются мелкие очажки из макрофагов. Нервные узлы сердца изменены вплоть до некроза.

Спирохет обнаруживают в очагах некроза в селезенке, иногда в очень больших количествах, даже тогда, когда при жизни их не обнаруживали в крови. Главным образом они находятся здесь в лимфоидных клетках, реже бывают свободными. Иногда их обнаруживают и в других органах: в печени (в купферовских клетках), в почках (в эндотелии сосудов и в просвете извитых канальцев).

Вскрытие трупов больных, умерших от осложнений или вторичной инфекции, обнаруживает различные виды пневмонии, иногда гнойный плеврит, отек голосовой щели, хронические поражения сердца, сосудов. Особое место в этой группе занимает N-паратифобациллез. При смерти от этого осложнения на секции в разных органах находят мелкие абсцессы, селезенку септического типа, большое количество выраженных кровоизлияний, часто интенсивную желтуху, на слизистой оболочке кишечника обнаруживают воспалительные изменения, кровоизлияния, некрозы. Органная патология проявляется интерстициальным миокардитом, геморрагической и катаральной пневмониями, поражением реберных хрящей и костей, нагноительным процессом.

КЛИНИКА

Э. А. Гальперин

Инкубационный период длится от 3 до 14 суток, чаще он равен 7—8 дням. Опыты с самозаражением кровью больных (Г. Н. Минх, О. О. Мочутковский, И. И. Мечников) тоже подтвердили эти цифры.

Течение болезни характеризуется чередованием лихорадочных приступов и безлихорадочных интервалов — апирексий. Таких волн может быть 2—3, но не свыше 5

Во время прошлых эпидемий (за исключением вспышки 1944—1945 гг.) приступы начинались внезапно, чаще утром, с кратковременного озноба, к которому присоединялись жар, боль головная, мышечная, по ходу нервов и возле суставов. Иногда озноб сопровождался рвотой, а в период подъема температуры появлялось носовое кровотечение.

Уже в первый день температура достигала и часто превышала 39°. Мышечная и головная боли служили источником постоянных жалоб и причиной бессонницы. Аппетит исчезал. В левом подреберье появлялись тупые боли, вызванные увеличением селезенки. В этот период, примерно с 3-го дня болезни, отмечались не только лихорадочный и болевой синдромы, но и селезеночно-печеночный, желтушный и сердечно-сосудистый. Сознание больных, как правило, не страдало.

Высокая температура и указанные синдромы держатся 5—7—8 дней. Затем температура критически падает, это сопровождается обильным потоотделением.

Снижение температуры сопровождается исчезновением и других симптомов токсикоза, включая болевой синдром, и болезнь как бы заканчивается, оставляя кратковременную слабость. Однако выздоровление только кажущееся, и у большинства больных через 10—14 дней заболевание рецидивирует и появляется новый приступ, рецидивный. Всего таких приступов, чередующихся с периодами апирексии, может быть не свыше 5, что отличает эпидемический возвратный тиф от клещевого (при последнем число приступов может доходить до 10 и более).

В прошлом (до применения сальварсана с целью лечения) у большинства больных было по 2 приступа (по данным Г. Цорна, у 80% больных). Более поздние статистические данные о частоте приступов весьма разноречивы. Это связано не только с различными сроками поступления больных и правильной диагностикой, но и с началом лечения сальварсаном и его аналогами. Рано начатое лечение этими препаратами снижает количество приступов.

По данным многих авторов, продолжительность первого приступа колеблется от 3 до 14 суток, чаще продолжаясь 6—8 суток. Имеются указания о более затяжном течении приступа до 17 суток.

Второй приступ длится от суток до 8, обычно продолжается 4—5 суток, третий приступ продолжается от нескольких часов до 5 суток (около 3 суток), четвертый приступ в среднем длится 1—2 суток, а пятый приступ не превышает 1—2 дней. Таким образом, каждый последующий приступ обычно короче предыдущего. Продолжительность безлихорадочных периодов показывает обратное соотношение: каждая последующая апирексия продолжительнее предыдущей. Так, если первая апирексия длится в среднем около 6—7½ суток, то вторая — около 8 суток, третья — около 9 суток, четвертая — свыше 10 суток. Лечение сальварсаном может снижать продолжительность приступа. На рис. 3 приводятся данные, относящиеся к частоте и продолжительности приступов и межприступных промежутков в период вспышки 1944—1945 гг.

Температура при приступах может достигать очень высоких цифр (гиперпиретическая) за 2—3 часа, но иногда она повышается медленнее — в течение 2—3 суток. Температурные кривые во время приступа чаще постоянного типа, но могут быть ремиттирующими и неправильными. Постоянный тип лихорадочной кривой преобладает при первом приступе, другие типы температуры наблюдаются при рецидивах. Голодание, авитаминоз сопровождаются изменением температурной кривой, протекающим в виде ремиттирующей или гектической кривой.

Наиболее высокие подъемы наблюдаются при первом приступе, редко при втором. При последующих приступах температура менее продолжительна, чем при предыдущем, и ниже.

Снижение температуры при приступах происходит критически. Она нередко достигает субнормальных цифр, а затем может быть в течение нескольких дней субфебрильной. Падению ее предшествует нередко предкритический подъем, который часто сопровождается ухудшением общего состояния, усилением болевых симптомов и тахикардии.

Кризис объясняется массовым лизисом спирохет в крови. Причиной новых подъемов температуры до высоких цифр являются новые поступле-

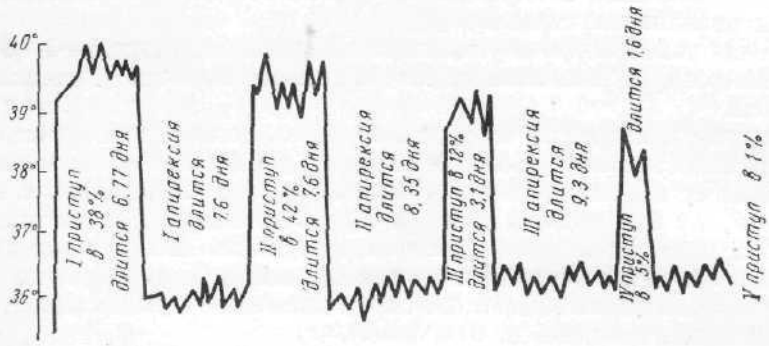


Рис. 3. Схема средней продолжительности приступов и периодов апирексии и их частоты при эпидемическом возвратном тифе.

ния спирохет в кровь. Кризис чаще происходит в ночные часы. Он длится от 4—6 до 16—24 часов, затягиваясь у небольшой части больных до 2—3 суток. Характер снижения температуры после применения лечебных препаратов не отличается от спонтанно наступающего кризиса. Приводятся указания о снижении температуры до 34,6° (А. А. Купалов), 33,5° (Левенталь) и даже 31,4° (Л. В. Попов). Описана амплитуда размахов температуры в 7,1° (Г. Цорн). В период послевоенной вспышки наибольшее снижение температуры в период кризиса было 5,8° (Э. А. Гальперин).

Кожные реакции проявляются в период озноба легким цианозом, гусиной кожей, а в период жара гиперемией лица. Наблюдается гиперемия конъюнктив.

Сыпь при возвратном тифе, наблюдавшаяся в прошлом часто, при последней вспышке (Л. А. Розеньер, Б. Ф. Шуберт, И. Р. Брауде и др.) представляла редкость. Высыпания в виде розеол, коревой, скарлатинозной сыпи, потницы нетипичны. Осложняет диагноз появление петехиальной сыпи. Обычно она располагается на определенных участках туловища, что позволяет дифференцировать ее от высыпаний при сыпном тифе (Э. А. Гальперин).

Примерно у $^1/_4$—$^1/_5$ больных появляется лихорадочный лишай на лице, чаще в период приступов.

Диагностическое значение имеет желтушность кожи, которая наиболее выражена к концу приступов. Частота ее, по данным различных авторов, колеблется в пределах от 20—30 до 80—90%. Согласно наблюдениям Э. А. Гальперина, желтушность склер отмечалась в 1944—1945 гг. в 44%, а кожи — в 29%. Желтушность при неосложненном возвратном тифе не интенсивна и ее следует определять как субиктеричность. У многих

больных она отмечается с 3-го дня болезни, иногда в конце приступа. У детей желтушность отмечена лишь в 10% случаев, а лихорадочный лишай в 3% (Г. И. Тец). Желтушность протекает без кожного зуда, обесцвечивания испражнений, замедления пульса. В период апирексии она исчезала, но у некоторой части больных ее можно было отметить в течение всего заболевания.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы проявляются в первую очередь относительной тахикардией во время приступа. Согласно наблюдениям Э. А. Гальперина, она отмечена у 86% больных, причем у ряда больных частота пульса доходила до 140—150 ударов в минуту при отсутствии органной патологии, объяснявшей тахикардию. При резком снижении температуры коллаптоидное состояние наблюдается относительно редко. В период апирексии пульс становится замедленным у 43% больных. Э. А. Гальперин наблюдал в этот период кратковременную брадикардию, доходившую до 42—48—50 сокращений в минуту. В этот период повышается возбудимость сердечно-сосудистой системы, когда психические и легкие физические напряжения вызывают неадекватное учащение сердечной деятельности.

Желудочно-кишечные нарушения в начале заболевания нередки. У больных исчезает аппетит, появляется горечь во рту, тошнота, иногда рвота, сильная жажда. При некоторых эпидемиях у большинства больных был понос (Г. Цорн, Г. И. Тец, В. В. Млинарич и др.). Окончание приступа сопровождалось исчезновением поноса, но он возобновлялся при последующих рецидивах.

Объективное исследование устанавливало в прошлом «молочный», «фарфоровый», «известковый» язык. Такой язык во время вспышки 1944—1945 гг. наблюдался редко. Чаще язык во время приступа был сухим, покрыт желтоватым налетом.

Живот при пальпации болезнен, особенно в области селезенки, которая увеличивается с первых дней болезни. Селезенка, по данным большинства клиницистов, увеличена у 90—100% больных. Часто она болезненна.

Размеры селезенки колеблются от гигантских «боткинских», которые вызывали выпячивание боков и грудной клетки, опускавшихся в малый таз, до незначительного увеличения, определявшегося с трудом. Определяя размеры селезенки, следует учитывать, что у людей астенического типа увеличение органа идет по длинной оси тела, а у людей пикнического типа — в латерально-медиальном направлении. Консистенция органа с течением болезни становится плотной. Спонтанная болезненность его объясняется переполнением кровью. Продолжительная болезненность, сопровождаемая иногда явлениями раздражения брюшины, заставляет думать о перисплените, присоединившемся к инфаркту. Остро появившаяся резкая болезненность в области селезенки дает основание заподозрить инфаркт селезенки, который следует дифференцировать от инфаркта почки и перфорации желудка. Инфаркты селезенки диагностируются несравненно реже, чем они встречаются в жизни и определяются на секции (Г. Цорн и др.).

Обратное развитие селезенки происходит быстро. Задержка его не всегда говорит о предстоящем рецидиве.

Печень также часто увеличена и болезненна при пальпации.

Органы дыхания мало вовлекаются в процесс, чаще — при осложнениях вторичной инфекцией. В период приступов при высокой температуре частота дыхания несколько нарастает, иногда до 30—32 раз в минуту при отсутствии воспалительного процесса в легких. Бронхиты отмечаются у 10—45% больных.

Пневмонии при некоторых эпидемиях отмечались часто и приводили к смерти до 70% больных (В. Рабинович, 1922), при других эпидемиях они возникали редко—в 1,4—5% (Л. А. Розеньер). У больных, умерших от возвратного тифа, пневмонии встречались в 18% (Н. И. Морозкин), 40% (М. М. Гессе, 1923). Пневмонии развиваются как во время приступа, так и в период апирексии.

Патогенез пневмоний различен. Они могут быть обусловлены охлаждением, ателектатическими процессами, вторичной инфекцией с переходом процессов с бронхов, редко инфарктом. Особенно часто пневмонии отмечаются у больных с желтушным тифоидом.

Плевриты, главным образом сухие, отмечались при воспалении легких.

Почечные нарушения нередко рассматриваются как закономерное проявление токсинов спирохет — возбудителей возвратного тифа, но они не играют неблагоприятной роли в прогностическом отношении. Э. А. Гальперин наблюдал изменения в моче у 74% больных. При этом отмечаются легкая альбуминурия, эритроциты, лейкоциты в небольшом количестве, различные цилиндры. Чаще всего эти расстройства появляются во время первого приступа, держатся несколько дней, редко 10—14, а затем исчезают, не оставляя последствий. Артериальное давление при этих нарушениях не возрастает, отеков при них не бывает. Лихорадка сопровождается олигурией, диурез особенно снижается во время потливости. При этом удельный вес мочи может быть очень высоким. После температурного кризиса олигурия сменяется обильным диурезом — до 3—4,5 л за сутки с выделением мочи низкого удельного веса.

В прошлом мышечные боли рассматривались почти как патогномоничный синдром для возвратного тифа (П. Горячев, Л. В. Громашевский и Г. М. Вайндрах и др.). Они были очень сильными, часто мучительными, не дававшими возможности спать. Перед кризисом интенсивность болей уменьшалась. Точно так же она снижается при рецидивных приступах. Боль может быть в виде лишь неприятных ощущений в мышцах. Движение усиливает ее, и поэтому в период болей больные щадят себя и лежат, мало двигаясь. При прежних эпидемиях и вспышках особенно подчеркивалось диагностическое значение болей в икроножных мышцах, в меньшей степени мышцах поясницы. Боли в мышцах живота, шеи, рук наблюдаются не часто. Механизм болей не выяснен.

Нарушения со стороны нервной системы и психики при возвратном тифе не имеют тех характерных черт, которые свойственны сыпному тифу. Основное, на что жалуются больные, это головная боль, миальгия, невралгия, реже артральгия. При вспышке 1944—1945 гг. головная боль была отмечена почти у всех (97%) больных, другие болевые симптомы — у 69% (Э. А. Гальперин).

Тифозное состояние не свойственно возвратному тифу военных и послевоенных лет и в этот период наблюдалось очень редко. В эпидемии 1919—1922 гг. отдельные авторы указывали, что помрачение сознания у больных отмечалось довольно часто, главным образом в период первого приступа. Это нарушение было непродолжительным и даже в прошлом редким (Е. И. Марциновский, Mühlens). У детей бывают сильно выражены разные формы гиперестезии, возбуждение, головная боль, а в 12% настолько интенсивный симптомокомплекс менингита, что ставится первоначальный диагноз менингита.

Геморрагические симптомы клинически отмечаются довольно часто. Преобладают носовое кровотечение и геморрагическое подсыхание лихорадочного лишая. Эти кровотечения редко бывают значительными. Обычно

они наблюдались во время приступа. Они выражены сильнее у лиц, страдающих авитаминозом. Очень редко наблюдаются небольшие легочные кровотечения, кожные кровоизлияния в виде петехий, точечные кровоизлияния в конъюнктивы. Микрогематурия является обычным симптомом, макрогематурия, нередко наблюдавшаяся во время прежних эпидемий, в послевоенные годы не наблюдалась. Кровь в испражнениях, не связанная с дизентерией, представляет редкий симптом.

Биохимические сдвиги нерезко выражены и отмечаются лишь при формах средней тяжести и тяжелых. У таких больных наблюдается гипопротеинемия, сохраняющаяся и в период апирексии. Уменьшение содержания белка идет за счет альбуминов. Альбумино-глобулиновый показатель у части больных умеренно снижен. Уровень фибриногена в крови во время первого приступа увеличивается, а затем снижается. Содержание остаточного азота в крови как во время приступа, так и в период апирексии, как правило, остается в пределах нормы. Хлориды крови и мочи как во время приступа, так и в период апирексии снижены. Холестерин крови у большинства больных снижен, часто значительно. Это снижение вызвано, вероятно, не только поражением печени, но и надпочечников и вегетативной нервной системы. У ряда больных отмечается небольшое увеличение билирубина крови и уробилина в моче при одновременном увеличении печени. Патологические биохимические сдвиги быстро возвращаются к норме.

Гематологические сдвиги вплоть до 1950 г., согласно описаниям большинства авторов (И. А. Кассирский), при приступе проявляются в лейкоцитозе, нейтрофилезе, сдвиге нейтрофилов влево, анэозинофилии. Указывается (Я. А. Кудрин), что количество лейкоцитов возрастает параллельно тяжести заболевания, а максимальное количество лейкоцитов наблюдается за 1—2 дня до кризиса, причем высокие их показатели говорят в пользу близкого кризиса (Т. А. Мелких).

Имеются, однако, указания, согласно которым при тяжелых формах лейкоцитоз может быть упорным. Увеличение нейтрофилов сопровождается лимфопенией (Я. А. Кудрин, А. М. Сигал и др.). Вопреки этим наблюдениям Твердынский утверждает, что возрастает количество лимфоцитов, а Т. А. Мелких, Н. К. Розенберг обращают внимание на увеличение моноцитов.

В период эпидемии 1944—1945 гг. лейкоцитоз, лейкопения и нормальное количество лейкоцитов во время первого и второго приступов встречались примерно с одинаковой частотой (Э. А. Гальперин).

Мы не наблюдали параллелизма между тяжестью заболевания и степенью лейкоцитоза. Лейкоцитоз при различных по тяжести заболеваниях не превышал 10 000—12 000 клеток в 1 мм³. Он чаще определялся в последние 4—6 дней приступа и сравнительно нередко был обнаружен в период апирексии у больных с отсутствием осложнений.

Во время приступов почти у половины больных имелся относительный нейтрофилез.

Ядерный сдвиг нейтрофилов во время приступов был нерезко выражен, обычно с появлением палочкоядерных элементов. Абсолютная лимфоцитопения отмечалась у 50% больных при первом и втором приступах и у 70% — при третьем.

Абсолютные показатели моноцитов были отмечены более чем в 50% исследований как в период приступов, так и во время апирексии.

Подсчет эозинофилов во время приступов не обнаружил эозинофилии. Ан- и гипоэозинофилия отмечалась в период апирексии. Эти исследования подтвердили наблюдения А. М. Сигала, согласно которым увеличение коли-

чества эозинофилов до 4—5% представляет симптом выздоровления, свидетельствующий, что рецидивов болезни не будет. При отсутствии повышенной эозинофилии нельзя сделать обратного вывода.

Плазматические клетки определяются нечасто, несколько больше при приступах и реже в период апирексии.

Отсутствие во время приступов постоянного лейкоцитоза в периферической крови, равно как непостоянный сдвиг нейтрофилов, не подтверждает абсолютной роли лейкоцитов в ликвидации приступов.

Исследования костного мозга, согласно наблюдениям Д. М. Абдулаева (1948), не могли установить существенной разницы в характере клеточных реакций в период приступа и во время апирексии. В период приступа отмечается лишь преобладание молодых форм лейкоцитов. При желтушном тифоиде имелось относительное увеличение зрелых нейтрофилов, в то время как молодые формы соответственно уменьшались. Мегакариоциты, плазматические клетки и ретикуло-эндотелиальные клетки в костном мозгу не обнаруживали характерных изменений.

При вспышках до 1944 г. отмечалось, что количество эритроцитов и гемоглобина во время приступов падает. Э. А. Гальперин (1951), Ахундова и Рустамов (1948) не обнаружили явной анемии. Большая продолжительность приступов и рецидивов способствует уменьшению эритроцитов и гемоглобина. Их уменьшение может не идти параллельно. В гемограмме отмечают пойкилоцитоз, анизоцитоз, полихромию, иногда макро- и микроциты. Количество ретикулоцитов возрастает во время выздоровления. При легком течении заболевания их показатели остаются нормальными. Количество их выше при значительном уменьшении эритроцитов и гемоглобина.

Количество тромбоцитов во время приступа снижается иногда до очень низкого уровня — 15 000 в 1 мл (Б. Н. Ручинский, 1909), несколько возрастает в период апирексии, но достигает нормы лишь в период выздоровления.

Реакция оседания эритроцитов умеренно ускорена у большинства больных. Ускорение появляется к концу приступа. Оно достигает высоких цифр лишь при тяжелых осложнениях, например желтушным тифоидом, пневмонией.

Клиническая классификация исходит из подразделения заболеваний на стертые, легкие, средней тяжести и тяжелые формы. В первую очередь определение относится к приступам. Одновременно указывается, какой по счету приступ — первый, рецидив, второй рецидив и т. д., указываются осложнения и сопутствующие заболевания.

Степень тяжести определяется на основании оценки высоты и продолжительности подъема температуры, интенсивности болей, сердечно-сосудистых нарушений.

При определении формы тяжести ориентируются не на отдельный симптом, а на сочетание большинства их.

Так, температура свыше 39,5° чаще наблюдается при тяжелых приступах, температура 37,5—38,4° — при заболеваниях средней тяжести, ниже 37,4° — при легких приступах. Вместе с тем температура может быть выше 39,5°, но головная и мышечные боли не интенсивны, пульс 105 ударов в минуту. В этом случае заболевание рассматривается как заболевание средней тяжести.

Стертые формы, характеризующиеся постепенным началом, субфебрильной температурой, жалобами лишь на умеренную головную боль, известны были и прежде. Эти формы назывались «абортивными» (Л. В. Попов, Б. П. Кушелевский и др.). Однако это название неправильно, так как

заболевание не обрывалось, протекало стерто, и поэтому эти формы правильнее называть стертыми.

Учет формы болезни, осложнений и сопутствующих болезней важен для назначения рациональной терапии, учитывающей патогенез заболевания больного.

Осложнения во время прежних эпидемий отмечались почти у 40% больных. Особенно серьезным осложнением был так называемый желтушный тифоид, который большинством клиницистов отождествляется с N-паратифобациллезом. Различают тяжелую форму желтушного тифоида, которая может протекать либо по тифозному варианту, либо по септическому, и относительно легкую форму желтушного тифоида. Из других осложнений часто наблюдались воспаления легких. Отмечены также поражения глаз (ириты, иридоциклиты), ушей (отиты), суставов, хрящей, особенно реберных хрящей (хондриты и перихондриты).

Частота осложнений при возвратном тифе в период 1944—1945 гг. значительно уменьшилась (до 10—17%) и характер их также изменился. Редко наблюдались желтушный тифоид, пневмонии, отеки, авитаминозы, разрывы селезенки и др.

Прогноз в отношении выздоровления в прошлом основывался на учете характера эпидемии, условий социальной среды, возраста, состояния больного.

Летальность при инфекции различная. В период с 1887 по 1909 г. она была в пределах от 0 и до 14,97%, чаще около 3%. В большую эпидемию 1918—1921 гг. она возросла с 3,8 до 8,1%. Особенно высокой она была при военных эпидемиях. Чаще смерть наступает во время приступов; высокая летальность зависит от осложнений, среди которых особо неблагоприятную роль играют желтушный тифоид и вторичные инфекции.

При вспышке 1944—1945 гг. летальность была на уровне 1—2%.

Современное лечение антибиотиками резко снизило летальность и частоту осложнений. Поэтому прогноз в основном благоприятен, но может быть серьезным при осложнениях.

Обнаружение возбудителя в крови во время апирексии, а также снижение гемоглобина и количества эритроцитов в этот период заставляют предполагать повторение приступа. Наблюдающаяся у части больных в период апирексии эозинофилия (4—5%) считается симптомом, свидетельствующим о том, что очередной приступ не повторится.

КЛИНИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ

Возвратный тиф во внеэпидемическое время часто диагностируется неправильно, в то время как в период эпидемии частота правильных диагнозов резко возрастает.

Клинический диагноз во время приступа основывается на сочетании главных симптомов: острого начала заболевания при ознобе, быстрого подъема температуры, головных и мышечных болей, увеличения селезенки и печени, тахикардии. Облегчает диагноз обнаружение вспомогательных симптомов: лихорадочного лишая, носовых кровотечений, отсутствия тифозного состояния.

В период вспышки все лихорадящие больные должны подвергаться исследованию крови методом толстой капли. Диагноз при последующих приступах облегчается указанием на рецидивирование приступов.

В период апирексии диагноз сложен. В известной степени помогает анамнез, субиктеричность кожи, увеличение печени и селезенки, иногда

брадикардия, лейкопения и исследование крови по методу Бернгофа, а также учет эпидемиологических данных.

При дифференциальном диагнозе (особенно во время первого приступа) следует иметь в виду инфекционные заболевания, характеризующиеся острым началом и имеющие сезонность.

В первую очередь следует учитывать пневмонию, сыпной и брюшной тиф, грипп, малярию, лептоспирозы, бруцеллез, лихорадку Q и др. Особенно труден дифференциальный диагноз между эпидемическим и эндемическим (клещевым) возвратным тифом. Решающим в таких случаях является учет ряда факторов (см. стр. 29—30).

ЛЕЧЕНИЕ

Э. А. Гальперин

Радикальное лечение при возвратном тифе должно исходить из применения антибиотиков. Старые способы лечения сальварсаном и его аналогами стоят на втором месте (Denig).

В России лечить эпидемический возвратный тиф сальварсаном первыми стали Ф. Ф. Иверсен в Петербурге и Г. П. Галлер в Саратове в 1909—1911 гг.

М. Д. Тушинский и ряд клиницистов рекомендовали лечение внутривенным введением неосальварсана мужчинам и женщинам по 0,45—0,6 г (из расчета 0,01 г на 1 кг веса больных) во время 4—5-го дня апирексии, что, по данным этих авторов, сопровождалось лишь редкими рецидивными приступами. Аналогичное лечение в первые 3 дня апирексии, согласно данным этих авторов, сопровождается 50% рецидивов.

По инструкции 1944 г., а также данным некоторых клиницистов, рекомендуется проводить лечение не позже 4-го дня приступа с повторным введением указанных выше доз на 5—6-й день апирексии.

Согласно наблюдениям Э. А. Гальперина, при лечении во время первого, второго и третьего приступов последовательно отмечалось 8, 14 и 8% рецидивов, в то время как при лечении в первый, второй и третий периоды апирексии частота рецидивов соответственно поднималась до 50, 45 и 33%. При лечении во время второго и третьего приступов предупреждение рецидивов обычно достигалось одним вливанием препаратов сальварсана. Лечение во время апирексии может вызывать провокацию приступа.

Различные аналоги сальварсана отличаются по эффективности лечения. Наиболее действенным был советский новарсенол.

Лечение сальварсаном противопоказано у больных с поражением центральной нервной системы, печени, почек (если только они не вызваны возвратным тифом), с заболеваниями крови. Хорошие результаты дает лечение пенициллином. Лурье считает, что излечение без рецидивов может быть достигнуто суточными дозами порядка 1,5—2 млн. ЕД, вводимых в течение 4—6 суток. При этом высокая температура снижается до нормы, а токсикоз исчезает через 18 часов — 2 суток лечения.

Другие антибиотики (ауреомицин, хлоромицетин, тетрациклин, эритромицин, олеандомицин) по их действию на спирохет Обермейера также получили благоприятную оценку.

Неспецифическая терапия должна учитывать гипопротеинемию и частый авитаминоз, предшествующие заболеванию и усиливающиеся за время болезни. Эти нарушения служат показанием для введения плазмы, других видов гемотерапии, широкого применения витаминов, в частности витаминов С и B_6, и проведения диеты, богатой витаминами. В прошлом затяжное течение болезни и особенно поражение печени требовало лечения внутривен-

ным введением глюкозы в сочетании с небольшими дозами инсулина. Кризис, сопровождающийся падением температуры на 4—5°, требует поддержать работу сердца. Это достигается назначением сердечных средств, а при необходимости введением камфарного масла или 10% раствора кордиамина.

Желтушный тифоид является показанием для приема левомицетина. При разрыве селезенки необходимо срочное удаление ее.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Л. А. Фаворова

Микробиологическая диагностика возвратного тифа технически весьма доступна и состоит в основном в обнаружении спирохеты Обермейера при микроскопии окрашенного мазка или «толстой капли» крови больного, взятой в период лихорадки. Мазки готовят обычным способом. Предметное стекло должно быть хорошо промыто. «Толстую каплю» получают легким размазыванием капли крови больного, взятой из пальца, до диаметра 0,8—1 см на предметном стекле, причем край капли должен быть более тонким, чем центральная ее часть.

Препараты крови на стекле высушивают при комнатной температуре, не фиксируют, а непосредственно окрашивают по Романовскому — Гимзе (с добавлением дистиллированной воды 1:10) или красят метиленовой синью или фуксином, т. е. любой основной анилиновой краской (рис. 4).

Спирохеты хорошо видны в препарате, особенно в период приступа возвратного тифа, когда спирохет в мазке много и они иногда переплетены друг с другом, образуя как бы войлочную сетку. При лечении или перед снижением температуры под микроскопом видны аггломераты спирохет, появляются также и инволюционные формы.

Не менее проста микробиологическая диагностика вшивого возвратного тифа путем просмотра капли крови или сыворотки больного (взятой также в период подъема температуры) методом «висячей капли» в темном поле. При этом в поле зрения видны хорошо подвижные спирохеты, совершающие беспорядочные движения в разных направлениях. Можно также применить окраску мазка тушью (по Бурри); при этом спирохеты представляются в виде серебристых нитей на темном фоне. Некоторые авторы отдают предпочтение методам серебрения спирохет (А. И. Якимов).

Простота лабораторной техники (для просмотра могут быть использованы мазки гемограммы или исследуемые на малярию, взятые в период лихорадки у больного) делает возможной постановку диагноза с первого дня подъема температуры [1]. Нахождение спирохет в «толстой капле» или мазке крови является бесспорным подтверждением диагноза возвратного тифа. Обнаружение спирохет вшивого возвратного тифа в период апирексии представляет значительные трудности, так как их количество в периферической крови ничтожно мало. Для диагностики в этот период предложено центрифугировать 2—3 мл сыворотки больного (при 3000 об/мин) (Ф. Г. Бернгоф, 1945; В. К. Житомирский, 1946) с последующим приготовлением и микроскопией окрашенного мазка из осадка. Нахождение спирохет при этом свидетельствует, что, несмотря на апирексию, болезнь еще не закончилась и надо ждать последующих приступов. Кроме

[1] Число спирохет в крови достигает своего максимума ко 2—3-му дню болезни.

того, вспомогательным диагностическим методом является исследование сыворотки реконвалесцента путем приливания ее к крови больного возвратным тифом, содержащей спирохеты. При этом наступает лизис последних. Данная реакция приобретает практическое значение лишь при наличии *значительного числа больных, т. е. в период вспышек.*

В местностях, свободных от клещевого возвратного тифа, обнаружение спирохет в крови больного во время приступа позволяет почти безошибочно диагностировать эпидемический возвратный тиф.

В эндемических очагах возникает необходимость дифференциации от других спирохетозов. Морфологически спирохета Обермейера не отличима от спирохет — возбудителей клещевых спирохетозов. Основное значение для дифференциальной диагностики имеет клиническая симптоматика болезни (характер температурной кривой). Следует помнить, что число спирохет в поле зрения микроскопа при вшивом возвратном тифе значительно (до 50—100), в то время как для клещевых спирохетозов характерно наличие небольшого количества, иногда единичных спирохет в поле зрения или в «толстой капле». Кроме того, при клещевом возвратном тифе в отличие от вшивого спирохеты обнаруживаются и в период апирексии, что почти не встречается при вшивом спирохетозе.

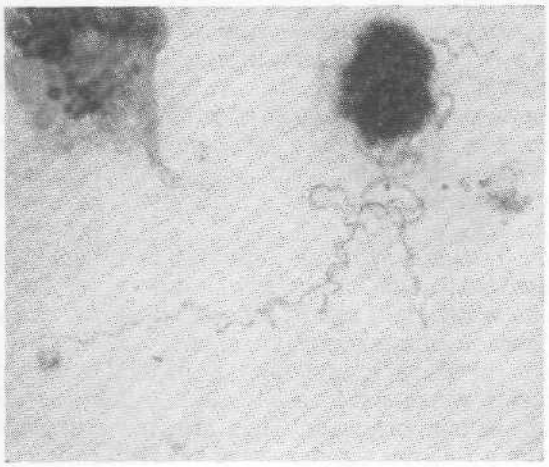


Рис. 4. Возбудитель эпидемического возвратного тифа Sp. Obermeieri. Увеличение в 2000 раз (фото Н. Н. Соловьева).

Как на один из возможных дифференциальных признаков Baltazard (1947) указывает на наличие у Sp. Obermeieri одного, а у спирохет — возбудителей клещевого возвратного тифа двух контуров при просмотре препаратов в темном поле.

Наиболее постоянным дифференциальным признаком являются биологические различия спирохет: различная восприимчивость лабораторных животных к заражению их спирохетой Обермейера и возбудителями клещевых спирохетозов.

К возбудителям клещевых спирохетозов восприимчивы морские свинки и взрослые кролики; как указывалось выше, к спирохете Обермейера эти животные невосприимчивы. Следует отметить, что микробиологические методы дифференциации имеют вспомогательное значение, так как решающая роль в диагностике этих форм принадлежит клинике.

При постановке диагноза также необходимо учитывать эпидемиологические особенности (эпидемиологическую обстановку, сезон года, совпадающий или не совпадающий с периодом активности клещей, а также данные анамнеза — пребывание больного в местности, эндемичной по клещевым спирохетозам). В литературе последних лет появились указания на возможность посева гемолимфы вшей, обнаруженных в предполагаемом очаге возвратного тифа, в хорионаллантоисную оболочку куриных эмбрионов.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Л. А. Фаворова

Эпидемический процесс при вшивом возвратном тифе в отличие от клещевых спирохетозов, где существование возбудителя возможно и без включения человека в цепь последовательных заражений, может развиваться только среди людей и лишь при наличии единственного переносчика — вшей. Таким образом, эпидемический процесс может быть представлен в виде схемы: человек — зараженная вошь — человек.

Источники инфекции. Единственный источник инфекции — больной вшивым возвратным тифом. Эпидемиологическое значение больного в лихорадочный период несравненно большее, чем в период апирексии, что в первую очередь связано с количеством спирохет в крови больного в разные периоды болезни. Как указывалось выше, в течение лихорадочного периода кровь больного наводнена спирохетами и вошь при питании на больном именно в этот период заглатывает значительное число возбудителей. Хотя больной возвратным тифом представляет собой наибольшую эпидемиологическую опасность во время приступов лихорадки, однако вследствие того, что приступы наступают через промежутки апирексии, длительность которых составляет от 3 до 20 дней, больного следует рассматривать как источник инфекции на протяжении всего срока болезни — от последних дней инкубации и до окончания последнего приступа.

Длительность нахождения спирохет в крови, как следует из многочисленных наблюдений, совпадает с длительностью лихорадочных состояний у больного. Суждение о полном выздоровлении больного выносят после окончания срока максимальной апирексии (25 дней); отсутствие последующих подъемов температуры указывает на окончание болезни.

Несмотря на то что спирохеты Обермейера находятся в организме больного как во время приступа, так и в период апирексии, в безлихорадочный период количество спирохет в периферической крови слишком ничтожно (практически спирохеты исчезают из крови), чтобы обеспечить заражение насекомых. В порции крови, необходимой для кормления 1000 вшей, в этот период, *по данным В. К. Житомирского, можно найти лишь одну* спирохету. Описанное некоторыми авторами нахождение единичных спирохет в веществе центральной нервной системы имеет скорее теоретический, патогенетический интерес.

С эпидемиологических позиций заражение веществом мозга не представляет прямой опасности, так как в естественных условиях подобный механизм невозможен (Е. Н. Павловский).

Таким образом, больные, свободные от насекомых, в безлихорадочный период практически не заразны, но эти же больные в полной мере могут служить источником инфекции, если носят на себе вшей, заразившихся при одном из предыдущих приступов. Теорию так называемого здорового заразоносительства, т. е. длительного носительства возбудителей переболевшими при возвратном тифе, поддерживали лишь отдельные авторы (В. А. Скавинский). Факт появления и исчезновения спирохет в крови больных в период лихорадки и апирексии трактовался этими авторами как показатель наличия у спирохет особого цикла развития (об этом см. ниже), что могло сопровождаться их длительным переживанием в организме хозяина. Однако легкость нахождения спирохет в крови больного, с одной стороны, и эпидемиологические материалы — с другой, убедительно свидетельствуют против этого предположения.

Так, в литературе не описано случаев возникновения «поздних» очагов от вирусоносителей, и лишь занос инфекции на свободную от нее территорию может служить причиной появления возвратного тифа. Сам факт отсутствия заболеваний возвратным тифом в течение десятков лет в местностях, где он был ликвидирован, является веским доказательством отсутствия вирусоносительства при этой инфекции.

Таким образом, единственным источником инфекции при вшивом возвратном тифе является явно больной человек.

Механизм передачи. Еще в 1878 г. впервые Г. Н. Минх высказал предположение о том, что переносчиком возвратного тифа являются вши. О роли кровососущих членистоногих в эпидемиологии возвратного тифа в конце XIX века писал и О. Г. Тиктин (1898). Следует особо подчеркнуть, что эти предположения были высказаны в результате высокого уровня эпидемиологического анализа, которым владели передовые русские ученые того времени.

В 1907—1908 гг. Mackie в Индии, Sergent и Foley в Алжире и Manteifel в Берлине установили, что переносчиком вшивого возвратного тифа является платяная вошь. Это открытие было произведено как прямым нахождением спирохет во вшах, так и эпидемиологическими наблюдениями, показавшими, что эпидемии возвратного тифа распространяются только при наличии педикулеза.

Как показали специальные исследования, спирохеты Обермейера из желудка и кишечника вши проникают в ее гемолимфу (Nicolle, Н. И. Бещева) и не выделяются естественным путем во внешнюю среду. До последнего времени вопрос о судьбе спирохет в организме вшей был спорным. Многие исследователи не обнаруживали спирохет в гемолимфе в первые дни после заражения вшей кровью больных (Sergent и Foley, Nicolle), однако наблюдали при этом заболевания обезьян, зараженных от вшей тех же сроков инфицирования. Это явилось одним из поводов к предположению о наличии невидимой фазы развития спирохет во вшах, т. е. об их циклическом развитии (Лейшман, 1910; Бальфур, 1911; В. А. Скавинский, 1929). Такое предположение совпадало с представлениями о цикле развития спирохет в крови больного (периоды приступов лихорадки и апирексии, сопровождающие появление и исчезновение спирохет из периферической крови), а также с наблюдениями о легкости образования спирохетами необычных форм в виде гранул, нитей, спирилл и т. д. Однако большинство исследователей отрицает наличие специфического циклического развития спирохет (Kox, 1913; В. М. Аристовский, И. А. Москвин, 1944; Heisch, 1962), основываясь на данных по изучению спирохет в организме больного, в организме переносчика, а также в условиях их культивирования на искусственных питательных средах.

Так, по убедительным данным Tojoda (1913), Chung и Feng (1936), максимальная заразность вшей наступает через 5—6 дней инкубационного периода. В течение этого срока в гемолимфе вшей происходит энергичное размножение спирохет, которые затем в большом числе легко обнаруживаются при микроскопии. Аналогичные материалы о судьбе спирохет во вшах приводит и Heisch (1962).

Классическими исследованиями Н. И. Бещевой (1950), проведенными на большом материале (около 10 000 вшей), прослежена судьба спирохет с первых часов заражения вшей до их гибели [1]. Показано, что спирохеты

[1] Следуя благородным традициям русских ученых, Н. И. Бещева при проведении этой работы добровольно подвергала свою жизнь серьезной опасности и трижды перенесла возвратный тиф.

в гемолимфе вшей обнаруживаются с первого дня заражения кровью возвратно-тифозного больного, но они единичны и лишь к концу 5-го, началу 6-го дня спирохеты размножаются в большом количестве.

По Nicolle, на больных инфицируется 40% вшей, И. А. Шапшев наблюдал их инфицирование в 9,4% случаев, а Н. И. Бещева показала, что 100% вшей способны заражаться в условиях длительного пребывания на больном, т. е. при многократном кормлении зараженной кровью. Заражаемость вшей зависит от времени кормления (приступ или апирексия), а также от тяжести заболевания (пропорционально степени наводнения крови спирохетами).

Попадание возбудителя возвратного тифа из организма вши в систему кровообращения человека происходит лишь при ранении или раздавливании тела вши и последующем непосредственном втирании гемолимфы в поврежденный эпидермис человека. Понятно, что этот сложный процесс передачи инфекции происходит далеко не с каждой зараженной вошью. При сыпном тифе этот механизм осуществляется при попадании экскрементов вши в ссадины кожного покрова (Л. В. Громашевский). Распространение возвратного тифа труднее, чем сыпного тифа, так как каждое заражение возвратным тифом означает обязательную гибель насекомого, в то время как при сыпном тифе вошь в течение своей жизни может заражать несколько раз. Хотя многие исследователи отмечали, что заражение возвратным тифом осуществляется при интенсивной завшивленности, однако четких представлений о том, при каком количестве переносчиков эпидемический процесс при возвратном тифе может продолжаться, не имеется. В отношении клещей, комаров и других переносчиков определен ряд количественных показателей, характеризующих интенсивность их распространения. Что касается вшей, то количество их эмпирически определялось понятиями «много», «очень много» или «мало». Таким образом, вопрос о соотношении численности источников и переносчиков инфекции в эпидемическом процессе как при возвратном, так и при сыпном тифе не изучен.

Если современной наукой полностью обосновано, что переносчиком эпидемического возвратного тифа является платяная зараженная вошь, то роль головной вши и в настоящее время детально не изучена. Изучавшаяся во многих лабораториях разных стран заражающая роль клопов как переносчиков возбудителя этой инфекции была отвергнута не только экспериментальными, но и эпидемиологическими наблюдениями. Отсутствие стойких эпидемий «домового» характера, а главное отсутствие случаев заболеваний после проведения обесвшивливания очага прямо опровергает эпидемиологическое значение передачи через клопов.

В медицинской практике в исключительных случаях наблюдались прямые заражения непосредственно кровью больных (М. Д. Тушинский, К. Н. Токаревич) при различных хирургических манипуляциях, но такой механизм имеет скорее теоретическое значение. Описываемые (Nicolle) случаи лабораторного заражения втиранием раздавленного содержимого вшей в слизистую оболочку глаза или носа также могут быть отнесены к профессиональным заражениям, причем указанный механизм в сущности сходен с обычным втиранием заразного материала непосредственно в поврежденный эпителий.

Восприимчивость. Восприимчивость людей к возвратному тифу большинством авторов признается всеобщей. Невосприимчивость к инфекции после перенесенного заболевания утрачивается по истечении незначительного периода (А. М. Брусин), и человек вновь способен зара-

жаться. Повторные заражения возвратным тифом неоднократно наблюдались рядом авторов, причем через незначительные промежутки времени. Так, О. Мочутковский описал повторное заболевание, возникшее через 23 дня после последнего приступа. Еще авторы прежних лет подметили, что все возрастные группы подвержены заболеванию вшивым возвратным тифом, но чаще он встречается среди лиц среднего и пожилого возраста (Г. Н. Архангельский, 1866; Г. Цорн, 1865).

Характерные черты эпидемиологии. Вшивый возвратный тиф имеет выраженную сезонность с наибольшей заболеваемостью к концу зимы — началу весны, что отражает лучшие условия размножения переносчика в этот период в складках редко сменяемой одежды. Максимум заболеваемости превышает минимум в 2—3 раза. В соответствии с более длительным периодом течения инфекции сезонность возвратного тифа отстает от сезонности при сыпном тифе.

В прошлом была четко выражена профессиональная поражаемость некоторых групп населения возвратным тифом (прачки, сиделки, работники транспорта, тюрем и др.). В соответствии с эпидемиологическими условиями в различные годы отмечались различные соотношения заболеваемости возвратным тифом мужчин и женщин. В целом показатели заболеваемости в этих группах принципиально не отличаются друг от друга.

Как характерная черта распространения возвратного тифа выступала четкая ограниченность его очагов (поражение ночлежных домов, отдельных районов города) по сравнению с распространенностью сыпного тифа. Указанная особенность объясняется массовой завшивленностью обитателей этих очагов. Именно среди этих лиц осуществление сложного механизма заражения возвратным тифом оказывалось наиболее вероятным. Так, наибольший процент вспышек в конце XIX века наблюдался главным образом в казармах, ночлежных домах, в артельных квартирах, каморках, углах, тюрьмах. Исследователи определенно указывали на отдельные районы городов, населенные неимущими классами, как на постоянные очаги возвратного тифа.

Другой характерной чертой эпидемиологии возвратного тифа является то, что неоднократно на разных территориях (Европа, Азия, Африка) отмечались разной длительности «межэпидемические» периоды (до 20 лет), когда возвратный тиф не регистрировался, но, несмотря на это обстоятельство, вновь давал эпидемическое распространение в соответствующих условиях (Boiron, 1949). Одной из гипотез, объясняющей причины возникновения европейского возвратного тифа после его ликвидации, является предположение о возможной передаче (в естественных современных условиях) спирохет клещевого возвратного тифа вшами, т. е. об адаптации этих спирохет к организму вши (В. А. Скавинский, В. Долгих, Boiron).

Близость морфологических, биохимических и антигенных свойств спирохеты Обермейера и спирохет, вызывающих клещевые возвратные тифы (Sp. sogdianae, Sp. caucasica и др.), дала повод некоторым авторам предполагать возможность взаимопереходов возбудителя клещевого (эндемичного) тифа в возбудителя эпидемического возвратного. Другими словами, предполагалась общность этих видов, имеющих лишь различную среду обитания. Одновременно возникла мысль о возможности передачи в естественных условиях возбудителя клещевого возвратного тифа вшами, т. е. смена возбудителем клещевого возвратного тифа дополнительного хозяина — клеща на вошь и следующее за этим полное изменение эпидемиологии инфекции. Громадное значение этого вопроса в свете проблемы ликвидации эпидемического возвратного тифа совершенно понятно.

Большинство исследователей (В. М. Аристовский, Е. Н. Павловский, Л. В. Громашевский, М. С. Софиев, П. П. Попов, И. А. Москвин, Baltazard, Mooser) считают спирохету Обермейера и возбудителей клещевых спирохетозов самостоятельными видами. Об этом свидетельствует стойкость и выраженное постоянство специфических особенностей видов спирохет, их различная среда обитания, а главное совершенно различная эпидемиология вызываемых ими инфекций. Тщательный эпидемиологический анализ каждого конкретного случая эпидемического возвратного тифа (в пределах эндемического очага клещевого спирохетоза) всегда указывал на обязательный заносный характер этого заболевания. Эпидемиологический и экспериментальный материал свидетельствует о глубокой адаптации спирохет клещевого возвратного тифа, как и спирохеты Обермейера, к организму переносчика инфекции и к основному хозяину.

Исследования в этом направлении проводились с различными видами возбудителей клещевых спирохетозов (М. С. Софиев, Н. А. Леонова, В. Долгих), в том числе и в последние годы (Baltazard, 1949; Heisch, 1962; Haberkorn, 1963; Л. А. Фаворова и Т. Ф. Чернышова с соавт., 1965), и по существу не дали положительного ответа на этот вопрос.

Второй гипотезой, наиболее общепринятой (Л. В. Громашевский, М. Д. Тушинский, В. А. Башенин), является предположение, что причиной возникновения возвратного тифа после длительных перерывов благополучия является только плохое качество диагностики и забвение врачами основных симптомов этой инфекции. Неоднократно на протяжении всей истории возвратного тифа отмечалось, что отдельные случаи заболеваний, не связанные явно между собой, неправильно диагностировались и при наличии соответствующих социально-бытовых условий давали эпидемическое распространение.

МЕРЫ БОРЬБЫ И ПРОФИЛАКТИКА

Л. А. Фаворова

Ввиду нестойкого иммунитета при возвратном тифе меры борьбы и профилактики должны строиться по линии воздействия на источник инфекции и разрыва механизма передачи.

Первым и основным условием успешной борьбы с инфекцией является раннее выявление больного и ранняя («сверхранняя», «провизорная») госпитализация его. Это необходимо не только как противоэпидемическое мероприятие, но и в интересах раннего излечения больного. Раннее выявление больного облегчается возможностью обнаружения в крови специфического возбудителя инфекции с первых дней болезни. Значение ранней госпитализации больных возрастает, если учесть заразность больного для вшей с первого дня лихорадки. Так как вши способны передать инфекцию уже через 5 дней после заражения, проведение госпитализации как меры, пресекающей распространение инфекции, необходимо именно до этого срока.

Как свидетельствуют исторические данные, меры по изоляции источника при возвратном тифе оказались даже еще более эффективными, чем при сыпном тифе. Применение этиотропной сальварсанотерапии значительно ускоряло наступление выздоровления и одновременно обезвреживало источник инфекции в весьма ранние сроки.

Следующей важнейшей мерой является уничтожение переносчиков инфекции в очаге, т. е. обесвшивливание источника инфекции.

В очаге проводится обязательная термометрия на протяжении 25 дней и наблюдение за лицами, контактировавшими с больным, до 70 дней.

3*

ГЕОГРАФИЧЕСКОЕ РАСПРОСТРАНЕНИЕ

Л. А. Фаворова

Западная Европа XVI—XVIII веков являлась интенсивным очагом возвратного тифа (отсюда название «европейский» возвратный тиф). Из Европы возвратный тиф в этот исторический период и был занесен в разные страны мира (Л. Рейтлингер, Hirsch). В Америке возвратный тиф регистрировался с 1844 г. в Мексике (куда он был занесен эмигрантами из Ирландии), а также в Калифорнии. В 1869 г. эпидемия этого тифа была отмечена в Пенсильвании, в Буффало (штат Нью-Йорк) и Филадельфии.

Широкое распространение возвратного тифа в его историческом прошлом во всех странах мира, всюду, куда проникал человек — источник инфекции и его паразит — вошь, послужило основанием к наименованию его вшивым, эпидемическим, космополитическим возвратным тифом. Велик был размах эпидемий возвратного тифа во время войн; так, в русско-турецкой войне (1877—1878), когда «возвратная горячка» уже была четко дифференцирована от других нозологических форм, официальные данные указывают показатели заболеваемости 66,4 на 1000 в Дунайской армии, что превышало заболеваемость сыпным тифом. Кроме того, летальность была очень высокой (8—18%). В 80-х годах прошлого столетия, т. е. более 70 лет назад, возвратный тиф исчез из ряда стран Западной Европы (Martini) и снова появился лишь во время первой мировой войны 1914—1918 гг. среди армии и населения воюющих стран. Известно, что возвратный тиф в эти годы получил эпидемическое распространение, особенно в Балканских странах; так, в Сербии за время войны было зарегистрировано свыше 200 000 случаев возвратного тифа, большой эпидемией были поражены Румыния, Польша, Австрия, Италия и другие страны.

Первая мировая война вызвала крайне резкий рост заболеваний возвратным тифом в Азии и в Африке.

В России первое описание эпидемии возвратного тифа относится к 1840 г. (Реми); первое достоверное описание клиники возвратного тифа в отечественной литературе принадлежит Говорливому (1857). Именно в эти годы в разных местностях России врачи стали замечать «новую инфекцию». Так, описанная Дьяконовым в Крымскую кампанию 1856 г. «особого рода перемежающаяся лихорадка с увеличением и разрывами селезенки и рецидивами», по всей видимости, была возвратным тифом. В 1864 г. возвратный тиф был описан в Одессе Бернштейном, Покровским и Афанасьевым в Киеве (1867), в различных местностях России (Полтавская область, Крым, Кавказ, Сибирь и т. д.), т. е. существование и распространение возвратного тифа на территории России в эти годы бесспорно имело место.

При отсутствии направленной борьбы возвратный тиф распространялся, отражая все неблагоприятные изменения социально-исторической обстановки (голод, неурожай, войны). Примером может явиться известная эпидемия 1865 г. в Петербурге, вызванная наплывом в город огромного количества безземельных крестьян (40 000—45 000) после отмены крепостного права. Эта эпидемия характеризовалась большим числом заболеваний (по официальным данным свыше 7500 случаев).

Заболеваемость возвратным тифом в первую мировую войну в России также была очень высока. Официальные данные далеко не полного учета свидетельствуют о 1 609 529 случаях возвратного тифа. Учитывая неполноту этих данных, Л. А. Тарасевич косвенными методами исчисляет количество заболевших в 10% всего населения. В настоящее время считают, что эта цифра определяет возможное максимальное количество переболев-

ших по России. Несмотря на тяжелейшую социально-экономическую обстановку, голод, войну и разруху, молодая Советская республика провела эффективную борьбу с паразитарными тифами. Результаты этого сказались в резком уменьшении заболеваемости возвратным тифом в СССР при значительном улучшении дела учета и регистрации больных (табл. 1).

Таблица 1

Заболеваемость возвратным тифом в России (СССР) по официальным данным за 1914—1927 гг.

Год	Заболеваемость		Год	Заболеваемость	
	абс. цифры	показатель на 10 тыс.		абс. цифры	показатель на 10 тыс.
1914	17 061	1,1	1921	667 577	69,0
1915	15 231	1,1	1922	1 505 852	171,0
1916	32 770	3,0	1923	241 001	18,9
1917	31 915	—	1924	49 078	3,7
1918	16 661	—	1925	19 265	1,4
1919	251 369	40,3	1926	15 105	1,2
1920	755 787	113,0	1927	5 838	0,6

Уже к 1927 г. заболеваемость в показателях на 10 000 населения, по данным Народного комиссариата здравоохранения, снизилась до 0,6.

В последующие годы продолжалось дальнейшее снижение заболеваемости, и в 1938 г. в основном была достигнута ликвидация возвратного тифа почти на всей территории СССР.

Случаи возвратного тифа на территории РСФСР совершенно не регистрировались с 1937 г. В. А. Башенин указывает, что заболеваемость в эти годы по Советскому Союзу не превышала 0,001 на 10 000 населения.

Несмотря на это обстоятельство, во время второй мировой войны в различных местностях Советского Союза были отмечены подтвержденные лабораторно случаи возвратного тифа. Такое «появление» возвратного тифа после его «исчезновения» не является единичным случаем, а, как указывалось выше, характерно для всей истории его эпидемий. Эпидемиологическими исследованиями (Ф. Г. Баринский, С. Г. Гладких, Е. С. Шварцман) установлено, что наряду с ликвидацией возвратного тифа в большинстве областей Советского Союза его отдельные случаи сохранились в некоторых среднеазиатских республиках (Туркмения, Узбекистан), где случаи этой забытой врачами инфекции трактовались как клещевой возвратный тиф или «хининоустойчивая форма малярии».

В условиях массовых передвижений населения во время войны инфекция была занесена на Урал, затем в другие республики и области. По данным Ф. Г. Баринского, также имел место занос возвратного тифа на Украину из балканских стран войсками фашистских оккупантов. Несмотря на большую миграцию населения, подъем заболеваемости происходил сравнительно медленно. Таким образом, ускользавшие от внимания врачей и трактовавшиеся как клещевой, отдельные сохранившиеся случаи вшивого возвратного тифа послужили источником возникновения вспышек.

В период второй мировой войны вновь сказалась тенденция вшивого возвратного тифа к космополитическому распространению в условиях наличия источников — больных возвратным тифом людей и зараженных переносчиков инфекции. Возвратным тифом оказались поражены страны Европы, Азии, Америки, Африки. По данным Организации Объединенных Наций,

в Египте в 1945 г. было 13 126 случаев вшивого возвратного тифа, а в 1946 г. 109 310; столь же высокие цифры отмечались в Марокко (11 000 за год), в Тунисе (51 000 за 1944—1945 гг.). Mooser (1957), Gaud указывают, что цифры официальной регистрации следует по крайней мере увеличить в 10 раз, и считают, что в Тунисе, Алжире и Марокко переболело не менее 450 000 человек, что составляет около 5—6% населения этих стран.

Большой очаг этой инфекции и до настоящего времени имеет место в Эфиопии. В этой стране ежегодно отмечается от 2750 (1956) до 8760 (1959) случаев возвратного тифа. За 1960 г. в Эфиопии зарегистрировано 4402 заболевания вшивым возвратным тифом. Но и другая тенденция эпидемий возвратного тифа — способность к прекращению значительно быстрее, нежели эпидемий сыпного тифа, также проявила себя в первые послевоенные годы. Так, по данным ВОЗ, с 1950 г., т. е. на протяжении почти 15 лет, в большинстве стран мира возвратный тиф не регистрируется.

Полная практическая возможность осуществления противоэпидемических мероприятий, их блестящая эффективность, а также отсутствие заболеваний во многих странах позволяют заключить, что будущие поколения людей будут свободны от возвратного тифа.

ЛИТЕРАТУРА

Аристовский В. М., Минкевич Н. Е. и Фрид С. М. Учебник медицинской микробиологии. Л., 1949.

Баринский Ф. Г. В кн.: Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941—1945 гг. М., 1955, т. 32, стр. 103.

Бернгоф Ф. Г. Бюлл. по обмену опытом между ин-тами эпидем. и микробиол., 1945, № 8, стр. 27.

Бещева Н. И. Механизм передачи европейского возвратного тифа вшами. Автореф. дисс. канд. Б. м., 1949.

Брауде И. Р. Возвратный тиф. Киев, 1946.

Брусин А. М. Материалы по изучению феномена нагрузки и его применению при возвратном тифе и некоторых других инфекциях. Дисс. докт. Курск, 1946.

Гальперин Э. А. Клиника эпидемического возвратного спирохетоза М., 1951.

Громашевский Л. В. и Вайндрах Г. М. Возвратный тиф. М., 1946.

Дьяконов П. Воен.-мед. ж., 1856, т. 68. разд. 2, стр. 1.

Ильина Н. А. Клин. мед., 1954, № 7, стр. 66.

Жупаненко И. Ф. Клин. мед., 1954, № 6, стр. 83.

Купалов А. А. К клинике и терапии возвратного тифа, 1923.

Токаревич К. Н. Труды Ленинградского ин-та эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. Л., 1947, т. 9, стр. 33.

Тушинский М. Д. Тер. арх., 1923, № 1, стр. 147.

Цорн Г. Возвратная горячка. Дисс. СПб., 1865.

Annual epidemiological and vital statistics. Geneve, 1963.

Baltazard M. Trop. Dis. Bull., 1947, v. 44, № 11, p. 1005.

Banks H. S. Modern practice in infectious fevers. New York, 1951.

Boiron H. Ann. Inst. Pasteur, 1949, v. 77, p. 620.

Fulton J. D., Smith P. J. C. Biochemical J., 1960, v. 76, p. 491.

Gaud M. a. Morgan M. T. Bull. World Health Org., 1947—1948, v. 1, p. 169.

Haberkorn A. Ztschr. Troppenmed. Parasit., 1963, Bd. 14, p. 95; 209.

Heisch R. B. a. Harvey A. E. C. Parasitology, 1962, v. 52, № ½, p. 77.

Levaditi C., Vaisman A. a. Chaigneau H. Ann. Inst. Pasteur, 1951, v. 80, p. 9.

Mooser H. В кн.: Ergebnisse der Mikrobiologie. Berlin, 1958, Bd. 31, S. 184.

Stimson P. M. a. Hodes H. L. A manual of the common contagious diseases. London, 1956.

Swain R. H. A. J. Path. a. Bact., 1955, v. 69, p. 117.

Topley a. Wilson G. S. Principles of bacteriology and immunity. v. 1—2. London, 1955.

ГЛАВА II

КЛЕЩЕВОЙ ВОЗВРАТНЫЙ ТИФ

Е. Н. Павловский

Клещевой возвратный тиф [синонимы: клещевой спирохетоз человека, клещевой рекурренс, персидский возвратный тиф, африканский возвратный тиф, лихорадка от укуса клещей в Иране, «табе-гераб-гез», болезнь «чужих» в Иране, febris recurrens, rückfall typhus, la fièvre des tiques (франц.), tick-borne relapsing fever (англ.), fièvre recurrent (франц.). tick fever (англ.) и другие названия, часто связанные с географическим местом обнаружения болезни] — трансмиссивная болезнь, передаваемая клещами различных видов рода Ornithodoros.

Клещевой возвратный тиф — эндемичная для обширных территорий субтропическая и тропическая лихорадочная болезнь (точнее, группа болезней) с неправильно чередующимися, разными по количеству (от 1 до 26) приступами лихорадки, имитирующая малярию, бруцеллез и другие болезни по характеру температурной кривой. Обычно оканчивается выздоровлением, смертельные исходы не наблюдаются. Клещевой возвратный тиф — зооантропоноз, характеризующийся природной очаговостью с частым переходом и закреплением очагов болезни в селениях и непосредственно в жилье.

Дюпре был, по-видимому, первым автором (1807—1809), сообщившим европейскому миру мнение персов, что паразит, именуемый malleh, своим уколом (при сосании крови) вызывает заболевание людей. Этого наружного паразита называли мианским клопом по названию провинции Миане, где нередко встречалась эта болезнь; этот паразит является клещом («кена»). Вслед за этим известием такие авторы, как Океп (1818), Коцебу (1819), сообщали фантастические сведения, будто от укуса персидского клеща человек может умереть через сутки (Е. Н. Павловский, 1948).

И. А. Кассирский и Н. Н. Плотников во втором издании своей книги «Болезни жарких стран» (1964) перечисляют следующие формы клещевых спирохетозов по их географическому распространению: среднеазиатский, туркменский, кавказский, персидский, западноазиатский, восточноазиатский, индийский, украинский, испанский, североафриканский, африканский, североамериканский, мексиканский, южноамериканский клещевой спирохетоз. Для большинства этих форм болезни приводимые наименования возбудителей даны без какого-либо сравнительного доказательства.

В 1857 г. Livingstone обнаружил в Южной Африке (тогда в Анголе) болезнь с неправильными лихорадочными приступами, которая появлялась

после укусов (точнее, уколов) клещей. В 1904 г. Соок впервые обнаружил в крови больных людей Уганды спирохет. Ross и Milne (1904), Nabarro и Greig (1905) также обнаружили их в крови аборигенов Уганды. Dutton и Todd (1905, 1907) и почти одновременно с ними Koch (1906) доказали экспериментально, что клещи Ornithodoros moubata служат переносчиками возбудителей африканской клещевой лихорадки. Возбудитель вошел в литературу под наименованием Spirochaeta duttoni.

Первые данные о клещевом возвратном тифе пришли в Россию из Персии. В г. Ардобиль д-р Вознесенский наблюдал лихорадочные заболевания русских солдат после укуса их клещами. Мазки крови и несколько клещей были посланы им Е. П. Джунковскому, который в одном случае нашел в мазках спирохет и сделал вывод, что спирохета является возбудителем болезни и представляет собой самостоятельный вид — Spirochaeta persica; сама же болезнь — «мианская лихорадка» — была им названа персидским возвратным тифом.

Первое указание на местную форму возвратного тифа в России сделал В. И. Магнитский, наблюдавший заболевание у врача, приехавшего из Восточной Бухары (ныне Таджикская ССР). Болезнь была отнесена к «африканскому возвратному тифу». Затем все в новых и новых пунктах Средней Азии стали обнаруживать аналогичные заболевания среди русских красноармейцев (Н. В. Троицкий, 1925; Н. И. Латышев, 1927; А. Ф. Коровников, 1925, и др.); болезнь именовалась то бухарским, то африканским, то персидским возвратным тифом. При всем разнообразии наименований этой болезни наши авторы были единодушны в обособлении ее от космополитического рекурренса, переносчиком которого являются вши.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудители болезни — спирохеты. Они получали разные названия, часто лишь по месту их обнаружения:

Sp. berberum Sergent, Foley (Северная Африка)
Sp. persicum Dschunkowsky (Иран)
Sp. aegypticum Mühlens (Египет)
Sp. chinensis (Китай, Индокитай)
Sp. venezuelense Brumpt (Венесуэла и Колумбия)
Sp. neotropicum Bates, St. John (Панама)
Sp. hispanicum de Bouen (Испания)
Sp. normandi Nicolle, Anderson et Colas-Belcour (Тунис)
Sp. sogdianum Nicolle et Anderson (Средняя Азия)
Sp. usbekistanica Pickoul (Фергана) и др.

Видовое разграничение спирохет является делом трудным и морфология их оснований для этого не дает. Поэтому прибегают к методам серологического, иммунобиологического изучения, а также разграничивают виды спирохет по различию реактивности лабораторных животных и по различию видов клещей-переносчиков (реакции иммунитета, феномен нагрузки Риккенберга, перекрестное заражение и др.).

Что касается спирохет из Средней Азии, то Sp. sogdianum выделена Nicolle и Anderson как новый вид. Эти авторы имели наибольшую возможность ставить сравнительные опыты, обладая различными штаммами спирохет. Они установили, что реактивными животными для определяемой спирохеты являются морские свинки. Белые мыши были очень мало чувстви-

тельны к заражению, и если таковое происходило, то удавалось находить всего 1—2 спирохеты на 60 полей зрения микроскопа. Опыты с перекрестным заражением показали, что белые крысы, перенесшие спирохетоз, вызванный Sp. sogdianum, могли успешно заражаться испанской спирохетой, дакарской или Sp. normandi (спирохетой грызунов из Кефа); и, наоборот, перенеся заболевание, вызванное названными спирохетами, белые крысы заражались повторно Sp. sogdianum.

Проводившиеся параллельно опыты агглютинации также подтверждали заключение Nicollé и Anderson о самостоятельности вида Sp. sogdianum из Средней Азии.

И. Н. Пикуль, работавший с белыми мышами и имевший, кроме Sp. recurrentis, лишь 2 штамма Sp. duttoni, мог лишь «условно», как он сам писал, назвать ферганскую спирохету Sp. usbekistanica; не удивительно, что она попала в синонимы к Sp. sogdianum из Шахризябса.

Выделение спирохет во многих местностях и присвоение им многочисленных названий привели к путанице и ненужной синонимике.

Усложнилась и сама систематика возбудителей, которые ранее именовались спирохетами. Такие микробы в общей системе образуют, по теперешним взглядам, отряд Spirochaetales Buchanan (1918), заключающий в себе два семейства: 1) Spirochaetaceae Swellengrebel (1907) и 2) Treponemataceae Robinson (1948).

Во второе семейство входят роды: Borrelia, Treponema, Leptospira.

К роду Borrelia отошли все виды спирохет—возбудителей трансмиссивных болезней человека и спирохеты, не нуждающиеся в переносчиках.

Для видов Borrelia критерием их распознавания служат соответствующие им виды клещей Ornithodoros, являющиеся их переносчиками. Поэтому Spirochaeta sogdianum именуется теперь Borrelia sogdianum.

В том же определителе Bergey род Borrelia подразделяется на Borrelia anserina — паразит птиц, вызывающий у них спирохетоз, но не патогенный для млекопитающих, и виды Borreilia, вызывающие возвратный тиф у человека и спирохетоз у других млекопитающих. Виды таких Borrelia различаются по их переносчикам— одни виды передаются человеческими вшами, другие — клещами рода Ornithodoros.

Так, O. erraticus передает Borrelia hispanica; O. rudis — Borrelia venezuelensis; O. verrucosus — Borrelia caucasica. Другие виды Ornithodoros передают Borrelia, виды которых называются по фамилиям различных ученых, например Borrelia duttoni передается O. moubata, Borrelia latyschewi — O. tartakovskyi и др.

В СССР несколько видов клещей рода Ornithodoros передают спирохеты клещевого возвратного тифа: O. papillipes, O. verrucosus, O. nereensis, O. alactagalis.

Nicolle и Anderson были правы, говоря, что нет никаких оснований выискивать морфологические различия ни между спирохетами вшиного и клещевого рекурренса, ни внутри каждой из этих групп возбудителей.

Все же некоторые штаммы спирохет Borrelia sogdianum, передаваемые O. papillipes, взятые из разных географических точек юга СССР, патогенные для человека и для морских свинок, отличались сильной вирулентностью для последних.

Штаммы спирохет из различных мест отличались по вирулентности для морских свинок. Более вирулентны были штаммы «Таджикистан», «Узбекистан», «Кара-Калпакия», «Туркмения», менее вирулентны — штаммы «Памир» и «Иран» (Е. Н. Павловский и А. Н. Скрынник, 1954).

ИММУНОЛОГИЯ

А. В. Орловым (1936) в 1935 г. была сделана попытка установить иммунологические взаимоотношения 4 штаммов спирохет клещевого рекурренса: штаммы «Тбилиси» и «Северный Кавказ» (пересносчик O. verrucosus), штаммы «Гиссар» и «Сталинабад» из Таджикистана (переносчик O. papillipes). Для работы был применен серологический метод (реакция нагрузки Риккенберга — Брусина и реакция перекрестного иммунитета). Автор сделал вывод, что по реакции нагрузки все клещевые штаммы, испытанные в опыте, обнаруживают взаимное родство, вместе с тем они проявляют и некоторые отличия, улавливаемые сыворотками низких титров. Опыты с перекрестным (активным) иммунитетом показали его явное наличие лишь к гомологичному штамму спирохет (моноиммунитет); к гетерологичным штаммам он, как правило, отсутствовал. Некоторые отличия исследованных штаммов по серологическим показателям связаны с длительными модификациями под влиянием пребывания спирохет в разных средах обитания, какими считаются организмы переносчиков и позвоночных хозяев спирохет.

А. И. Панина (1936) отметила, что экспериментальный клещевой рекурренс у свинок протекает без видимых клинических симптомов; устанавливать заражение можно лишь по наличию в крови спирохет.

Заболевание оставляет непродолжительный иммунитет с накоплением антител. Иммунизация убитыми спирохетами у морских свинок иногда вызывает появление иммунитета.

Существование иммунологических различий между разными штаммами спирохет (по месту их нахождения) может иметь практическое значение для человека в эпидемиологическом и иммунологическом отношении. Переболев под влиянием одного штамма возбудителя и приобретя иммунитет к гомологичному штамму, человек может заболеть вторично при инфицировании другим штаммом возбудителя, передаваемым другим видом клеща-переносчика или тем же самым видом переносчика, но получившим возбудителя болезни от другого животного-донора.

Не редким исключением являлся факт наличия иммунитета и к гетерологическому штамму (например, «Фергана» — «Памир») и даже к штамму из той же самой географической точки (например, Ош II — Ош I).

Вследствие того что штаммы спирохет из одной и той же местности, как правило, не иммунизируют друг против друга, реакция перекрестного иммунитета теряет значение, которое ей придавали в отношении применения для видовой идентификации спирохет (Е. Н. Павловский и А. Я. Алымов). Такое же мнение высказывали и иранские авторы Дельпи и Рафин (цит. по Е. Н. Павловскому, 1943, стр. 18).

Реакция нагрузки Риккенберга — Брусина (оседание кровяных бляшек на спирохетах в присутствии специфических антител в сыворотке крови переболевшего или иммунизированного животного), хотя и специфична, но в пределах установления лишь групповой близости штаммов спирохет клещевого рекурренса (рис. 5). Дело в том, что, по данным лаборатории В. М. Аристовского, генерации спирохет в различные дни болезни в отношении их антигенных свойств не идентичны исходному штамму спирохет, которым была заражена морская свинка. Спирохеты, циркулирующие в крови в разные дни болезни, неоднородны, поэтому спирохеты, взятые, например, в 1-й и на 10-й день болезни от свинок, зараженных исходной расой, поразному реагируют в реакции нагрузки с одними и теми же сыворотками, полученными в различные дни болезни от свинок, зараженных той же самой исходной расой спирохет (А. И. Панина, 1936).

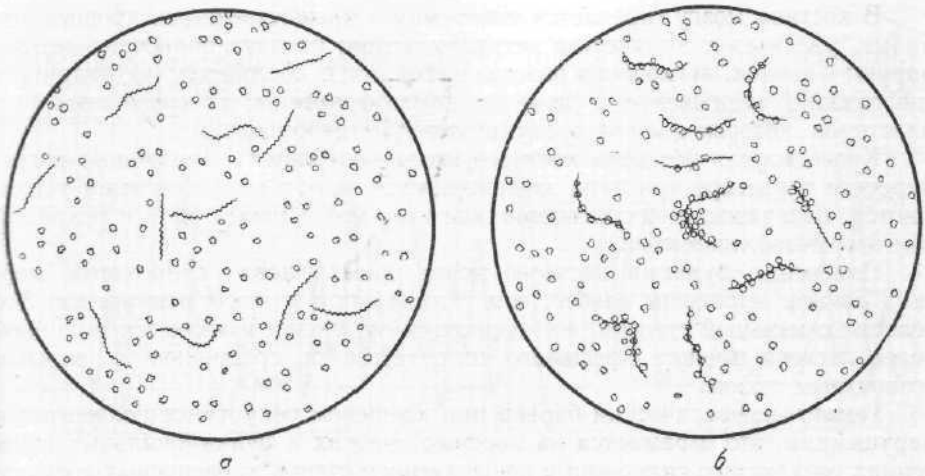


Рис. 5. Отрицательная (*а*) и положительная (*б*) реакции нагрузки спирохет тромбоцитами (реакция Риккенберга — Брусина).
а — с разноименными сыворотками; *б* — с одноименными сыворотками (по А. И. Паниной, 1936).

Поэтому характеризовать разные штаммы спирохет более или менее определенно таксономически приходится по совокупности данных, которыми являются: географическое местонахождение; вид реактивного лабораторного животного; вид клеща-переносчика; его биотоп; животные-доноры спирохет рассматриваемого штамма; патогенность для человека (в случае возможности использования возбудителя для пиротерапии людей, страдающих прогрессивным параличом); вирулентность для лабораторных животных и микробиологический характер штамма при относительном значении существующих методов определения.

ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Так как смертельный исход при клещевом рекурренсе редок, да и имевшие место случаи смерти, может быть, имели причиной одновременно протекавшее другое инфекционное заболевание, то гистопатологические исследования приходилось проводить на морских свинках, экспериментально зараженных различными штаммами спирохет клещевого рекурренса из Средней Азии и Кавказа (С. П. Алфеева, 1938). Среднеазиатский клещевой рекурренс у морских свинок часто сопровождается кровоизлияниями в брюшную полость, под плевру, эндокард вследствие широкого воспалительного изменения стенок кровеносных сосудов соответствующих органов. Наблюдается затромбирование сосудов зернистой массой, вероятно, за счет измененных пластинок крови. Иногда развивается воспаление бронхов с сужением их просвета вплоть до облитерации. В качестве осложнений наблюдаются перибронхит, плеврит и эмфизема. У половины исследованных морских свинок был некроз печени. Некроз печени носит токсический характер. Селезенка несколько увеличивается. В ней образуются милиарные очаги некроза, отмечается диффузный гемосидероз. Омертвевшие участки печени и селезенки могут служить благоприятной почвой для развития вторичной инфекции. В почках обычно изменений не бывает. В коре надпочечников влияние интоксикации сказывается в увеличении числа дегенерировавших клеток и пикнозе ядер.

В костном мозгу отмечается гиперемия с множественными кровоизлияниями, увеличение количества мегакариоцитов; их ядра полностью дегенерируют у свинок, погибших в разгаре инфекции; с состоянием мегакариоцитов связано уменьшение и даже полное исчезновение из крови кровяных пластинок, которые в норме продуцируются мегакариоцитами.

Кроветворная функция костного мозга колеблется: эритропоэз и гранулопоэз в разгаре приступа задерживаются, а при выздоровлении усиливаются. Задерживание гематопоэза костного мозга может быть и результатом вторичной инфекции.

Изменения функции костного мозга при клещевом спирохетозе морских свинок выражены слабее, чем у людей при вшивом рекурренсе. Это говорит о меньшей степени интоксикации организма и является причиной более легкого течения клещевого спирохетоза по сравнению с вшивым возвратным тифом.

Гемато-энцефалический барьер при клещевом рекурренсе подвергается нарушениям, что отражается на морфологических и функциональных изменениях сосудистого сплетения с повреждением стенок кровеносных сосудов, тогда как в строме сосудистого сплетения воспалительная реакция отсутствует. Случаи смерти свинок при клещевом рекурренсе зависят от разных причин, в том числе и от кровоизлияний в желудочек мозга.

ТЕЧЕНИЕ, СИМПТОМЫ, ОСЛОЖНЕНИЯ

Особую ценность для суждения о клинике заболевания имеют случаи заражения людей-добровольцев (в первую очередь аутоэксперименты), а также экспериментальное применение пиротерапии с использованием возбудителя клещевого спирохетоза для лечения больных с прогрессивным параличом.

Инкубация клещевого рекурренса в Средней Азии чаще 7—8 дней, но может колебаться и в пределах от 5 до 14 дней. Продромальные явления обычно не выражены или отсутствуют. Ощущаются общая разбитость, ломота, познабливание, субфебрильная температура, головные боли, дрожание конечностей, нерезкий энтероколит.

Первый приступ длится 1—3—5 дней. Температура поднимается внезапно с познабливанием или с ознобом до 40° (рис. 6). Падение температуры обычно критическое. После приступа больной испытывает чувство общей разбитости, головокружение, боли в различных группах мышц. Последующие приступы сокращаются до 2—3 дней и даже нескольких часов. Межлихорадочные дни удлиняются. В общем кривая температуры отличается неправильностью чередования приступов, число которых у разных больных колеблется от 1 до 26. В среднем число приступов равно 8—10. Известен случай, когда больной перенес около 50 лихорадочных приступов (М. В. Поспелова-Штром и др., 1963, стр. 234). Тоны сердца глухие. Пульс 70—80 ударов в минуту, хорошего наполнения. В легких возможны явления разлитого бронхита. Увеличение селезенки незначительное. Часто она вовсе не прощупывается, безболезненна. Печень, как правило, увеличена, мягковата, при прощупывании болезненна. Язык обложен. Во время приступа бывает рвота, аппетит плохой. Часты расстройства кишечника. Отмечаются боли по всему животу. В разгаре приступов кривая пульса часто отстает от температурной кривой. Со стороны красной крови наблюдается небольшая гипохромия и снижение количества эритроцитов до 3 500 000—4 000 000.

Во время приступа отмечается лейкоцитоз до 8000—12 000, нейтрофилез с небольшим сдвигом влево, умеренный лимфоцитоз; в межлихорадоч-

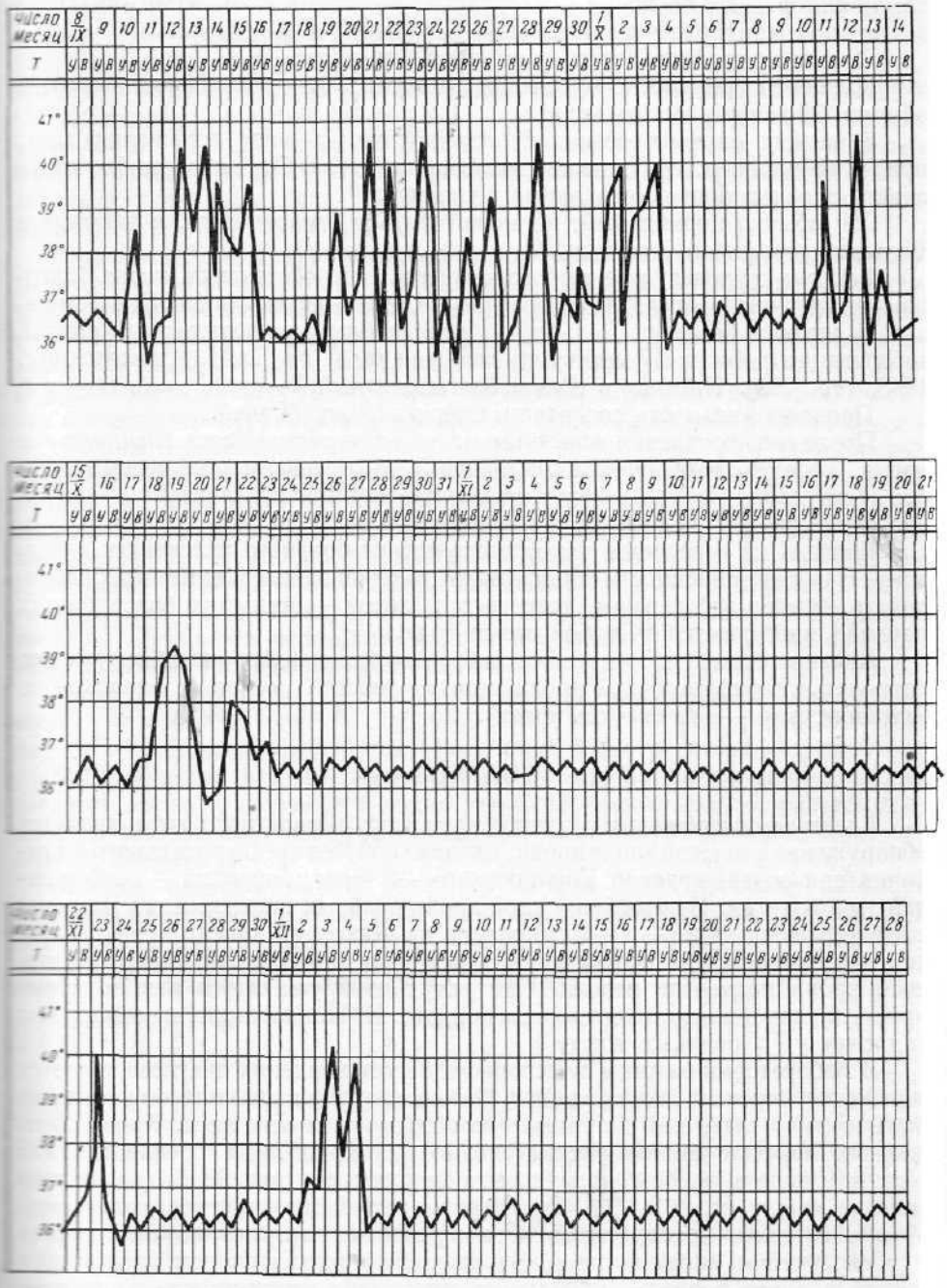


Рис. 6. Температурная кривая при клещевом возвратном тифе, вызванном у женщины 37 лет, больной прогрессивным параличом. Заражение кровью морской свинки, на которой ранее были кормлены клещи Orn. verrucosus из норы шакала (по Т. К. Жордания).

ном периоде процент лимфоцитов увеличивается, имеет место моноцитоз, эозинофилия. РОЭ во время приступов резко повышается: до 40, 50, 60 мм в час; в межлихорадочные периоды РОЭ падает до 6—10 мм.

В моче могут быть белок, единичные цилиндры.

Клещевой рекурренс — болезнь относительно доброкачественная, обычно без смертельного исхода.

В редких случаях возникает осложнение в виде поражения глаз: иридоциклит, ирит, помутнение стекловидного тела. Эти заболевания могут давать впоследствии неожиданные рецидивы.

Сон обычно нормальный, но может быть и беспокойным, а некоторые больные страдают бессонницей.

Болезнь поражает лиц любого возраста, если обстановка жизни благоприятствует нападению инфицированных клещей-переносчиков. Под Тегераном в деревне Гессарек Дельпи и Рафин наблюдали достоверный случай заболевания ребенка 17-месячного возраста (цит. по Е. Н. Павловскому, 1948, стр. 180). Прогноз в общем благоприятный.

Продолжительность госпитализации от 13 до 59 дней.

После выздоровления приступы могут повторяться через значительное время: через полгода (устное сообщение Л. М. Исаева) и даже через 9 месяцев (сотрудница кафедры биологии Военно-медицинской академии — рецидив после работы на огороде в солнечный день).

Болезнь не передается непосредственно от больного человека к здоровому. На юге в зависимости от широты места сезон заболеваний может варьировать, обычно заболевание встречается летом — осенью; в более южных районах наблюдается в любое время года.

Диагноз ставят на основании лабораторных данных по обнаружению спирохет в периферической крови методом толстой капли с окраской по Романовскому — Гимзе (см. ниже).

ДИАГНОЗ

Главным способом диагностики клещевого возвратного тифа является обнаружение в толстой капле крови, окрашенной (без предварительного выщелачивания водой) краской Романовского — Гимзы, боррелий — возбудителей этой болезни. В периферической крови больных клещевым рекурренсом спирохет очень мало — 1—2 спирохеты на несколько капель крови. Никакой закономерности в появлении или исчезновении спирохет в периферической крови подметить нельзя. Они могут обнаруживаться как во время *приступа, так и в межлихорадочном периоде. И. И. Ставицкий не обнаружил* спирохет у $^1/_5$ больных вовсе.

В лаборатории важным подспорьем для установления диагноза является заражение морских свинок кровью больных путем нанесения ее капель на конъюнктиву глаза или на слизистую оболочку полости носа. Кровь зараженных морских свинок рассматривают на окрашенных препаратах или в свежем виде в темном поле зрения микроскопа (рис. 7, см. на цветной вклейке между стр. 32—33). Спирохет может быть несчетное количество. Можно готовить препараты из мазков различных органов морской свинки с последующим окрашиванием. Заражением морских свинок можно установить наличие боррелий у больного, у которого микроскопически в крови обнаружить возбудителя болезни не удалось. В редких случаях спирохетоносительство обнаруживалось у здоровых людей.

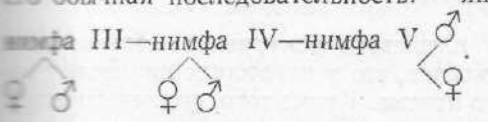
При использовании в лаборатории 1065 морских свинок для опытов с клещевым спирохетозом (Е. Н. Павловский и А. Н. Скрынник, 1954)

спирохеты в периферической крови свинок держались более или менее равномерно в течение всей болезни, иногда заметно различались 2 приступа, а реже — 3—4 приступа и в единичных случаях даже 7. Продолжительность нахождения спирохет в периферической крови свинок была минимум 3 дня, максимум 58 дней, чаще всего 21—30 дней. Спирохет, выделенных от клещей O. tartakovskyi, в крови свинок было очень мало; но у каждой свинки, зараженной другими штаммами, в периферической крови наблюдалось много спирохет (более 20 в поле зрения), длительность пребывания возбудителя в крови составляла 1—10 дней. Летальность у зараженных свинок в среднем достигала 16%.

Характер температурной кривой свидетельствует об отсутствии каких бы то ни было закономерностей в чередовании приступов и продолжительности межлихорадочных промежутков. Бывают случаи одновременного наличия у больного клещевого возвратного тифа и малярии. В таких случаях в мазках крови обнаруживают возбудителей обеих этих болезней. Все же дифференцировать их необходимо, ибо до начала нозологического обособления клещевого рекурренса заболевания им шли под диагнозом малярии.

Важны и дополнительные диагностические признаки, которые обнаруживаются визуально при тщательном осмотре тела больного. Клещевой рекурренс является облигатной трансмиссивной болезнью; его возбудитель передается посредством укола хоботка клеща, погруженного в покровы человека при сосании крови, которое продолжается несколько минут. В то же время в покровы тела поступает слюна клеща-переносчика, обладающая антикоагулянтами (Е. Н. Павловский и Н. И. Ходукин). Сосание крови практически не ощущается человеком, и он не просыпается, если клещи-переносчики нападают на него ночью.

Вокруг погрузившегося в покровы хоботка клеща-переносчика развивается гиперемия (рис. 8, см. на цветной вклейке между стр. 32—33); размер ее достигает обычно 1 см в диаметре; в центре пятна формируется узелок диаметром в 1 мм желто-вишневого цвета; пятно вокруг узелка бледнеет, далее по периферии видно геморрагическое кольцо, рассасывающееся в течение нескольких дней. Центральная папула исчезает через несколько недель.

Клещи — переносчики O. papillipes во всех фазах превращения могут нападать на человека как на прокормителя; превращение их сложное; вот его обычная последовательность: яйцо—личинка—нимфа I—нимфа II—нимфа III—нимфа IV—нимфа V  .

Изображения O. papillipes во всех фазах превращения даны в работе Е. Н. Павловского и Б. В. Лотоцкого (1948), а также в книге под редакцией Е. Н. Павловского (1959, 1960). Мы придерживаемся прежней систематики клещей Ornithodoros, с которой связана обширная отечественная литература по клещевому рекурренсу и его переносчикам.

Как показали экспериментальные исследования (Е. Н. Павловский и А. К. Штейн, 1936), наибольшие различия в характере реакции наблюдаются при сосании крови личинками и нимфами первыми, вторыми и третьими. Реакции от кровососания нимфами четвертой и пятой и от самцов и самок более однообразны. При повторном сосании крови развивается аллергическая реакция, скрадывающая различие между первичными реакциями и делающая их сходными.

На человека могут нападать и птичьи клещи (Argas persicus) и некоторые виды рода Ornithodoros; реакции покровов на их кровососание отличаются размерами и цветом. Различия между ними экспериментально установлены теми же авторами (Е. Н. Павловский и А. К. Штейн, 1935) для Argas persicus, O. lahorensis, O. tartakovskyi. Реакция на кровососание клещей O. verrucosus сходна с таковой при уколе O. papillipes (Т. К. Жордания, 1959).

Обнаружение на теле больного характерной кожной реакции свидетельствует об уколе клещей Ornithodoros. Детальный анамнез позволяет выяснить место и обстоятельства, при которых произошло заражение. Клещи могут нападать на человека и днем, если он находится в пещере, гроте, развалинах, брошенном помещении и в различных примитивных постройках местного типа.

Клещи могут быть найдены в жилых помещениях, в трещинах стен, в норах крыс и других местах.

Дифференциальный диагноз. Клещевой возвратный тиф необходимо дифференцировать с эпидемическим (вшивым) рекурренсом и с малярией. Клещевой рекурренс эндемичен для многих стран. Космополитный (эпидемический) рекурренс протекает в общем с меньшим числом приступов, но они более продолжительны и клинически тяжелы. В периферической крови много спирохет, к которым морская свинка невосприимчива при заражении ее кровью больных. Хорошие результаты дает сальварсанная терапия. Вшивый возвратный тиф может принимать характер эпидемии со смертностью до 5—7%.

Клещевой возвратный тиф не принимает характера эпидемий, но может развиваться одновременно у группы лиц, заразившихся из одного источника (например, ночевка в пещере, обитаемой клещами-переносчиками).

Существенным дополнительным признаком, наблюдаемым в первые дни заболевания, является кожная реакция в месте сосания покровов человека клещами-переносчиками. Соответствующие изменения обнаруживаются при тщательном осмотре больного (см. раздел «Диагноз»).

В клиническом отношении важно то, что на клещевой рекурренс хинин не оказывает никакого действия.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение среднеазиатских форм клещевого рекурренса сальварсаном неэффективно. Осарсол настолько токсичен, что у некоторых лиц может вызвать интоксикацию даже после одного приема. Кроме того, его лечебное действие не всегда надежное.

Выпущенный в 1935 г. в СССР аналогичный миосальварсану препарат миоарсенол применяется в виде внутримышечных инъекций. Для избежания кумуляции мышьяка И. И. Ставицкий рекомендует следующий курс лечения. Миоарсенол растворяют в 2—3 мл дистиллированной воды и длинной иглой вводят в толщу наружного верхнего квадранта ягодицы: в первый день лечения 0,15 г; на 2-й день 0,3 г; на 4-й день 0,45 г; на 7-й день 0,45—0,6 г (на 3-й, 5-й, 6-й день препарат не вводится). В большинстве случаев спирохеты исчезают на 2—3-й день лечения. В остальном лечение симптоматическое. Все же и при лечении миоарсенолом бывают случаи рецидивов.

Многие авторы применяли для лечения различные антибиотики, но наблюдение производилось на весьма ограниченном материале и выводы получались неубедительными.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Клещевой возвратный тиф в противоположность вшивому возвратному тифу (чистому антропонозу) не принимает характера эпидемий, но представляет собой зооантропоноз природноочагового характера.

Некоторые дикие и синантропные животные — бессимптомные носители спирохет (боррелий) — являются исходным источником заражения, возбудителем; непосредственным источником служат клещи-переносчики, получающие от них возбудителя болезни; возбудитель циркулирует в клеще (ротовой аппарат, желудок), переходит в полость его тела, попадает в гемолимфу, через нее проникает в слюнные железы и со слюной впрыскивается в покровы тела прокормителей, к которым относятся различные виды млекопитающих, рептилий и человек. Возбудитель, следовательно, передается прокормителю инокулятивно. Для механизма передачи характерно чресполостное (трансцеломное) прохождение спирохет от ворот проникновения до ворот выхода из организма клеща-переносчика.

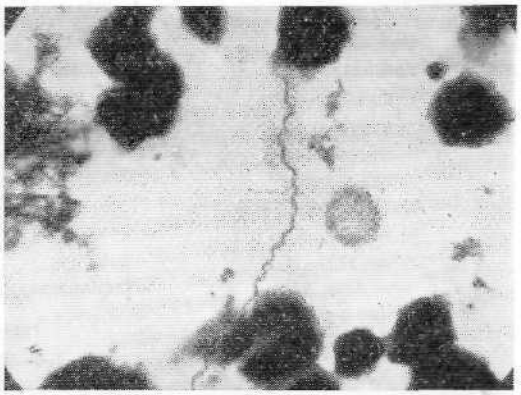


Рис. 9. Возбудитель клещевого возвратного тифа в мазке из селезенки шакала (по Т. К. Жорданию).
Окраска по Романовскому — Гимзе. Об. 90×. Ок. 7×.

Переносчиками являются некоторые виды клещей рода Ornithodoros; разные виды их не равнозначны как среда обитания спирохет клещевого возвратного тифа, ряд видов (например, O. lahorensis, O. canestrinii) не становятся переносчиками даже при экспериментальном их заражении спирохетами, и среди них не встречаются в естественной обстановке и вблизи жилья человека особи, естественно (спонтанно) зараженные спирохетами (Е. Н. Павловский, И. К. Теравский).

В противоположность им такие виды нашей фауны, как O. papillipes, O. verrucosus, O. nereensis (мы не перечисляем видов клещей, живущих на юге за пределами СССР, в тропиках), являются классическими (специфическими) переносчиками спирохет клещевого рекурренса, и среди них нередко обнаруживаются естественно зараженные особи.

Источниками возбудителя для клещей-переносчиков в фауне СССР бывают особи следующих видов животных, в крови которых находили спирохет или выделяли их впрыскиванием суспензий мозга, селезенки лабораторному (реактивному) животному:

Рукокрылые летучие мыши

Rhinolophus ferrumequinum	(Пещеры близ Тахта-Базар, Туркмения; Н. И. Латышев, Т. Т. Позывай, 1936)
Pipistrellus pipistrellus bacterianus	(Под Душанбе; М. Н. Кешишьян, 1936)
Myotis mystacinus	(М. В. Штром и др.)

Грызуны	
Rhombomys opimus — большая песчанка (район Серахса, Туркмения)	Спирохеты патогенны для человека. Н. И. Латышев произвел самоэксперимент: втирал себе в ссадину кровь только что убитой песчанки и перенес тяжелое заболевание
Allactaga elater — тушканчик	(Район Эчмиадзина, Армения)
Rattus turkestanicus — туркестанская крыса	[«Сталинабад-пещера»; Н. И. Латышев, 1936, Душанбе; М. Н. Кешишьян, 1935. Хорог (Западный Памир); Г. Я. Змеев, 1940]
R. opimus — большая песчанка	(Марыйская обл. Туркменской ССР; Н. К. Мищенко, 1962)
Meriones meridianus — полуденная песчанка	(Кала—Мор; Н. К. Мищенко, 1962)
R. turkestanicus — туркестанская крыса	(Фрунзенский район Ошской обл. Киргизской ССР; Н. К. Мищенко, 1962)
Mus musculus severtzovi	(Чирчикстрой под Ташкентом; М. Софиев, Д. Охрименко, 1935. Фергана; М. Софиев, 1939)
Microtus socialis — полевка	(Район селения Бины под Баку; П. П. Попов, И. Ахундов, 1940)
Насекомоядные	
Erinaceus auritus — ушастый еж	(Марыйская обл. Туркменской ССР; Н. К. Мищенко, 1962)
Хищные	
Canis familiaris	(Ст. Бухара; Л. М. Исаев)
Холоднокровные	
Рептилии	
Агама — Agama caucasica (Eichw.)	(Западная Грузия, Т. К. Жордания. Азербайджан)
Земноводные	
Жабы	(Сары-Чамша, Таджикистан; Е. Н. Павловский)

В норах, куда укрывались жабы в разгар лета, Е. Н. Павловский находил сытых клещей O. papillipes.

Фен-чун-цзи в Западном Китае в норах, в которых встречались зеленые жабы, находил клещей в большем количестве, чем в норах без жаб, большинство клещей были сытыми. Из жабы были выделены спирохеты путем заражения морской свинки суспензией печени и селезенки жабы (в окрестностях Кашгара) (*Фен-чун-цзи, 1959, канд. дисс., рукопись находится* на кафедре биологии и паразитологии Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, стр. 81).

Возможными источниками инфекции могут быть и животные, в отношении которых экспериментально доказана способность их заражаться клещевым спирохетозом при разных способах заражения.

Но необходимо оговориться. Возможными источниками возбудителя клещевого рекурренса могут оказаться лишь отдельные особи тех видов животных, которые в естественных условиях могут становиться прокормителями клещей-переносчиков и от которых они могут заразиться спирохетами клещевого рекурренса.

Грызуны

Nesokia indica — пластинчатозубая крыса	
Lagurus lagurus — степная пеструшка	(Н. К. Мищенко)
Mus musculus — домовая мышь	(Он же)
Cricetulus triton — крысовидный хомячок	(Н. К. Мищенко)
Microtus arvalis — обыкновенная полевка	(Он же)
Mesocricetus brandti	(Грузия; С. Канделаки, 1941; П. П. Попов и А. Ахундов, 1941) Является хорошим в лабораторных условиях экспериментальным животным
Cricetulus migratorius — хомячок	(Е. Н. Павловский и И. К. Теравский, 1942)
Allactaga elater — тушканчик	(Е. Н. Павловский и П. П. Перфильев, 1935)
Lagurus lagurus — пеструшка	(Они же)
Glis glis—соня—полчок	(С. Канделаки, 1941)
Meriones erythrourus — песчанка красно-хвостая	(Е. Н. Павловский и А. Я. Алымов, 1938)

Хищные

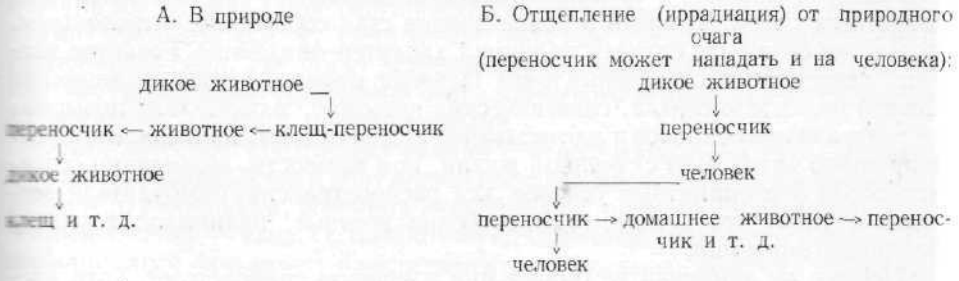
Canis aureus — шакал (рис. 9)	(С. Канделаки, 1941; Г. В. Сердюкова)
Mustela furo—хорек	(Н. К. Мищенко)

Насекомоядные

Erinaceus auritus — еж	Н. К. Мищенко

Источниками инфекции животные-доноры могут быть лишь в то время, когда возбудитель находится в их периферической крови; при питании его клещ-переносчик получает одновременно и возбудителя болезни от своего прокормителя. Животные-спирохетоносители не могут передавать их непосредственно человеку; посредником является клещ — специфический переносчик спирохет, получивший их от какого-либо дикого или синантропного прокормителя; клещ передает возбудителя какому-либо другому дикому прокормителю или человеку, если получит к нему доступ.

Схема циркуляции спирохет



Клещи-переносчики некоторых видов легко приживаются в жилье человека и повторно сосут его кровь. Кровососание сравнительно короткое. Поэтому не исключается возможность того, что клещ может получить спирохет от больного и затем передать их здоровому человеку или восприимчивому синантропному или домашнему животному.

Клещевой возвратный тиф является природноочаговой болезнью, но она отличается легкостью перехода на человека и формированием вторичных очагов в непосредственной близости к человеку или в самом его жилье.

Первичные очаги клещевого рекурренса возникли в давнее время в процессе эволюции и безотносительно к человеку как зооноз. Но человек оказался восприимчивым к заражению при нападении на него инфицированных клещей. Так, зооноз становился зооантропонозом— примитивным в том отношении, что и сам больной человек становился возможным источником заражения свежих клещей, передававших возбудителя болезни людям и животным, которые находились на общей территории.

Организм не всякого животного является подходящей средой обитания для Borrelia. В животных многих видов эти спирохеты погибают, их организм служит как бы тупиком.

Точно так же и наружные кровососущие паразиты других видов (временные или постоянные), нападающие на донора спирохет, получают их с кровью прокормителя, но и они также являются тупиком для дальнейшего продвижения спирохет и не становятся их переносчиками (например, самки комаров, слепни, вши, мухи жигалки, иксодовые клещи и др.).

Клещевой рекурренс является более древней болезнью по сравнению с вшивым возвратным тифом людей, ибо люди эволюционно появились позднее диких млекопитающих и позднее получили собственных наружных паразитов, таких, как головные и платяные вши (Pediculus capitis и P. vestimenti).

Первобытный человек получал клещевой рекурренс от диких животных инокулятивно через клещей-переносчиков. Попавшие в организм человека, спирохеты животных попадали затем в кровососущих паразитов человека и оказалось, что организм вшей человека явился «приемлемой средой обитания» и спирохеты к ней адаптировались, но не совсем, ибо попавшие во вшей спирохеты проникали из желудка в полость их тела и на этом и останавливались, не достигая естественных для себя «ворот выхода».

Тем не менее вши сделались переносчиками спирохет возвратного тифа, но при особых обстоятельствах. Спирохеты рекурренса выходят из полости тела зараженной вши и проникают в тело человека при «граттаже», т. е. при расчесывании зудящих мест покровов и при одновременном раздавливании вшей, попавших «под руку». Из раздавленных вшей спирохеты выходят наружу и тут же внедряются в расчесанные места покровов или загрязненными пальцами заносятся на конъюнктиву глаза, сквозь которую спирохеты сами проникают в организм человека, заражают его и он заболевает возвратным тифом, который в конце концов стал собственно антропонозом. Почему же он в ряде случаев принимал характер эпидемий? Развитие эпидемий зависело от совпадения ряда бытовых причин: массовая вшивость у людей (недостаток мыла, гигиенических навыков), вызывающая повышенное раздражение покровов и расчесывание зудящих мест, приводящее к раздавливанию вшей. При скученной жизни, при вшивости, недоедании создаются особо благоприятные условия для распространения возбудителя возвратного тифа, что в иные годы, особенно военные, принимало характер *обширных эпидемий*.

Почему же эпидемий не бывает при клещевом спирохетозе? Хотя клещи-переносчики в субтропиках и тропиках могут быть многочисленны в жилье человека, клещи на самом человеке не живут, а нападают на него как на прокормителя. Поэтому заболевания людей носят единичный или групповой характер, также определяемый бытовыми условиями — многолюдностью семей, степенью примитивности жилья, которое может быть весьма подходящим биотопом для обитания клещей. Если в такое жилье попадает приезжий из мест, где клещевого рекурренса не бывает (т. е. полностью отсутствует иммунитет), то при нападении зараженных клещей такой человек заболевает клещевым рекурренсом. В старой Персии народ

подметил эту особенность и назвал клещевой рекурренс «болезнью чужих». Говорят, что коренное население этой болезнью не болеет. Но такое мнение в корне неверно. Болеют и аборигены. Клещевым рекурренсом люди могут заболевать в любом возрасте, если на них нападут клещи-переносчики. В Иране коренное население переболевает обычно в раннем возрасте.

Несомненно, что клещи нападают на людей всех возрастов. После выздоровления от первого заболевания остается некоторый иммунитет; в дальнейшем нападающие инфицированные клещи приводят человека в состояние нестерильного иммунитета. Поэтому-то взрослое коренное население, имеющее постоянный контакт с клещами, и не заболевает клещевым возвратным тифом, ибо оно уже перенесло эту болезнь в раннем возрасте.

Почему же встречаются групповые заболевания клещевым рекурренсом? Здесь также определяющую роль играет бытовой социальный фактор.

Под Мешхедом (Иран) солдаты, возвращаясь с ученья и заночевав в одной из пещер окрестностей города, заболели клещевым рекурренсом; там же были найдены O. papillipes, спонтанно зараженные спирохетами. В соседней пещере, где не было клещей, не было и заболеваний.

Экспериментально установлена способность клещей O. papillipes многие годы (11 лет) обходиться без пищи (Е. Н. Павловский и А. Н. Скрынник). Интересно отметить, что длительно голодавшие клещи, ранее заразившиеся спирохетами, передавали их при первом же кормлении.

Заболеваемость людей на заведомо инфицированной территории зависит от выбора места ночевки. Так, в 20-х годах заболеваемость клещевым возвратным тифом в одном из лагерей наблюдалась только у лиц, ночевавших в кибитках местной постройки; среди лиц, живших в том же лагере в палатках, заболеваний не было (И. А. Москвин). Заболеваемость клещевым рекурренсом встречается в различных ландшафтных зонах.

Ландшафтная приуроченность очагов клещевого рекурренса исследовалась Н. К. Мищенко (1957). На основании собственных данных и литературных материалов он пришел к заключению, что в Средней Азии для предгорных и горных полупустынь, нижних ярусов низкогорных лугов характерны природные очаги клещевого рекурренса, возбудителем которого является Borrelia sogdianum. Такие очаги инфекции пространственно связаны со стациями дикобраза (П. А. Петрищева), барсука, лис и с пещерами, гротами, расселинами скал, где могут встречаться прокормители клещей-переносчиков (O. papillipes). Природные очаги клещевого рекурренса здесь являются полигостальными и моновекторными.

Для лессовых предгорных равнин с пересеченным рельефом с норами большой, краснохвостой и полуденной песчанок характерны природные очаги клещевого рекурренса, возбудителем которого является Borrelia latyschevi и переносчиком — клещ O. tartakovskyi, отличающийся отсутствием антропофилии, хотя он и может в эксперименте сосать кровь человека и заражать его клещевым рекурренсом. Иногда в лессовых предгорных равнинах встречаются в норах и O. papillipes.

В зоне закрепленных песков и на границе перехода их к пойменному и освоенному человеком ландшафту имеются норы большой песчанки, тонкохвостого суслика, степной черепахи, пластинчатозубой крысы, ушастого ежа, в которых гнездится O. tartakovskyi. В естественных условиях он очень редко нападает на человека, именно когда люди вступают в непосредственное соседство с обитаемой клещами норой (например, во время отдыха или ночлега на земле около отверстия норы, при археологических раскопках и при земляных работах). Из клещей O. tartakovskyi, добытых в норах боль-

шой песчанки и тонкопалого суслика, удавалось выделять штамм Borrelia latyschevi, так же как и от самих песчанок (большой и краснохвостой).

В зоне развеянных песков, на такырах в солончаковых пустынях заражение клещевым рекурренсом практически исключается.

Под Тбилиси и в Западной Грузии имеются природные очаги клещевого рекурренса, поддерживаемые переносчиками — клещами O. verrucosus.

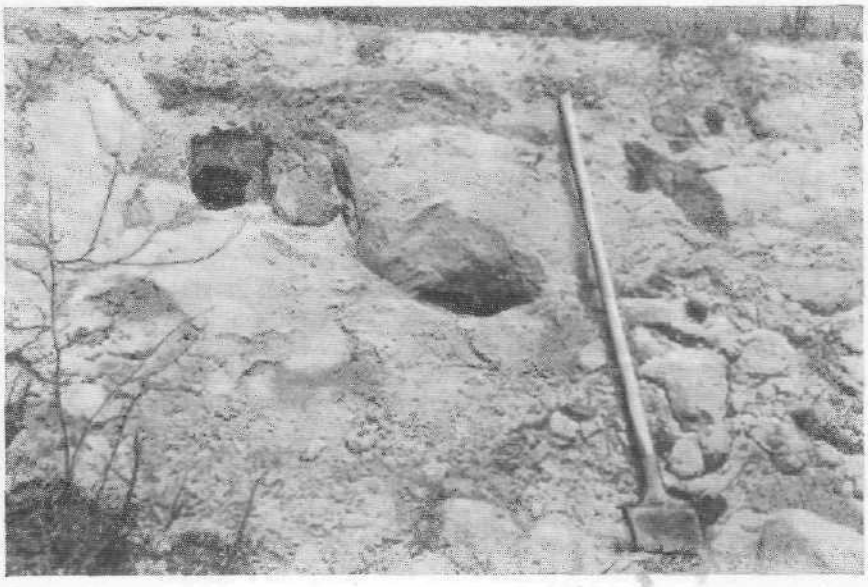


Рис. 10. Нора с клещами Orn. verrucosus в насыпи у железной дороги станции Саганлуг близ Тбилиси.

На Северном Кавказе в окрестностях села Покровское в пещере были обнаружены клещи, которые были описаны Н. О. Оленевым, Д. Н. Засухиным и Б. К. Фенюком как новый вид. Он близок к O. papillipes, но не должен считаться синонимом O. asperus, который был обнаружен в одном экземпляре в Месопотамии и очень кратко описан Warburton. Переисследование этого экземпляра Е. Н. Павловским показало его отличия от O. papillipes.

Под Тбилиси O. verrucosus были обнаружены Н. В. Матикашвили в норах черепах по обочине железнодорожного полотна. Клещи эти оказались естественно зараженными спирохетами (рис. 10). В Восточной Грузии обнаруживали O. verrucosus в каменистых зонах, где имелись норы кавказской агамы (рис. 11). И клещи и агамы были естественно заражены спирохетами, патогенными для человека. Такую форму болезни закавказского клещевого рекурренса называют также агамным спирохетозом.

Природные очаги кавказского клещевого рекурренса полигостальны; прокормителями клещей-переносчиков служат млекопитающие и птицы, *с одной стороны, и холоднокровные (черепахи и агамы) — с другой.*

Т. К. Жордания считает, что в связи с указанными различиями в прокормителях у людей бывают две формы болезни: более длительная и тяжелая в тех случаях, когда прокормителями клещей-переносчиков являются млекопитающие, и более легкая, когда донорами служат холоднокровные, в ча-

стности агамы. Это вполне вероятно, ибо организм тепло- и холоднокровных животных не является одной и той же по своему характеру средой обитания для спирохет — возбудителей болезней.

В Средней Азии, на юге Европейской части СССР заболевания людей происходят в теплое время года, а в Иране, где зима более мягкая, заболевания могут происходить в любое время года, чему способствует и бытовой



Рис. 11. Норы агам в стене скалистого массива в Закавказье (по *Т. К. Жордания*).

фактор — обитание клещей-переносчиков непосредственно в примитивном жилье человека одновременно с домашними животными. Резервуарами спирохет клещевого возвратного тифа являются клещи-переносчики, которые, как указывалось выше, могут голодать много лет в инфицированном состоянии и при первой же возможности нападать на человека как на прокормителя и передавать ему спирохет. Но это свойство характерно главным образом для клещей O. papillipes. Они проявляют более тонкую чувствительность к появлению вблизи их биотопов человека. На этом основан метод определения наличия клещей-переносчиков в естественных и достаточно емких искусственных пещерах ловлей их «на добычу».

Другие виды клещей-переносчиков тесно связаны со своими биотопами, которыми являются норы диких животных — ежей, дикобразов, песчанок, шакалов и неизвестных хозяев. На людей такие клещи нападают редко, при особых обстоятельствах, несмотря на то что норы некоторых хозяев могут находиться поблизости от жилья человека, например в дувалах (заборах), построенных из лесса, в развалинах, обрывах и т. д.

Такими клещами являются O. verrucosus, O. tartakovskyi. Первый встречается в норах черепах, в основаниях дувалов, второй — в норах диких животных — песчанок в полупустыне и пустыне.

Клещи O. conicеps обнаружены в исключительно влажных биотопах, на Аральском море в гнездах птиц (Г. С. Первомайский).

По определению Н. А. Филипповой (1961), эти клещи относятся к виду O. capensis, как и клещи, найденные в отвесных обрывах берега мыса Тархан-

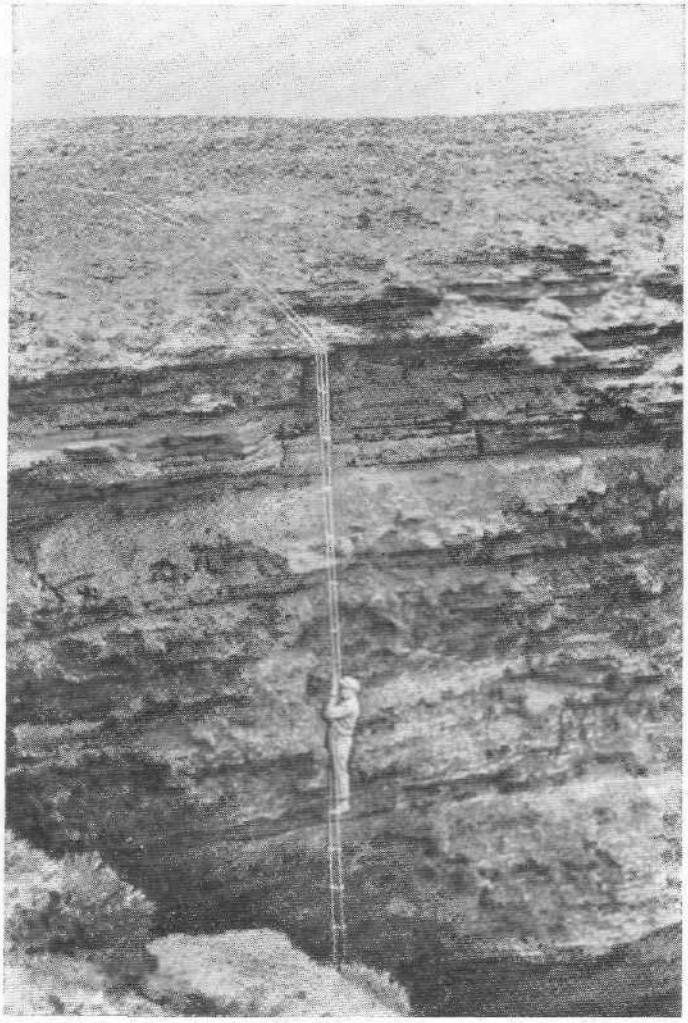


Рис. 12. Норы в отвесном обрыве над Черным морем у мыса Тарханкут, заселенные бакланами и клещами O. capensis. Подстилка гнезд очень влажная (по Н. А. Филипповой).

кут Крымского полуострова в норах-гнездах длинноносых бакланов во влажной подстилке (рис. 12). В Крыму Н. А. Филиппова находила клещей в местах обитания птиц на обрывистых морских берегах на юго-западе, но эпидемиологическое значение этих клещей остается неизвестным.

Она же находила O. conicеps в нишах скал на Азовском побережье Керченского полуострова в сухой или умеренно влажной подстилке гнезд сизых голубей и в трещинах скал (рис. 13).

ГЕОГРАФИЧЕСКОЕ РАСПРОСТРАНЕНИЕ

Клещевой возвратный тиф встречается на всех материках, кроме Австралии. В Европе он встречается на Северном Кавказе, в Закавказье, на юге Украины, в Греции, Югославии, Испании и Португалии; в Азии — в Средней Азии, Западном Китае, Иране, Ираке, Сирийском районе ОАР, Пакистане, Аравии, Индии; в Африке — на Средиземноморском побережье, к югу от Сахары по всему материку; в Северной Америке — в западных штатах США, на юге Британской Колумбии, на юго-западе Канады; в Центральной Америке — в Мексике, Панаме, Гватемале.

Общее заключение о географическом распространении клещевого рекурренса (облигатно-трансмиссивной болезни) можно высказать в следующих положениях.

Такая болезнь (в смысле первичных, аутохтонных случаев) не может встречаться за пределами фаунистического распространения специфического переносчика — клеща. Но не в каждой точке его ареала непременно встречается передаваемая им болезнь. Болезнь встречается там, где имеются элементарные природные очаги, которые поддерживаются при непрерывности процесса циркуляции в них возбудителя болезни; требуемым минимумом является наличие возбудителя, животного-донора, переносчика и животного-восприемника возбудителя, или реципиента, при наличии факторов внешней среды, не препятствующих циркуляции возбудителя.

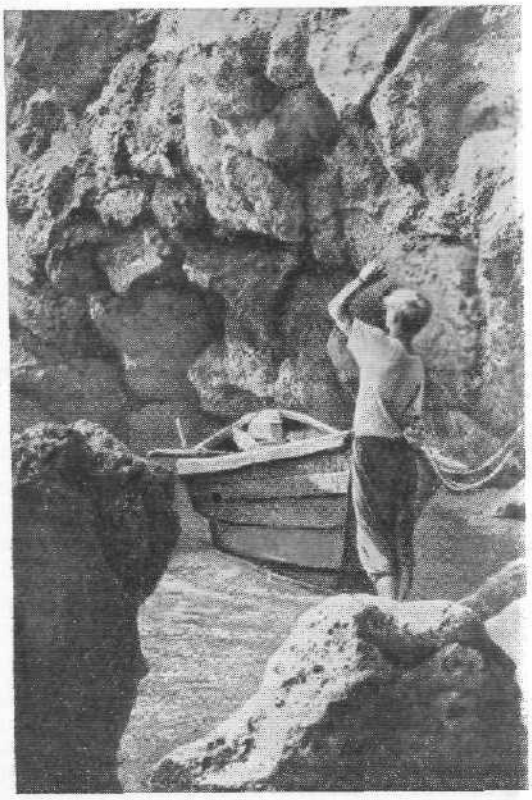


Рис. 13. Гнезда сизых голубей на Азовском побережье Керченского полуострова в нишах правобережных скал. Подстилка сухая или несколько влажная. Обитание клещей O. coniceps (по Н. А. Филипповой).

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика индивидуальная и групповая сводится к тому, чтобы не ночевать в помещениях местной примитивной постройки в зоне распространения клещевого спирохетоза. Применяемые отпугивающие клещей средства не надежны и не дают гарантии. Поэтому в южных местностях, для которых эндемичен клещевой спирохетоз, следует предпочитать спать на открытом воздухе и под пологом, хорошо подобранным по краям и препятствующим проникновению клещей. Следует избегать ночлега в естественных и искусственных пещерах и в гротах в гористых местностях.

Для обезвреживания и ликвидации природных очагов клещевого спирохетоза норы близ жилья затравливают дустами ДДТ, гексахлораном (И. К. Теравский и А. К. Шустров, 1954; А. К. Шустров, 1954, 1959), хлорпикрином, аэрозолями Цинцадзе.

Клещи нападают на людей и днем при работе в пещерах, в брошенных сооружениях, в развалинах. В этих случаях некоторую пользу может принести ношение высоких брезентовых сапог и комбинезонов.

При проведении таких работ, как газация лессовых помещений, следует иметь в виду, что лесс адсорбирует хлорпикрин и после проветривания помещения десорбция хлорпикрина из лесса происходит крайне медленно, что весьма ограничивает возможность применения хлорпикрина в сооружениях местного типа (И. А. Белоус, 1939).

Необходимо производить ремонт жилья. Тщательно оштукатуривать стены, заделывать отверстия нор, трещины и отверстия в стенах, убирать мусор. Такой даже примитивный ремонт полезен в случае необходимости занять под жилье помещение, подозрительное на заклещевление.

Наиболее важной мерой в Средней Азии является замена жилья местной постройки домами европейского типа; но при перестройке местных сооружений нельзя включать какие-либо части их в новую постройку; комнаты не следует загромождать мебелью, чтобы можно было беспрепятственно мести пол, особенно в углах, необходимо заделывать отверстия крысиных нор. Как ни просты эти мероприятия, они все же полезны: там, где они применялись, заболевания клещевым спирохетозом отсутствовали (М. В. Поспелова-Штром и др., 1963).

В некоторых медицинских изданиях рекомендуются совершенно ненужные мероприятия. Например, в статье Э. Гальперина (Большая медицинская энциклопедия, 2-е изд.) рекомендуются такие меры, как обработка скота инсектицидами (то же и в книге А. Ф. Билибина), но это применимо для борьбы с иксодовыми, но не с аргасовыми клещами, которые на скоте не держатся, но после сосания животных покидают прокормителя и уходят в свои биотопы. И. А. Москвиным было осмотрено более 2000 голов скота на базарах и на пастбищах (овцы, коровы, быки, лошади, ослы, верблюды). Ни на одном животном не удалось найти и снять клещей Ornithodoros.

Е. К. Усанова сообщала И. А. Москвину, что зимой на скоте она наблюдала клещей, ползающих в их шерсти, но не присосавшихся. То же наблюдал и автор в январе в Ашхабаде на верблюдах, приходивших караваном из Ирана, и в самом Иране на козах. Это является проявлением териотермофилии (Е. Н. Павловский, 1961), т. е. задержки клещей на своих прокормителях-теплокровных для зимования, что не имеет эпидемиологического значения.

Рекомендуется заправка одежды, полезная для предотвращения нападения на человека иксодовых клещей, равно как и взаимные осмотры при работе или пребывании в пещерах, в развалинах и сооружениях местной примитивной постройки.

В заключение следует остановиться на конкретной форме эндемичности клещевого возвратного тифа.

Эта болезнь эндемична для Средней Азии и других теплых мест. В этой части страны она эндемична для отдельных городов; внутри города эта особенность присуща отдельным кварталам, а в них — отдельным домам.

В доме болезнь может быть эндемична для определенной комнаты. Так и было в Кулябе в 20-х годах. Наскоро было несколько модернизировано местное жилье. В одну из комнат вселилась семья приезжего врача; появились случаи заболевания клещевым спирохетозом; семья перешла в другое помещение; ее заменили другие, также пришлые жильцы, и в этой же комнате снова были случаи заболеваний, тогда как в соседней комнате того же строения заболеваний клещевым рекурренсом не было. Это объяснялось тем, что «злополучная» комната являлась элементарным очагом болезни, соседняя же— нет.

Очаги антропоургического характера обречены на угасание при строительстве новых зданий европейского типа. Природные же очаги могут долго существовать, и заболеваемость людей будет зависеть от частоты и формы

соприкосновения человека с природными биотопами клещей, откуда некоторые виды клещей-переносчиков легко переходят в непосредственную близость к человеку.

Нередки случаи лабораторных заражений и заболеваний лиц, работающих с живыми клещами вне зоны их естественного распространения. Это может зависеть от двух причин: клещи по недосмотру могут напасть на экспериментатора, например при их кормлении, и передать ему спирохет инокулятивно. Другая возможность заражения связана с физиологическими особенностями клещей. Одни виды во время сосания крови выпускают коксальную жидкость, смешанную с гемолимфой, в которой могут находиться спирохеты, проникшие в нее из желудка. Эта жидкость растекается под клещом на покровах человека и может проникнуть в ранку в месте погружения хоботка клеща в покровы прокормителя; так и спирохета может одновременно вместе с коксальной жидкостью попасть в тело человека. Такая форма передачи возбудителя называется инокулятивной контаминацией (например, у клеща O. moubata, Африка).

Клещи O. papillipes выделяют коксальную жидкость после окончания сосания крови, когда уйдут со своего прокормителя. Заражение работающего с ними человека может происходить контаминативно — при загрязнении пальцев коксальной жидкостью и занесением ее пальцами же, например, на конъюнктиву глаза. Возможно также случайное попадание крови от зараженной свинки человеку, который ставит соответствующий опыт.

ЛИТЕРАТУРА

Алфеева С. П. В кн.: Вопросы краевой паразитологии. М.— Л., 1938, стр. 107.

Алфеева С. П. В кн.: Паразитологические и биологические исследования. Л., 1939, ч. 3, сб. 2, стр. 135.

Алфеева С. П. В кн.: Паразитологические и биологические исследования. Л., 1939, ч. 2, сб. 2, стр. 105.

Белоус И. А. *Труды Военно-мед. акад. им. С. М. Кирова Л., 1939, т. 18, стр. 237.*

Джунковский Е. Мед. обозрение, 1912, т. 77, № 10, стр. 995.

Кордания-Рапава Т. К. Мед. паразитол., 1958, т. 27, № 4, стр. 395.

Змеев Г. Я. В кн.: Вопросы паразитологии и патологии западного Памира. М.— Л., 1940, стр. 50.

Канделаки С. П. Мед. паразитол., 1935, т. 4, вып. 1—2, стр. 65.

Кешишьян М. Н. В кн.: Узбекистанский паразитологический сборник. Ташкент, 1936, т. 1, стр. 257.

Марциновский Е. И. Мед. ж., 1921, № 2—3, стр. 1.

Москвин И. А. *Докл. АН СССР, 1927, т. 22, стр. 375.*

Москвин И. А. Труды Военно-мед. акад. им. С. М. Кирова. Л., 1939, т. 18, стр. 93.

Неуймин И. В. Домовая очаговость клещевого возвратного тифа и факторы, ее определяющие. Реф. дисс. канд. Л., 1949.

Оденев Н. О., Засухин Д. Н., Фенюк Б. К. Вестн. микробиол., 1934, т. 13, № 4, стр. 327.

Павловский Е. Н. В кн.: Животные паразиты и некоторые паразитарные болезни человека в Таджикистане. Л., 1929, стр. 84.

Павловский Е. Н. В кн.: Паразитологические и биологические исследования. Л., 1939, сб. 2, стр. 11.

Павловский Е. Н. Клещевой возвратный тиф. М., 1944.

Павловский Е. Н. В кн.: Эпидемиолого-паразитологические экспедиции в Иран. М. —Л., 1948, стр. 179.

Павловский Е. Н. В кн.: Работы по экспериментальной паразитологии. М.— Л., 1963, стр. 176.

Павловский Е. Н., Скрынник А. Н. В кн.: Паразитологические и биологические исследования. Л., 1939, стр. 25.

Павловский Е. Н. и Скрынник А. Н. Сборник рефератов научных работ за 1951—1952 гг. Военно-мед. академии им. Кирова. Л., 1955, стр. 55.

Поспелова-Штром М. В. Мед. паразитол., 1940, т. 9, № 6, стр. 618.
Поспелова-Штром М. В. Клещи-орнитодорины и их эпидемиологическое значение. М., 1953.
Сердюкова Г. В. В кн.: Паразитологические и биологические исследования. Л., 1939, сб. 2, стр. 51.
Скрынник А. Н. В кн.: Вопросы медицинской паразитологии. Л., 1959, стр. 109.
Смирнов О. В. В кн.: Вопросы медицинской паразитологии. Л., 1959, стр. 124.
Смирнов О. В. Особенности спирохетозов, передаваемых норовыми клещами Средней Азии. Дисс. канд. Л., 1955.
Теравский И. К. В кн.: Вопросы медицинской паразитологии. Л., 1959, стр. 135.
Шустров А. К. Сов. здравоохр. Киргизии, 1954, № 3, стр. 27.

ГЛАВА III

ЧУМА

Чума — pestis (лат.), plague (англ.), die Pest (нем.), la peste (франц.)— острая инфекционная болезнь, вызываемая специфическим возбудителем Pasteurella pestis; относится к группе антропозоонозов. Чумой обычно болеют грызуны, от которых заражаются люди. Переносчиками чумы служат разные виды блох. У людей в зависимости от механизма заражения чума протекает в различной клинической форме: при заражении через кожу развивается бубонная или септическая форма, а при заражении воздушно-капельным путем — легочная. Источником заражения первичной легочной чумой является больной человек.

ИСТОРИЯ ЧУМЫ

Н. И. Николаев

Эпидемии чумы были известны еще в глубокой древности. Они обычно начинались в Азии или Африке, много раз проникали в Европу и уносили массу жертв.

По дошедшим до нас сведениям эпидемия чумы свирепствовала среди филистимлян в 1320 г. до нашей эры. При описании заболеваний во время этой эпидемии указывалось, что для нее было характерно образование у больных опухолей в паховой области и обилие мышей, наводнивших страну (Sticker, 1908).

Следующее упоминание о чуме мы находим в краткой заметке Руфа Эфесского, относящейся к 100 г. нашей эры. В этой заметке сообщалось о вспышках бубонной чумы с высокой летальностью в Ливии, Египте и Сирии, имевшей место в то время и ранее, начиная с конца III столетия до нашей эры (Hirst, 1953). Наиболее ранние сведения о чуме в Китае относятся к 224 г. до нашей эры (Wu Lien-teh, 1936).

Но, заглядывая в далекое прошлое, трудно разграничить эпидемии чумы от эпидемий других инфекционных болезней, так как к чуме часто относили все эпидемии «повальных болезней».

Первая пандемия чумы. Первая, вполне доказанная пандемия чумы разразилась в VI веке нашей эры и вошла в историю как «чума Юстиниана». По свидетельству большинства летописцев и историков, эта пандемия чумы началась в Палюзе, расположенном в Нижнем Египте. Но эта гавань, по-видимому, была лишь исходным пунктом, откуда распространилась эпидемия, зародившаяся в эндемическом очаге Центральной Африки (Wu Lien-teh, 1936). Затем эпидемия пошла двумя путями: на

запад — к Александрии и дальше вдоль северного побережья Африки и на восток — в Палестину и Сирию.

Во время этой пандемии в первую очередь заболевания возникали в морских портах, а затем инфекция распространялась внутрь страны. Проникая дальше от этих основных путей, чума Юстиниана за период около 5 лет (542—546) охватила все известные тогда страны и распространилась, по выражению летописцев, «до грани обитаемого мира».

Клиническая картина заболеваний чумой замечательно описана Прокопием из Цезареи. По этому описанию заболевания чумой протекали в следующих формах: часть людей умирала внезапно, у других заболевание начиналось острым ознобом, резким подъемом температуры, лихорадочное состояние сопровождалось иногда бредом и адинамией. Появление петехий на коже и кровохарканье неизменно предвещали смерть. При лихорадочном состоянии часто появлялись бубоны с омертвением окружающих тканей, что приводило к смерти, а при нагноении бубонов наступало выздоровление (Г. Ф. Вогралик, 1935). Описание клинической картины болезни не оставляет никаких сомнений в том, что «моровая язва» Юстиниана была настоящей чумой.

Первая пандемия чумы, охватившая Византийскую империю, унесла около 100 млн. жертв (Г. Гезер, 1866).

Вторая пандемия чумы. После чумы Юстиниана в течение длительного времени не отмечалось больших эпидемий чумы, а небольшие вспышки ее, вероятно, оставались незамеченными. Но в XIV веке (1347—1350) разразилась вторая пандемия чумы, вошедшая в историю под названием «черная смерть».

По свидетельству историков медицины (Hecker, 1832; Wu Lien-teh, 1936, и др.), вторая пандемия чумы началась в Азии и проникла в Европу по всем основным торговым путям.

По описанию Г. де Мюсси, путешественника и дипломата, который жил в Крыму, в 1346 г. от неизвестной болезни вымерли многочисленные племена татар и сарацинов. Огромные пространства земли опустели, а наиболее населенные города почти обезлюдели.

Вследствие раздоров с генуэзцами татары осадили их крепость Каффу (ныне Феодосия), но не могли взять ее в течение 3 лет. Среди осаждавших появилась быстро распространявшаяся болезнь, уносившая ежедневно массу жертв. Во время этой войны впервые в истории человечества было применено «бактериологическое оружие» путем забрасывания в город с помощью метательных орудий трупов умерших от чумы, в результате чего в Каффе среди населения вспыхнула эпидемия чумы. Итальянцы вынуждены были оставить город и бежать на родину. По пути домой чума была занесена ими в Константинополь и Геную и к 1348 г. распространилась по всей Италии.

Вторая волна эпидемии прошла через Сирию, Армению и Малую Азию. В ряде городов, охваченных эпидемией, летальность среди заболевших достигла 100%.

Через Аравию «черная смерть» была занесена в Египет и в области Северной Африки.

В течение 1348 г. эпидемия чумы охватила Италию, Францию, Англию, Норвегию, Шлезвиг-Голштинию, Ютландию и Далмацию, в 1349 г. — Германию и в 1350—1351 гг.— Польшу и проникла в Россию с запада через Псков. Эпидемия «черной смерти», охватившая Псков, приняла огромные размеры. Количество умерших было столь велико, что их не успевали хоронить. Затем эпидемия чумы вспыхнула в Новгороде и отсюда распространилась по всей России (Г. Ф. Вогралик, 1935).

По подсчетам историков медицины за время пандемии «черной смерти» погибло от чумы 50 млн. человек, из них 25 млн. в Азии и Африке и 25 млн., или $^1/_4$ населения, в Европе (Г. Гезер, 1866; Hecker, 1832).

Пандемия «черной смерти» явилась началом ряда эпидемий чумы, потрясавших Европу как в XIV веке, так и в последующие столетия. Для этой пандемии характерно вначале появление, а затем преобладание бубонной формы чумы, что ознаменовало собой изменение характера чумных эпидемий и резкое снижение смертности от чумы.

В XV веке эпидемии чумы были отмечены в Германии, во Франции и в России. Это были вспышки бубонной чумы, не получившие широкого распространения.

В XVI веке вспышки чумы уже стали редким явлением и не имели широкого распространения. Наибольшая по своим размерам вспышка чумы была в Италии в 1575—1577 гг., где в Милане и Венеции погибло от чумы 70 000 человек.

В XVII веке чума несколько активизировалась. Так, в Москве во время эпидемии 1601—1603 гг. было похоронено только за счет казны 127 000 трупов. Кроме Москвы и Смоленска, во время этой эпидемии сильно пострадали Новгород, Псков и Ржев.

С 1606 по 1620 г. большая эпидемия чумы охватила Германию, Францию, Швейцарию и Италию. В 1654 г. отмечены большие эпидемии чумы в Европе, Азии и Африке. Чума охватила Голландию и унесла только в Амстердаме 50 000 жертв. В Генуе погибло от чумы 60 000 человек, и в Лондоне умерло от чумы 60 000.

В 1675—1684 гг. новые эпидемии чумы охватили северный берег Африки, Турцию, Польшу, Галицию, Австрию и Германию.

Для борьбы с чумой проводились жесткие карантины, что приводило к голоду, и население часто страдало от карантинов больше, чем от чумы.

В XVIII веке было отмечено несколько вспышек чумы, охвативших значительную часть Европы. Первая эпидемия чумы началась в Константинополе, охватила придунайские земли и проникла в Киевскую и Подольскую губернии. Вскоре чума перебросилась в Польшу и Венгрию, распространилась дальше по побережью Балтийского моря войсками Карла XII, принимавшими участие в походе против России. Во время этой эпидемии из городов сильно пострадал Данциг, где в течение 1709 г. погибло от чумы 32 599 человек.

Несмотря на все карантинные меры Петра I, чума проникла в Россию и охватила Изборск, Гдов и Торжок, в которых эпидемия продолжалась 5 месяцев.

В 1710 г. наблюдалась значительная вспышка чумы на Украине и в Лифляндии, затем в 1713 г. в Венгрии, Богемии и Австрии.

После этого чума стихла в Европе, но не надолго. В 1720 г. чума была занесена из Сирии в Марсель, а из Марселя в Тулон и его окрестности, где эпидемия унесла около 100 000 жертв.

В 1737 г. наиболее крупная вспышка была в Мессине, когда в городе умерло от чумы 30 000 человек и в его окрестностях — 16 000.

В 1776 г. эпидемия чумы проникла в Месопотамию, которая, по подсчетам Tholozan (1874), унесла около 2 млн. жертв.

В XIX веке только небольшие вспышки чумы в Африке и Азии и напоминали о ее существовании.

Наиболее крупная эпидемия чумы разразилась в Месопотамии и Багдаде в 1830—1831 гг., унесшая около 100 000 жертв. Следующая по времени

вспышка чумы наблюдалась в Египте, во время которой в Каире умерло от чумы более 40 000 человек.

В 1878 г. была отмечена вспышка чумы в с. Ветлянка Астраханской губернии, протекавшая в бубонной и легочной форме, унесшая 416 жертв и вызвавшая большой переполох в России и во всей Европе (Г. Н. Минх, 1898).

На наличие чумы в Китае в провинции Юннань указывал Rocher (1879). Он писал, что чума занесена в провинцию Юннань из Бирмы, но до Магометанского восстания 1866 г. она не давала больших вспышек. Начиная с 1867 г. вспышки чумы отмечались в Пакхое (Simpson, 1905), где эпидемия чумы вновь вспыхнула в 1894 г. после перерыва почти в 10 лет. Отсюда мы видим, что чума все ближе и ближе подходила к Кантону, и этот город был охвачен эпидемией чумы в 1894 г. Эпидемия чумы в Кантоне продолжалась с марта до конца июля и унесла около 100 000 жертв. Вспышка чумы в Гонконге началась в мае и закончилась также в июле; в это время умерло около 3000 человек. Отсюда началась третья пандемия чумы.

Третья пандемия чумы. Уже в 1895 г. чума из Гонконга была занесена в ряд портовых городов, расположенных в бассейне Южно-Китайского моря, а в 1896 г. — в портовые города Японии, на остров Тайвань, в Индию и Пакистан. В последующие годы чума продолжала распространяться по всему земному шару, вызывая различной силы эпидемические вспышки в портовых городах, лежащих на основных международных судоходных линиях. За 10 лет после начала эпидемии в Кантоне и Гонконге (1894—1903) чума была зарегистрирована в 87 портовых городах, из них: в Азии — в 31 порту, в Европе — в 12, в Африке — в 18, в Северной Америке — в 4, в Южной Америке — в 15 и в Австралии—в 7 портах. Во многие из этих портов чуму завозили по нескольку раз (В. Н. Федоров и В. П. Козакевич, 1959).

В самом начале третьей пандемии были сделаны крупные открытия (возбудитель чумы, чума у крыс), позволившие проводить профилактику чумы на научной основе. Эти открытия помогли установить, что чума из одного порта в другой переносилась крысами на быстроходных паровых судах, заменивших в торговом флоте тихоходные парусные корабли. Широкому распространению крыс в портах и на паровых судах способствовало плохое санитарное состояние как портов, так и судов (В. Н. Федоров и В. П. Козакевич, 1959).

Мероприятия по профилактике чумы были направлены на уничтожение крыс, на защиту портовых сооружений и судов от заселения их крысами (rat proofing) и на уничтожение крысиных блох. Проведение этих мероприятий обеспечило резкое снижение случаев заноса чумы в портовые города, и в 1955 г. чума была зарегистрирована только в 6 портах (Рангун, Моулмейн, Хайфон, Бомбей, Мадрас и Порт-Элизабет) (В. Н. Федоров и В. П. Козакевич, 1959). В 1962 и 1963 гг. чума была отмечена только в порту Манта (Эквадор), в котором заболело соответственно 63 и 14 человек (по сводке ВОЗ).

На всем протяжении последней пандемии чума проявлялась преимущественно в бубонной форме. Осложнения вторичной легочной чумой составляли небольшой процент, и не было отмечено вспышек легочной чумы с выносом инфекции больным человеком за пределы очага. За все время третьей пандемии были две эпидемии легочной чумы в Маньчжурии в 1910—1911 и 1920—1921 гг. Обе эпидемии начались с заболеваний бубонной чумой среди охотников за тарбаганами (Д. К. Заболотный, 1915; А. М. Скородумов, 1928; Abe, 1942). Первая эпидемия унесла, по данным Wu Lien-teh

Таблица 2

Заболеваемость чумой за 1954—1963 гг.
(по сводкам Всемирной организации здравоохранения)

Континенты и страны	1954 г.	1955 г.	1956 г.	1957 г.	1958 г.	1959 г.	1960 г.	1961 г.	1962 г.	1963 г.	Итого
Азия	1 277	790	684	296	128	73	163	445	775	380	5 011
В том числе:											
Бирма . . .	265	203	273	227	76	21	22	39	49	34	1 209
Южный Вьетнам	—	1	34	3	15	—	14	8	29	116	220
Индия	663	220	262	47	26	34	122	391	697	204	2 666
Индонезия	348	354	113	17	—	18	5	—	—	—	855
Иран . . .	—	—	—	—	11	—	—	7	—	26	44
Камбоджа	1	12	2	2	—	—	—	—	—	—	17
Африка	106	92	79	120	48	41	69	24	117	51	747
В том числе:											
Базутоленд	8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	10
Кения	9	27	7	19	19	12	36	3	2	2	136
Конго . . .	42	25	22	34	8	12	26	6	1	5	181
Мадагаскар	17	17	20	57	21	5	6	4	28	10	185
Танганьика	—	5	5	5	—	—	—	—	2	—	17
Уганда	18	8	—	—	—	2	—	—	—	—	28
Родезия-Ньясаленд	8	—	22	—	—	—	—	—	—	30	60
Южно-Африканская республика	4	8	3	5	—	10	1	1	4	—	36
Камерун	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	1
Юго-Западная Африка	—	—	—	—	—	—	—	9	80	4	93
Америка	175	145	112	153	95	93	258	342	527	431	2 331
В том числе:											
Аргентина	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	1
Боливия	9	45	—	—	—	—	12	20	—	53	139
Бразилия	6	—	4	37	25	16	28	106	36	39	297
Венесуэла	—	—	3	—	—	—	—	6	1	—	10
Гватемала	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
Перу . . .	75	8	24	37	49	33	139	68	164	72	669
Сальвадор	3	6	—	—	—	—	—	—	—	—	9
США . . .	—	—	1	—	—	4	2	3	—	1	11
Эквадор	81	85	80	79	21	40	77	139	326	258	1 186
Колумбия	—	—	—	—	—	—	—	—	—	8	8
Всего. . .	1 588	1 027	875	569	271	269	372	574	1 419	862	8 081

(1936), 60 000, по подсчетам А. М. Скородумова (1928) — 100 000 и Л. В. Громашевского (1962) — 150 000 жертв. Во время второй эпидемии легочной чумы 1920—1921 гг. умерло 9300 человек в Маньчжурии (Wu Lien-teh, 1922) и 533 в Приморье (П. В. Захаров, 1922).

В Азии и во всем мире на первом месте по числу заболеваний чумой во время третьей пандемии стояла Индия, где с 1898 по 1957 г. погибло от чумы, по данным Seal (1960), более 12 млн. человек.

На острове Ява, куда чума проникла только во время третьей пандемии, заболевания чумой не прекращались с 1910 по 1940 г. и в отдельные

годы (1914, 1924—1925, 1933—1934) здесь заболевало чумой от 15 000 до 25 000 человек.

О заболеваемости чумой в Китае имеется информация, относящаяся к очагу в Северо-Восточном Китае (Маньчжурия), где, начиная с 1927 по 1949 г., ежегодно отмечались вспышки чумы.

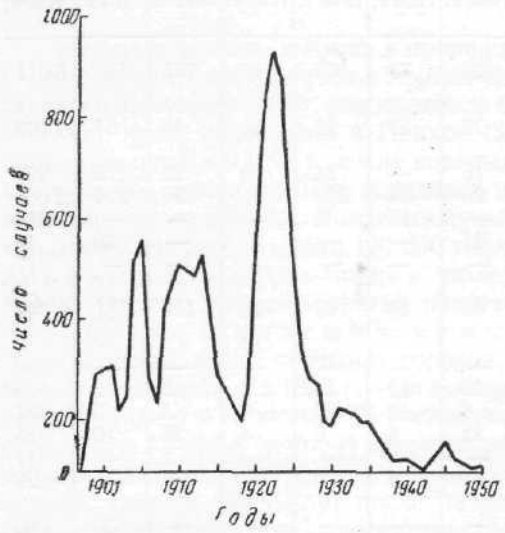


Рис. 14. Заболеваемость чумой в Европе с 1901 по 1950 г.

В Африке наиболее часто заболевания чумой были в Уганде, Южно-Африканской республике, Кении и на острове Мадагаскар.

В первой половине XX века заболевания чумой почти постоянно отмечались в Европе (рис. 14).

В первой четверти нашего столетия заболевания чумой возникали на юго-востоке Европейской части России, а позже вспышки чумы были на западном побережье Атлантического океана и в Северо-Западной Европе. С 1921 по 1923 г. в Париже заболело чумой от 108 до 150 человек (О. В. Бароян, 1962). В настоящее время Европа свободна от чумы.

До начала XX века чума не диагностировалась в Америке, но в XX веке вспышки чумы были отмечены в США и в ряде стран Южной Америки, где вспышки чумы периодически наблюдались в Бразилии, в Эквадоре, Перу, Аргентине, Венесуэле.

Настоящий период характеризуется как период упадка чумы. Заболеваемость чумой во всем мире за последние 10 лет приведена в табл. 2.

МИКРОБИОЛОГИЯ ЧУМЫ

Е. И. Коробкова

Возбудитель чумы (Bacterium pestis, Bacille de la peste Yersin, Pasteurella pestis) был открыт Yersin и Kitazato в 1894 г. одновременно и независимо друг от друга во время эпидемии чумы в Гонконге при исследовании больных бубонной чумой. В том же году Yersin выделил чумной микроб от крыс. Ogata, Simond (1897) открыли роль блох в переносе чумной инфекции, получив положительный результат от заражения мышей суспензией блох, снятых с чумных крыс и людей.

В определителе бактерий Bergey (1957) бактерия чумы отнесена к семейству Brucellaceae и роду Pasteurella вместе с возбудителями псевдотуберкулеза, геморрагической септицемии и др. В определителе бактерий Н. А. Красильникова (1949) чумной микроб отнесен к семейству Bacteriaceae и роду Bacterium. За последние годы интерес к классификации чумного и псевдотуберкулезного микробов повысился в связи с наблюдениями Girard (1955) и особенно Mollaret (1962) об отличии представителей рода Pasteurella от микробов чумы и псевдотуберкулеза. На этом основании они, так же как и Van Loghem, рекомендуют оба близких вида выделить в отдель-

ный род Yersinia, но поскольку эта классификация еще не получила широкого признания, придерживаются пока старой номенклатуры — Past. pestis.

Морфология. Чумной микроб в мазках из организма больных, свежих трупов человека и грызунов имеет типичную форму короткой овоидной палочки, биполярно окрашенной, с закругленными концами. Измененные формы в виде шаров, дрожжей, утолщенных нитей встречаются иногда в мазках из нагноившихся бубонов, загнивших трупов. В окрашенных мазках 24—48-часовой агаровой культуры обнаруживается значительный полиморфизм, но бо́льшая часть состоит из мелких «кокко-типов» и палочек, расположенных поодиночке или группами, состоящими из отдельных клеток. Среди них часто встречаются длинные извитые нити, шарообразные клетки (инволюционные формы?). Из факторов, провоцирующих появление гигантских гетероморфных форм, большое значение имеют: бактериофаг, антибиотики, повышенное содержание в среде соли, высокая температура выращивания, условия осмотического давления и т. п.

В мазках из 24-часовой бульонной культуры обнаруживают очень характерные цепочки разной длины, состоящие из биполярно окрашенных палочек.

Размеры чумного микроба весьма вариабильны—длина колеблется от 1 до 3 μ, ширина — от 0,3 до 0,7 μ.

Большинство исследователей придерживается того мнения, что чумной микроб образует настоящую капсулу (Н. Н. Жуков-Вережников, 1940; Bhatnagar, 1940; Seal, 1951, Amies, 1951). Englesberg и Levy (1954) показали, что после растворения оболочечного вещества еще остается типичная капсула. Crocker и др. (1956) наблюдали капсулу в электронном микроскопе. Капсула особенно демонстративно выявляется при некоторых условиях: культивирование при 37° на влажном свежеприготовленном агаре, на кровяных средах, в атмосфере, содержащей 20—25% углекислоты, на агаре с глюкозой. Ряд авторов наблюдал образование капсулы при более низкой температуре: 6—8° (В. М. Туманский, 1958; Sokhey, 1939). Возбудитель псевдотуберкулеза лишен капсулы. Для обнаружения капсулы применяют окраску по методу Гинса тушью.

Чумной микроб не имеет жгутиков и не обладает активным движением, но некоторые штаммы проявляют очень выраженное броуновское движение—обстоятельство, послужившее к ошибочным выводам о якобы подвижности Past. pestis. Напротив, Past. pseudotuberculosis подвижен. Спор чумной микроб не образует.

Наличие в чумном микробе ядерного аппарата было доказано многими авторами цитологическими исследованиями. При некоторых условиях роста: в дочерних колониях, на агаре с хлористым литием, глицином, антибиотиками и особенно под воздействием бактериофага — обнаруживают гетероморфные гигантские клетки с морфологически хорошо выраженными элементами клетки — ядром и протоплазмой (рис. 15) (М. П. Покровская, 1931; Л. В. Луговая и Е. А. Лебедева, 1931; Е. И. Коробкова, 1937; П. И. Анисимов, 1958, и др.). Наблюдения, в которых были использованы методы фазовых контрастов, электронной микроскопии, во многом способствовали выяснению ядерной структуры чумной бактерии. Чумной микроб обладает, видимо, всеми клеточными компонентами, открытыми у других бактериальных видов. Морфологически обособленное ядро является постоянным компонентом клетки чумного микроба, но особенно оно демонстративно выявляется в гигантских формах. В присутствии некоторых раздражителей в микробной клетке возникают реактивные процессы, деление клетки замедляется, при продолжающемся росте протоплазмы увеличиваются

размеры клетки и в них легко обнаруживают ядра. А. М. Пешков (1948) рассматривает гигантские гетероморфные клетки как полиэнергидные формы, возникающие из обычных бактерий в результате прекращения деления и разрастания протоплазмы.

Жизнеспособность гигантских клеток, наличие фигур деления у этих структур дают основание считать их эволюционно-регенеративными элементами, более адаптированными к окружающей среде. Природа ядерных структур подтверждается исследованиями препаратов цитологическими методами — Пешкова, Пекарского, Робиноу и реакцией Фельгена.



Рис. 15. Гигантские клетки Past. pestis с ядрами. Окраска по Романовскому — Гимзе. Об. 90×, ок. 7×.

О к р а с к а. Бактерии чумы окрашиваются всеми анилиновыми красками, по Граму обесцвечиваются. Метод фиксации имеет значение при окраске ядерного аппарата клетки. Лучшими фиксаторами для этой цели служат: жидкость Никифорова (20 минут), метиловый спирт (5 минут), жидкость Карнуа (15 минут). После окраски по Романовскому — Гимзе, по Пешкову ядро имеет красно-фиолетовый, темно-бордовый цвет, протоплазма — сиреневый или розовый.

Культуральные свойства. Возбудитель чумы относится к гетеротрофным микроорганизмам. Он хорошо развивается на общепринятых питательных средах—жидких и плотных. Обладая низкой протеолитической активностью, чумной микроб требует для своего роста продуктов глубокого расщепления белковой молекулы. Необходимым условием для роста его на простом бульоне, пептонной воде, агаре является массивный посев, т. е. внесение в среду значительного количества микробных клеток. Эта особенность обусловливается тем, что чумной микроб развивается только при низком окислительно-восстановительном потенциале среды. Наиболее благоприятным Eh для начала роста возбудителя чумы находится в пределах 100—150 m. v. (Е. Э. Бахрах, 1951). При массивном посеве зависимость от Eh уменьшается и рост происходит в пределах 20+350 m. v. На простых питательных средах (агар, бульон) бактерии чумы не вырастают из единичных клеток, что объясняется неспособностью их восстанавливать среду до необходимого для них уровня окислительно-восстановительного потенциала. Для роста чумного микроба из сильно разведенных взвесей необходимо добавлять

в среду восстанавливающие вещества — сульфит натрия и др. Такое же влияние оказывает рост некоторых микробов — кормилок, например желтая сарцина (А. Е. Бакало и соавт., 1931; К. С. Карпузиди, 1956, и др.). Добавление цельной крови, гемолизированной, перевара Филдса стимулирует рост чумного микроба из единичных клеток.

Чумной микроб использует кровь не только как ростовой фактор, необходимый ему для синтеза ряда окислительно-восстановительных ферментов, но и как субстрат, содержащий аминокислоты, необходимые как пластический материал (А. А. Трифонова, 1954). Основным питательным ингредиентом крови является гемин. Последний служит материалом для синтеза дыхательных ферментов (В. М. Туманский, 1958). Л. А. Аванян и Н. Е. Губина (1961) показали, что повышенное содержание железа в среде — 20 мг% способствует росту чумного микроба. Такое же почти действие оказывает добавление сернокислого магния — 0,1%. Стимулирующее влияние на рост чумного микроба оказывают серусодержащие соединения — сульфит и тиосульфит натрия (Е. М. Губарев, 1956; Higuchi, 1957; Е. Э. Бахрах и соавт., 1962). Чумной микроб хорошо размножается на кислотных гидролизатах различных белковых субстратов: мяса, казеина, рыбных продуктов. В настоящее время найдены синтетические среды, состоящие из набора аминокислот, солей, витаминов, на которых чумной микроб растет и сохраняется (Rao, 1939; И. В. Домарадский, В. А. Иванов, 1957; Е. М. Губарев, 1958).

Изучая питательные потребности возбудителя чумы, Rao (1939—1940) нашел, что только три аминокислоты: пролин, фенилаланин и цистин — необходимы для его развития; глицин оказывает стимулирующее действие. Источником азота могут служить серин, аланин, глютаминат, тирозин и метионин. Глюкоза и молочная кислота являются лучшими источниками углевода. Факты, обнаруженные Rao, подтвердили И. В. Домарадский (1957) и другие исследователи. Rao указал, кроме того, что гидролизаты протеинов —желатины и казеина, в которых имеются необходимые аминокислоты, являются наиболее подходящими для роста чумного микроба. Эти данные подтвердили Sokhey и соавторы (1950), которые доказали пригодность сред из гидролизатов казеина для производства вакцин.

И. В. Домарадский нашел, что для роста на простых синтетических средах глицеринположительные штаммы нуждаются в наличии пяти аминокислот: цистеина, метионина, фенилаланина, серина и треонина, для глицеринотрицательных штаммов к числу незаменимых относится еще и тирозин.

Проведенные исследования позволили И. В. Домарадскому доказать способность чумного и псевдотуберкулезного микробов к дезаминированию ряда аминокислот. По своей ферментативной активности чумной микроб мало отличается от непатогенных видов. Однако эволюцию чумного микроба нельзя рассматривать как серию регрессивных мутаций по Бернету (И. В. Домарадский, 1957). Ряд авторов показал, что по питательным потребностям вирулентные штаммы чумного микроба отличаются от авирулентных (Burrows и Bacon, 1956; Karlin и соавт., 1958). При изучении вирулентных и авирулентных штаммов Kupferberg и Higuchi (1958) обнаружили, что для роста вирулентных клеток при 37° необходимо наличие в среде ионов кальция, в то время как авирулентные штаммы хорошо развиваются, если кальций в среде заменен ионами магния. Найденное характерное различие в питании между этими микробами было использовано Higuchi и Smith (1961) для создания дифференциальной агаровой среды, на которой при 37° наблюдалась селекция авирулентных мутантов и рост вирулентных клеток задерживался. Brubaker, Surgalla (1962) связывают авирулентность чумного микроба с генетической потерей потребности в кальции.

В последние годы накоплены многочисленные данные о взаимосвязи между питательными потребностями чумного микроба и важнейшими его функциями. Рост на искусственных питательных средах, характер обмена веществ, способность к синтезу специфических компонентов, вирулентность, иммуногенность и другие свойства чумного микроба меняются в зависимости от состава питательных сред и условий его культивирования. Эти исследования привели к разработке методов селекции штаммов, обладающих свойствами вакцинных. На этой основе возникают новые возможности получения полезных вариантов, о существовании которых еще недавно можно было говорить скорее в теоретическом плане.

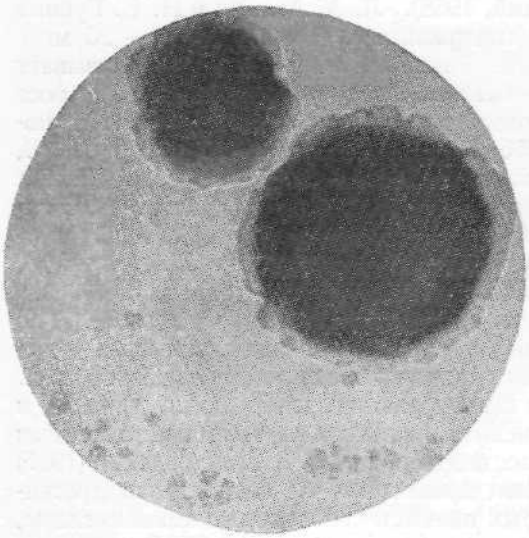


Рис. 16. Молодые и зрелые колонии Past. pestis; суточная культура. Увеличение в 7 раз.

Пределы температуры роста чумного микроба очень широки — от 0 до 45°, оптимальная температура 28—30°, температура в 37° является селективной для образования капсулы. Способность чумного микроба существовать и размножаться при низких температурах, согласно некоторым авторам, филогенетически связана с тем, что первичным местом его обитания были организмы эктопаразитов (Pollitzer, 1954).

Границы pH среды для роста Past. pestis находятся в пределах 5,8—8,0, оптимальная реакция — pH 6,9—7,2.

По типу дыхания чумной микроб относится к факультативным анаэробам. Для возбудителя чумы характерен замедленный рост, его лаг-фаза значительно длиннее, чем у многих других видов, и в среднем равна 10 — 12 часам.

Морфология колоний. На пластинках агара через 24 — 48 часов роста при 28° чумной микроб образует колонии очень характерной морфологии. В большинстве случаев даже при макроскопическом осмотре чашки рост кажется неоднородным, рябоватым, несливающимся. При микроскопическом исследовании обнаруживается рост двух типов колоний: молодых и зрелых (рис. 16). Первые имеют форму нежных светлых, плоских образований с изрезанными краями в виде кружева («кружевные платочки»). Зрелые колонии значительно крупнее, с бурым выпуклым зернистым центром и бесцветным плоским фестончатым краем. Развиваясь, колонии, особенно изолированно расположенные, увеличиваются в размерах, достигают 2,5—3 мм в диаметре, центр западает, зернистость становится более грубой, и колония нередко приобретает вид ромашки или маргаритки. Через несколько дней иногда колония становится стекловидной, покрывается темными зернами, которые превращаются в дочерние колонии (рис. 17). Рост чумных колоний, особенно молодых, очень характерен и может служить дифференциальным признаком для диагноза чумы. Состав среды, толщина слоя агара, метод посева разведенными взвесями, температура инкубации оказывают влияние на структуру колоний и в зависимости от этих условий типичная форма колоний меняется.

Рост на скошенном агаре через 24—48 часов при 28° в виде сероватобелого матового налета, врастающего в среду; при смывании простым встряхиванием образуется хлопьевидная, с трудом разбивающаяся взвесь. Рост при 37° блестящий, сливной, взвесь более гомогенная.

На бульоне через 24—48 часов роста образуются хлопьевидный осадок на дне и нежная пленка на поверхности, бульон остается прозрачным. При выращивании в аэрированном бульоне суспензия остается гомогенной. На желатине растет хорошо, не разжижая ее; на молоке и картофеле рост скудный.

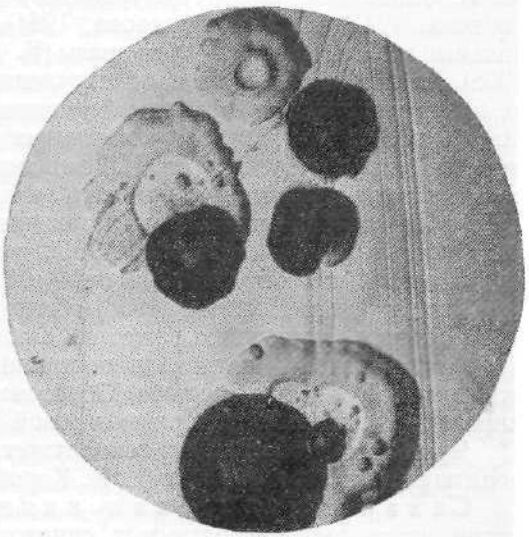


Рис. 17. Материнская колония Past pestis в стадии лизиса с дочерними колониями; 10-дневная культура. Увеличение в 7 раз.

Образование пигмента. Некоторые авторы (Preiz, 1927; А. А. Безсонова и М. Г. Лохов, Е. И. Коробкова) наблюдали образование у чумного микроба пигмента — черного, зеленого. Пигментированные культуры переходили в бесцветные. Jackson и Burrows (1956) отметили, что на синтетической среде, содержащей гемин, чумные штаммы, инкубированные при 28°, образовывали темно-коричневые, черные колонии; пигментация обусловливалась адсорбцией гемина из субстрата. Наблюдая за ростом 20 штаммов разной давности выделения и содержания в лиофилизированном состоянии, авторы нашли, что 16 из них дали рост двух типов колоний — пигментированных (P) и непигментированных (NP). Вирулентные штаммы образовывали исключительно колонии P+, авирулентные штаммы, в том числе штамм EB, дали бесцветный тип P—. При пересевах колоний P+ вырастали преимущественно тип P+ и единичные мутанты P—. Jackson и Burrows считают, что в организме Past. pestis существует в типе P+, а при хранении на искусственных средах накапливаются мутанты P—.

Биохимические свойства. В процессе роста на бульоне чумной микроб гидролизует белки, пептоны и аминокислоты, что приводит к образованию щелочи, которая частично состоит из аммиака. Изменению реакции в сторону ощелачивания может предшествовать фаза легкого окисления. Максимум щелочности до значения pH 8,8—9,2 культура достигает через 4 — 8 недель роста. В аэрированном бульоне уже через 18—20 часов роста pH культуры достигает 8,5—8,9.

Чумной микроб не продуцирует протеолитических ферментов, молока не свертывает, индола не образует, при некоторых условиях образует сероводород; дает положительную реакцию с метилротом; редуцирует нитраты в нитриты (С. Ф. Коновалова, 1930; Devignat, 1949, 1951).

Чумной микроб восстанавливает ряд окисленных красок в лейкоформу; он обесцвечивает индиго, янус-грюн, метиленовую синь и другие красители. Обесцвечивание красок обусловлено способностью чумного микроба дегидрировать различные органические соединения.

Ферменты. Известно, что любые жизненные процессы микроорганизмов являются выражением деятельности различных ферментов. Чумной микроб продуцирует следующие ферменты: каталазу (Rokenmacher, 1949; М. Н. Джапаридзе, 1954; С. И. Заплатина и О. А. Бородина, 1959), пероксидазу (М. Н. Джапаридзе, 1954), рибонуклеазу (Woodword, 1944), фибринолизин (К. И. Черкасова, 1947; А. С. Квашнина, 1941; Г. А. Яромюк, 1964), коагулазу (Jawetz и Meyer, 1944; Eisler, 1961), лецитиназу (С. И. Заплатина, 1959), гиалуронидазу (Jawetz и Meyer, 1944; Е. И. Коробкова, 1947; И. Г. Лалазарова, 1964), ферменты, катализирующие начальные этапы дыхания — дегидразы (Е. М. Губарев и Н. Н. Ивановский, 1958). Srikantan обнаружил у 8 вирулентных штаммов альдолазу, но автор не наблюдал связи между этим ферментом и вирулентностью. Уреазу чумной микроб не продуцирует, но большая часть псевдотуберкулезных штаммов гидролизует мочевину (Н. Н. Ивановский и Г. Н. Ленская, 1944). В последние годы в некоторых районах Западной Туркмении и других местностях обнаружены штаммы, разлагающие рамнозу, обладающие уреазной активностью (Е. Е. Пунский, 1961); уреазную активность у некоторых чумных штаммов отметил Mollaret (1962).

Ben-Gurion и Hertman (1958) обнаружили у 24 штаммов Past. pestis, кроме одного, продукцию вещества, аналогичного бактериоцину кишечной палочки, которое они назвали пестицином. Последний задерживает рост псевдотуберкулезного микроба. Образование пестицина можно было индуцировать с помощью ультрафиолетовой радиации.

Чумной микроб обладает гемолитическими свойствами и лизирует эритроциты различных животных (Е. И. Коробкова, 1940; В. В. Ткаченко, 1964).

Сахаролитическая активность. В отношении ферментации углеводов, многоатомных спиртов и глюкозидов штаммы чумного микроба не представляют однородную группу. Внутри вида различают биохимические типы, или разновидности. Чумной микроб разлагает с образованием кислоты без газа: глюкозу, левулезу, галактозу, маннозу, сорбозу, арабинозу, ксилозу, трегалозу, маннит, мальтозу, гликоген; не разлагает: сахарозу, лактозу, раффинозу, декстрин, инулин, эритрит, адонит, дульцит, инозит, сорбит. Большинство штаммов не разлагает рамнозу, но некоторые штаммы ее разлагают; отдельные штаммы разлагают лактозу.

Необходимо особо остановиться на отношении чумного микроба к глицерину. А. А. Безсонова (1928) при изучении большого количества штаммов чумного микроба впервые установила наличие внутри вида двух биохимических разновидностей — глицеринположительную и глицеринотрицательную.

А. Л. Берлин и А. К. Борзенков (1938) в результате анализа географического распространения чумного микроба нашли, что обеим разновидностям свойственны определенные ареалы: чумные штаммы, происходящие из океанических зон (приморские страны, острова, полуострова), не разлагают глицерина, штаммы, выделенные из континентальных стран, расположенных в глубине Европейского и Азиатского материка, разлагают глицерин. Отсюда авторы предложили обозначать первую разновидность океанической, а вторую — континентальной. Независимо от географического распространения, окисление глицерина, согласно Girard (1950), присуще расам, паразитирующим на диких грызунах, тогда как штаммы, происходящие от крыс, не разлагают глицерина. Однако Chen (1953) указал, что это положение не имеет абсолютного значения: штаммы, выделенные в Калифорнии от диких грызунов, не разлагают глицерина. Чумные штаммы, выделенные в Монголии и Маньчжурии от крыс, разлагают глицерин.

В древнейших природных очагах Центральной Азии на грызунах (зимоспящих) и их блохах, вероятно, паразитировали чумные микробы, разлагающие глицерин. Изменение в биосинтезе микроба и появление разновидностей, не разлагающих глицерина, произошло в тот период, когда чума перешла из очагов дикой чумы Бирмы и укоренилась в популяции крыс Rattus rattus в Ассаме (Devignat, 1954; Pollitzer, 1954; В. М. Туманский, 1958). Есть основание предполагать, что отношение чумного микроба к глицерину можно использовать для определения основного грызуна—источника чумы в данном природном очаге. Так, если чума впервые укоренилась на диких грызунах, то все чумные штаммы, выделяемые во время эпизоотии из разных грызунов, будут разлагать глицерин. Если основным носителем на данной территории является крыса, то чумные микробы, паразитирующие на всех грызунах и блохах этого биоценоза, будут глицеринотрицательные (Е. И. Коробкова и А. Ф. Шалаева, 1960; Devignat, 1956; Girard, 1956). Глицеринотрицательные штаммы под влиянием различных факторов переходят в глицеринположительные (Е. И. Смирнова, 1953; Е. И. Коробкова и Л. П. Павлова, 1963; В. М. Туманский, 1951; А. А. Левина, 1956; Н. В. Урюпина, 1954, и др.). И, наоборот, старые глицеринположительные штаммы начинают очень медленно ферментировать глицерин (Е. И. Коробкова, 1937; Г. Н. Ленская, 1946).

Основываясь на данных главным образом советских авторов, Devignat (1951) разработал классификацию чумных штаммов по историко-географическому признаку и ферментативным свойствам. Он делит чумных микробов на три варианта. В. М. Туманский (1958) предложил другую классификацию. В ее основу он положил род грызунов, из которых данная разновидность была впервые выделена, и по признакам ферментации глицерина, нитрификации и денитрификации (табл. 3).

Таблица 3

Классификация Past. pestis по историко-географическим и ферментативным признакам

По Devignat (1951)			По В. М. Туманскому (1958)			
тип Past. pestis	характеристика		тип Past. pestis	характеристика		
	ферментация глицерина	образование нитритов		ферментация глицерина	нитрификация	денитрификация
Var. orientalis	—	+	Var. rattii	—	+(—)	+
Var. antiqua . . .	+	+	Var marmotae . .	+	—(+)	—
Var. mediaevalis	+	—	Var citellii	+	—	—

Условные обозначения: +(—) — с большинством штаммов реакция положительная; —(+) — с большинством штаммов реакция отрицательная.

Ценность этих классификаций снижается вследствие того, что реакции нитрификации и денитрификации не всегда совпадают с другими признаками, характеризующими указанные типы — варианты.

Жизнеспособность. В силу каких-то еще недостаточно выясненных причин возбудитель чумы проявляет в условиях изолированного роста на питательных средах значительную устойчивость к продуктам своего обмена и может сохраняться без пересевов весьма длительное время — свыше 25 лет (Francis, 1932). При этом штамм Francis не только сохранил жизнеспособность, но и вирулентность. По своей жизнеспособности на искусственных питательных средах при низкой температуре Past. pestis среди патогенных неспорообразующих видов не имеет себе подобных.

По данным В. М. Туманского (1958), Т. Д. Фаддеевой и С. В. Чернобаева (1935), Е. И. Коробковой и В. П. Смирнова (1938), Past. pestis совсем не развивается или развивается очень слабо в присутствии других микробов. Только отдельные виды микробов—желтая сарцина (А. Е. Бакало и соавт., 1941), некоторые виды стафилококков благоприятствуют его росту (Т. Д. Фаддеева, С. В. Чернобаев, 1935), но большинство других микробов подавляет рост Past. pestis. Одной из причин этого является резко выраженная чувствительность чумного микроба к окислительно-восстановительным условиям среды. Кроме того, в процессе паразитизма он утратил ферментные системы, катализирующие разложение сложной белковой молекулы, и использует низкомолекулярные продукты распада белка. Поэтому он не выдерживает конкуренции с другими видами, более приспособленными к свободному существованию. Однако Mallaret (1960) и Karimi (1962) установили, что Past. pastis может сохраняться в земле нор в отсутствие трупов и блох, по данным Karimi, не менее 7 месяцев. Возбудитель чумы хорошо переносит низкие температуры, но весьма чувствителен к теплу. Температура кипения убивает его в течение 1—5 минут; при 58° он погибает в течение получаса. Для обезвреживания материала от чумных трупов требуется более длительное воздействие высокой температуры. Солнечные лучи довольно быстро инактивируют чумной микроб. Он слабо резистентен к дезинфицирующим веществам: сулема, лизол, карболовая кислота, хлорамин, хлорацид, формалин, нафтализол, этиловый алкоголь, хлорная известь и др. быстро его убивают. В белковой среде, предохраненной от действия света, и на холоду он может сохранять свою жизнеспособность в течение нескольких дней (например, в таких объектах, как кровянистая мокрота, кровь, гной, до 10—15 дней). Большое значение при этом имеет количественное соотношение его с представителями другой флоры, присутствующей в объектах. Подробные сведения о жизнеспособности чумного микроба в различных объектах можно найти в монографии В. М. Туманского «Микробиология чумы» (1958). По данным Berendt (1958), чумные бактерии, превращенные в состояние аэрозоля, снижают вирулентность для свинок и претерпевают изменения в антигенных свойствах.

Чумной микроб in vitro чувствителен ко многим антибиотикам. Наиболее активными являются: хлорамфеникол, хлортетрациклин, окситетрациклин, стрептомицин (Devignat, Brygoo, 1955). В организме наиболее активным является стрептомицин (Г. Н. Ленская и соавт., 1958). Общеустановлена жизнеспособность чумного микроба при лиофилизации; в таком состоянии у него сохраняются все основные его свойства, в том числе и вирулентность, в продолжение многих лет.

Изменчивость. Наблюдения показывают, что все виды изменчивости — диссоциация, адаптация, мутация — свойственны чумному микробу.

В конце прошлого и в начале текущего столетия внимание исследователей привлекали главным образом морфологические изменения в строении колонии. Еще Yersin отметил, что в посевах материала, взятого от человека или грызуна, вырастают два типа колоний — карликовые и гигантские. В настоящеее время известно, что это—физиологическое явление. Указанные типы колоний соответствуют молодым и зрелым колониям. Первые наблюдения о подлинной изменчивости чумного микроба были сделаны А. А. Безсоновой, Г. Н. Ленской (1929). Они обнаружили среди музейных штаммов один штамм, мутящий бульон и образующий на пластинках агара гладкие бесцветные колонии с ровными краями. Авторы обозначили этот штамм как S-вариант, который оказался авирулентным для всех лабораторных животных. Основной вирулентный тип чумного микроба они назвали

шероховатой R-формой. Наблюдения А. А. Безсоновой и Г. Н. Ленской были вскоре подтверждены другими исследователями. М. П. Покровская высказала предположение, что у возбудителя чумы в процессе эволюции вирулентность закрепилась за шероховатой формой роста, гладкая форма — авирулентная — появляется в период сапрофитического существования на искусственных питательных средах. У псевдотуберкулезного микроба, напротив, гладкая форма — вирулентная фаза существования, а шероховатый его вариант авирулентный.

Исследования советских авторов показали, что процесс изменчивости чумного микроба под воздействием различных факторов или спонтанно в старых лабораторных культурах протекает внутри вида или выводит микробную популяцию за пределы вида и завершается новым видообразованием. Первый этап изменчивости происходит в белковой молекуле клетки и выражается в потере вирулентности. При этом в одних случаях чумной микроб, теряя вирулентность, сохраняет все остальные признаки, характеризующие его видовую специфичность. В других случаях диссоциация сопровождается изменением морфологических и культуральных признаков основного типа. Такие варианты образуют гладкие колонии, мутят бульон, обладают слабыми антигенными и иммуногенными свойствами; нестойки и часто реверсируют в исходную форму; нередко заражены фагом. Наибольшее практическое значение имеет тот путь изменчивости, при котором чумной микроб, теряя вирулентность, сохраняет все типичные признаки и иммуногенность,— это путь формирования вакцинного штамма.

Известны случаи спонтанного перехода чумного микроба в псевдотуберкулезный (А. А. Безсонова, Г. Н. Ленская и соавт., 1936). Факт перехода чумного микроба в псевдотуберкулезный был экспериментально доказан Н. Н. Жуковым-Вережниковым (1937), который использовал для этой цели бактериофаг. Данные Н. Н. Жукова-Вережникова были подтверждены Е. И. Коробковой (1937), В. М. Туманским (1945), Г. Н. Ленской (1946), Е. И. Смирновой (1953). Исключительный интерес представляет сообщение Blanc и Mollaret (1962) о переходе псевдотуберкулезного микроба в чумной после пребывания в организме блохи X. cheopis, напившейся крови кролика, зараженного псевдотуберкулезным микробом.

В заключение следует обсудить противоречия, существующие в обозначениях диссоциантов (вариантов) у советских и зарубежных авторов. Советские авторы в основу терминологии диссоциантов положили морфологию колоний, зарубежные — вирулентность по аналогии с символами, принятыми для группы салмонелл, и обозначают основной тип чумного микроба через S, хотя в действительности он образует шероховатые колонии, а невирулентный — через R, хотя он образует гладкие колонии. Такое разногласие вносит большую путаницу. Путаница еще усугубляется тем, что признаки, характеризующие диссоциантов чумного микроба, не соответствуют полностью ни R-, ни S-вариантам салмонелл. Так, R-формы чумного микроба (по терминологии советских авторов) являются носителями вирулентности и специфичности вида, они образуют капсулу, фракцию I, антигены V и W (Burrows и Bacon) являются носителями иммуногенных свойств, резистентны к фагоцитозу, содержат специфический полисахарид, т. е. признаки, соответствующие S-вариантам салмонелл, в то же время культурально и морфологически они ведут себя как R-формы салмонелл — не содержат полного антигена Буавена, не образуют стойких, гомогенных взвесей, чувствительны к солям и сывороткам, дают спонтанную агглютинацию. Штаммы, которые мы сейчас обозначаем как S, авирулентны, слабо специфичны, неиммуногенны, не синтезируют фракцию I, антигены V и W, т. е. имеют признаки R-ва-

риантов других видов, но мутят бульон, что характерно для S-вариантов салмонелл.

Необоснованность применения символов S и R к диссоциантам Past. pestis уже осознали и зарубежные авторы, которые стали избегать этих обозначений (R, S), а называют типы — гладкие и негладкие (Girard, 1963; Eisler и соавт., 1958а).

Wake (1958) описал еще одну форму колоний, которую он назвал «третья форма колоний» («the third colonial form»). Он обнаружил этот тип колоний во всех исследованных штаммах Past. pestis после содержания их на агаре с 10% бычьей крови при 0—5°. По быстрому росту и по морфологии колоний — крупные мутные, беловатые — они отличаются от S- и R-колоний.

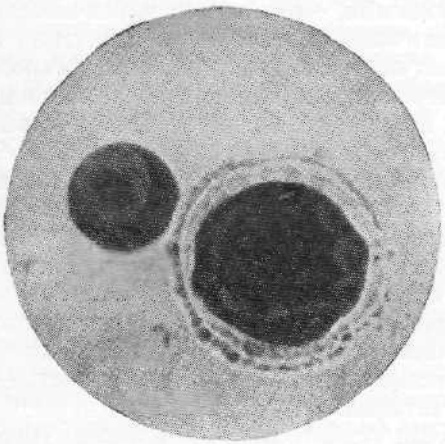


Рис. 18. М-форма колоний Past. pestis; двухсуточная культура. Увеличение в 7 раз.

Чтобы покончить с различными обозначениями, назрела необходимость разработать единую номенклатуру, более отвечающую современным представлениям о вариантах чумного микроба. Е. И. Коробкова (1963) предложила в соответствии с антигенным строением и физиологическими функциями Past. pestis обозначать основной тип колоний символом М (мукоидный) (рис. 18), а вариант, растущий в виде гладких колоний, нестойкий, имеющий тенденцию реверсировать в М-форму, через SO (гладко переходный вариант) (рис. 19). Штаммы, не продуцирующие ФI, неиммуногенные, отличающиеся гетерогенностью и слабой специфичностью, растущие на агаре в виде крупных грубозернистых мутных колоний со стелющейся грубой каемкой, правильнее называть R-формой (рис. 20). В табл. 4 суммированы основные признаки, характеризующие указанные диссоцианты.

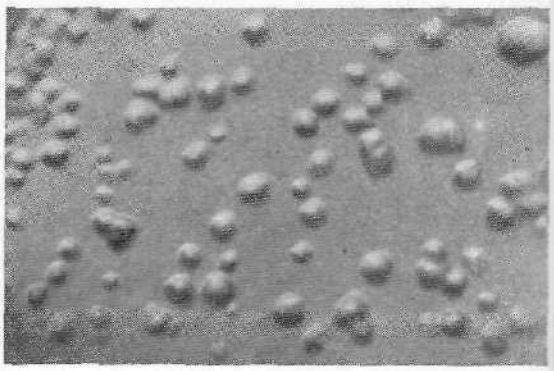


Рис. 19. S (SO)-колонии — гладкопереходные колонии Past. pestis; двухсуточная культура. Увеличение в 7 раз.

Изучение питательных потребностей чумного микроба показало, что существуют штаммы-мутанты, отличающиеся по дефициту, к некоторым солям и аминокислотам. Установлено, что авирулентность связана с генетической потерей потребности в кальции, с потерей синтеза пуринов и с ослаблением функции некоторых ферментов.

Бактериофаг. Чумной бактериофаг был выделен из разных источников: испражнений и крови крыс, бубонов, крови чумных больных и реконвалесцентов, из блох.

Таблица 4

Основные признаки диссоциантов Past. pestis

Названия колоний (символы) / Признаки	M	SO	R
Морфология колоний	Типичная	Бесцветные, с гладкой поверхностью и ровным краем	Мутные бесцветные грубозернистые, центральная часть отлого переходит в более тонкий край
Рост на бульоне	Бульон прозрачный, хлопьевидный осадок на дне, на поверхности рыхлая пленка, рост цепочатый	Бульон нежно-мутный, цепочек не образует	Бульон слегка мутный, на дне грубоватый осадок; редко короткие цепочки
Образование капсулы	+	±	—
Рост из единичных клеток на простых средах	—	—	+
Чувствительность к фагам	+	Большая часть чувствительна к псевдотуберкулезному фагу, единичные — к чумному	Только к псевдотуберкулезному
Вирулентность	Резко выраженная, возможна потеря с сохранением других признаков	Авирулентны для всех лабораторных животных	Авирулентны
Инвазивность	+	—	—
Токсичность	+	—	—
Наличие антигенов VW	+	—	—
Фракция I	+	—	—
P-колонии на среде с гемином	P+	P—	P—
Синтез пуринов	Pu+	Pu—	Pu—
Резистентность к фагоцитозу	+	—	—
Специфичный полисахарид	+	—	—

Условные обозначения: + положительная реакция; — отрицательная реакция

Особенно следует подчеркнуть, что нахождение чумных фагов не ограничивалось только местностями, инфицированными чумой. Жирар (1934) выделил активный фаг от крысы, происходящей из старого, потухшего очага на Мадагаскаре. На этом основании автор высказал предположение о возможности причинной связи между быстрым угасанием чумной инфекции в очаге и наличием у грызунов бактериофага. К подобному заключению пришли и другие исследователи, обнаружившие чумные фаги у грызунов в отсутствии эпизоотии.

В последние годы выделены чумные фаги из ряда вакцинных штаммов—1, 17, ЕВ при культивировании их в аэрированном бульоне (А. И. Волосивец, 1964) и из штамма ЕВ после длительного содержания его без пересева на скошенном агаре в запаянной пробирке (Е. И. Коробкова и Л. П. Павло-

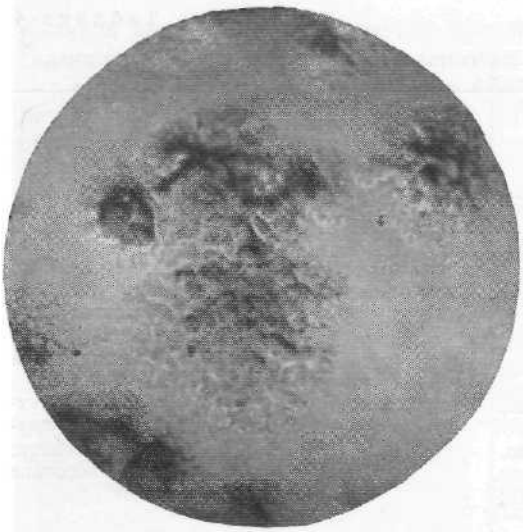


Рис. 20. R-форма колонии Past. pestis; двухсуточный рост. Увеличение в 7 раз.

ва). Между указанными фагами и музейными имеется антигенная общность, но фаги, свежевыделенные из штаммов, отличались по своей чувствительности к ультрафиолетовой радиации — фаг, выделенный из штамма ЕВ, полностью инактивировался после 40 минут облучения.

Чумной фаг характеризуется специфичностью, высокой адсорбционной способностью, коротким латентным периодом. Он проявляет значительную чувствительность к воздействию температуры и полностью инактивируется после прогрева при 58—60° в течение 15—20 минут. Фаг устойчив к осмотическому шоку, сравнительно быстро инактивируется мочевиной (З. А. Быкова, 1964). Резко выраженных типов среди чумных фагов не обнаружено. В общем чумной фаг обладает широким диапазоном действия и лизирует все типичные штаммы чумного микроба и не лизирует штаммы, потерявшие видовую специфичность, но он лизирует некоторые штаммы возбудителя псевдотуберкулеза, отдельные штаммы E. coli и шигелл, находящихся в R-форме роста.

Чумной фаг успешно применяется в практике для диагностики чумного микроба и в реакции нарастания титра фага для ускоренной индикации возбудителя чумы в разных объектах (И. В. Домарадский и сотр.). Специфичность чумного фага можно повысить, если пробу на лизис оставлять при 20° (Lazarus, Gunnison, 1947).

ИММУНОЛОГИЯ ЧУМЫ

Е. И. Коробкова

Во время старых пандемий были сделаны наблюдения, что люди, перенесшие чуму, вторично ею не заболевали. В средние века положение о неповторяемости заболевания чумой стало общепризнанным и для ухода за больными, для уборки трупов привлекали лиц, переболевших чумой.

В бактериологический период вопрос об иммунитете к чуме подвергся пересмотру. Были отмечены случаи повторного заболевания людей чумой, бактериологически подтвержденные, при этом вторая болезнь иногда протекала не легче первой. Повторные случаи чумы наблюдаются не часто, но многие авторы приводят примеры таких заболеваний (Wu Lien-teh, 1936). На этом основании, оценивая качество противочумного иммунитета, правильнее охарактеризовать его как иммунитет, ограниченный по длительности и напряженности. В период больших эпидемий, особенно в странах, где чума эндемична, а население слабо обеспечено медико-санитарным надзором, повторные случаи заболевания чумой могут быть еще чаще, чем это принято считать.

Современный этап развития иммунологии чумы характеризуется использованием новых биологических и биохимических методов исследования детерминант вирулентности и антигенной структуры возбудителя. Большое значение в этом отношении приобрело изучение питательных потребностей чумного микроба, позволившее определить материальный субстрат вирулентности и отличия между вирулентными и авирулентными штаммами чумного микроба in vitro.

Маловероятно, чтобы сама по себе микробная клетка вызывала поражение и смерть, за исключением тех случаев, когда бактерии наводняют организм в таких огромных количествах, что механически нарушают функции органов. Во всех остальных случаях болезнь и смерть обусловливаются воздействием на жизненные системы хозяина продуктов метаболизма паразита, освобождаемых при его жизни и после гибели.

Наиболее изученными агентами, способствующими ослаблению и потере вирулентности, являются бактериофаг, частые пересевы на искусственных питательных средах, особенно при 37°, культивирование в присутствии спирта, желчи, пассажи через иммунный организм, воздействие противочумной сыворотки (И. И. Дертева, 1960), воздействие стрептомицина (З. Е. Малинина, 1955), культивирование в аэрированном бульоне (Devignat, 1942), действие Х-лучей (Л. И. Лешкович, 1958). Аэрированная бульонная культура теряла вирулентность, если ее инкубировали при 37°. Потеря вирулентности была тем более выражена, чем меньше была посевная доза. Вирулентность сохранялась, если бульон массивно засевали (Fukui и соавторы, 1957). Потеря вирулентности у чумного микроба происходит при содержании на толстом слое агара (Г. Х. Дюшикян, 1964).

Факторы вирулентности. Большую роль в вирулентности чумного микроба играет поверхностный антиген — фракция I Бейкера с соавт. (Baker, 1947, 1952). Синонимы: оболочечный антиген Шютце (1932); капсульный антиген Жукова-Вережникова (1939); Эмиеса (1951); оболочечный антиген Желтенкова (1940); А-антиген Сила (Seal, 1951). Общепризнано, что ФI как поверхностный антиген предохраняет микробов от фагоцитоза. Противосыворотки, *содержащие антитела к ФI, опсонизируют таких резистентных микробов*, а адсорбция этих антител из антисыворотки к ФI лишает ее опсонической активности (Chen и Meyer, 1954; Burrows и Bacon, 1956). Продукты, содержащие ФI, задерживают реакцию фагоцитоза in vitro (Chen и Meyer, 1954; Smith, 1960). Чумные микробы, культивированные при 37° и в других условиях, способствующих образованию капсулы, в присутствии антисыворотки в среде теряют способность к капсулообразованию (Е. И. Коробкова, 1958; И. И. Дертева, 1960).

Согласно Englesberg и соавт. (1954), вирулентность является функцией: 1) оболочечной субстанции (капсулы) и 2) токсина. Но, поскольку авирулентные штаммы также могут продуцировать капсулу и токсин, авторы склоняются к тому, что вирулентность определяется количеством этих продуктов. Такого же взгляда придерживаются Chen и Meyer (1954), которые рассматривают вирулентность чумного микроба как способность сопротивляться фагоцитозу, а эта способность зависит от количества ФI, содержащейся в оболочке микроба.

Попытки дифференцировать вирулентность на основании дезаминазы, фосфатазы, трансаминазы были безуспешны.

Е. И. Коробкова и И. В. Лискина (1963) определили, что переход вирулентных штаммов в генетически однородные авирулентные сопровождается активацией дегидраз, что находит отражение в модельных опытах по редукции метиленовой сини.

Новым в иммунологии чумы явилась возможность связать причины и факторы вирулентности с питательными потребностями штамма. Снижение вирулентности происходит вследствие потери микробом функции синтезировать в организме хозяина необходимые ему ростовые факторы.

В ряде работ, посвященных исследованиям механизмов патогенности микроба, Burrows и Bacon показали, что фенотипичное проявление вирулентности чумного микроба зависит по крайней мере от четырех генетических факторов, которые удается обнаружить in vitro. Эти детерминанты вирулентности выражаются в способности: 1) синтезировать пурины (Pu+); 2) продуцировать антигены VW или Vi-антиген; 3) продуцировать ФI или капсульный антиген (Burrows, 1957); 4) образовывать на твердой синтетической среде с гемином пигментированные колонии (P+) (Jackson и Burrows, 1956a).

В настоящее время установлено антигенное различие между вирулентными и авирулентными типами чумного микроба. Первые всегда обладают способностью продуцировать VW-антигены, в то время как у вторых она имеется не всегда (Burrows, 1963). Мутанты, не способные синтезировать пурины (Pu—), продуцировать VW-антигены (VW—) и образовывать пигмент (P—), качественно теряют вирулентность для мышей и морских свинок; их LD_{50} увеличивается с <10 до примерно 10^8—10^9 клеток. Штаммы, потерявшие способность продуцировать капсульный антиген (ФI), снижают вирулентность для морских свинок, но еще сохраняют ее для мышей (табл. 5). Вирулентность мутантов P— и Pu— удается восстановить только для мышей симультанным введением культуры с нетоксическими дозами солей железа (Jackson и Burrows, 1956b) или пуринов. Штаммы P— авирулентны для морских свинок и частично для мышей. Такие штаммы часто называют потенциально вирулентными в отличие от штаммов авирулентных, утративших способность продуцировать VW-антигены. Восстановить вирулентность штаммов последнего типа путем специфических манипуляций на животных не удается.

Таблица 5

Влияние потери одной из детерминант на вирулентность для мышей и морских свинок (по Burrows, 1963)

Детерминанты				Вирулентность (приблизительно LD_{50})	
FI	VW	P	Pu	мыши	морские свинки
+	+	+	+	10	10
—	+	+	+	10	10^3—10^6
+	—	+	+	10^8	$>10^{10}$
+	+	—	+	10^3—10^7	$>10^{10}$
+	+	+	—	10^8	$>10^{10}$

Условные обозначения: + *наличие детерминанты;* — *отсутствие детерминанты.*

На основании изучения ауксотрофных мутантов чумного микроба Burrows и Bacon (1956) нашли, что вирулентность характеризуется наличием следующих детерминант: FI+; VW+; Pu+; P+. Только штаммы, содержащие все эти детерминанты, вирулентны для морских свинок и мышей. Заслуживают внимания данные о связи вирулентности с некоторыми свойствами Past. pestis, обобщенные Surgalla (1960) (табл. 6).

Таблица 6

Признаки чумного микроба, связанные с вирулентностью, и факторы, способствующие их проявлению (по Surgalla)

Признаки	Влияющие факторы
Токсинообразование	—
Капсулообразование (резистентность к фагоцитозу)	Температура 37°
VW-антигены	То же
Пигментированные колонии на агаре с гемином	—
Синтез пуринов	Температура 37°
Потребность в Ca^{++}, Sr^{++}, Zn^{++}	То же
Чувствительность к глюкозе при 37°	Ca^{++}, Mg^{++}, Mn^{++}
Выживание и рост в макрофагах	—

Появление пуринозависимых мутантов Pu— Burrows и Bacon связывают с изменением специфических потребностей питания. Такие штаммы потенциально ограничены в своем действии — они не способны размножаться в организме.

Wessman и соавторы (1958) показали, что вирулентные глицеринотрицательные штаммы лизируются при 37°, если их поместить в среду с глюкозой при наличии Ca^{++}, Mg^{++}. Лизис можно остановить, если понизить температуру до 36° или увеличить концентрацию Mg^{++}. Авирулентные штаммы при таких условиях не лизировались глюкозой.

Существует зависимость между потребностью штамма в кальции при 37°, вирулентностью и продукцией VW-антигенов. Однако подобная зависимость отмечается не всегда. Так, Brubaker и Surgalla (1961) выделили авирулентные штаммы, не требующие для своего роста при 37° кальция, но образующие VW-антигены. Авирулентность может быть связана с потерей одной или больше детерминант вирулентности (табл. 7).

Таблица 7

Характеристика авирулентных штаммов чумного микроба по их недостающим признакам вирулентности (по Burrows, 1960)

Недостаточность по одному признаку			Недостаточность по двум признакам		Недостаточность по трем признакам	
FI—	VW—	P—	FI— VW—	FI— P—	WF— P—	FI— VW— P—
M17	M15	M14	M16	M18	M32	M33
M23	A1112	EB76	M14	M19	Ява	TRU
	Tjiwidej	Харбин		M25	0 17	
	Содеминг	Елизабет			0 20	
		Батембо				
		№ 7				

По данным Ben-Gurion и Hertman (1958), вирулентные штаммы образуют пестицин (пестиногенин) (Pg+). Возможно, что в природе существуют такие штаммы, но пока еще нет точных экспериментальных сведений о значении Pg в вирулентности чумного микроба, но все же в формулу детерминантов вирулентности наряду с другими символами Burrows вносит и Pg.

Имеются, однако, штаммы, содержащие известные или подозреваемые детерминанты вирулентности: FI+; VW+; P+; Pu+; Pg+; 4+, и все же они не полностью вирулентны (Burrows, 1963).

Очевидно, рассмотренные общие принципы, определяющие патогенность и вирулентность чумного микроба, не исчерпывают всего, что составляет основной фонд приспособлений паразита в условиях ответных воздействий со стороны организма.

Связь между вирулентностью и фагоцитозом. Основное различие in vivo между вирулентными и генетически однородными авирулентными штаммами заключается в том, что первые устойчивы к фагоцитозу. Резистентность к фагоцитозу находится в зависимости от наличия у них капсулы (ФI), но вирулентные микробы, не обладающие капсулой, все же устойчивее к фагоцитозу, чем авирулентные, снабженные объемистой капсулой.

Сравнительное изучение фагоцитарной реакции у мышей, зараженных внутрибрюшинно 18-часовой агаровой культурой вирулентного и авирулентного штамма, выявило, что через 30 минут после инъекции реакция протекала одинаково с обоими штаммами. По истечении этого времени фагоцитоз вирулентных микробов резко снижался, через 5 часов он почти прекращался несмотря на то, что в экссудате содержалось множество свободных микробов. Интенсивный фагоцитоз авирулентных микробов продолжался до тех пор, пока число свободных микробов не падало до минимума. Отсутствие способности у полинуклеаров фагоцитировать вирулентных микробов, размножившихся in vivo, не зависит от «гипотетических опсонинов». В брюшном экссудате мышей не было обнаружено какого-либо экстрацеллюлярного антифагоцитарного фактора. Большие количества полинуклеаров, найденные в брюшной полости мышей через 5 часов после заражения их вирулентной культурой, были функционально недеятельны. Подобные явления неактивности полинуклеаров в отношении вирулентных микробов наблюдали М. П. Покровская (1945), Е. И. Коробкова (1956). Эта неактивность не была следствием лизиса вирулентных микробов и освобождения токсина. По данным Chen и Meyer (1955), ФI, добавленная к дефибринированной крови свинки в дозе 0,25 мг/мл, угнетает фагоцитоз in vitro. Ни в одной из фракций, выделенных Baker и соавторами (1952), не было обнаружено антифагоцитарного фактора. Резистентность к фагоцитозу обусловлена в основном VW-антигенами. Штаммы VW+, вирулентные или авирулентные, обладают способностью развивать устойчивость к фагоцитозу (Burrows, 1960).

Между вирулентными и авирулентными штаммами имеются и другие отличия. Сыворотки кроликов или мышей, иммунизированных фагоцитозорезистентными микробами, обладают более высокими протективными свойствами, чем сыворотки, полученные от иммунизации животных чувствительными к фагоцитозу микробами. В патогенной функции микроба резистентность к фагоцитозу имеет огромное значение, так как фагоцитоз является одним из важных механизмов защиты организма. Girard (1963) считает VW-антигены доминирующими факторами вирулентности, а также резистентности Past. pestis к фагоцитозу. Эволюция инфекционного процесса интимно связана с этими антигенами.

Токсин. Вирулентные и многие авирулентные штаммы чумного микроба продуцируют токсин одинаковой силы (Spivack и Karler, 1958). Так, штамм EB образует такой же токсин, как и высоковирулентный штамм 708, особенно если первый культивировать на агаре с 0,4% глицина. Такая доза, как 0,005 мл, убивает мышь через 20 часов. Внутривенное и внутрибрюшинное введение оказывается еще более токсичным (Е. И. Коробкова, 1951).

Прежние взгляды, что чумной токсин является эндотоксином, освобождающимся после гибели или лизиса микробной клетки, были подтверждены Englesberg и Levy, 1954; Schär и Thal, 1955; Bent с соавторами, 1957.

Однако природа чумного токсина еще окончательно не выяснена — является ли он экзотоксином, т. е. продуктом метаболизма микроба, или эндотоксином, связанным с клеткой и освобождающимся из нее после ее разрушения. Доказано, что методом Буавена (с помощью трихлоруксусной кислоты) из чумного микроба не удается выделить протеино-глюцидо-липоидный комплекс — полный антиген (Е. И. Коробкова, Г. Ф. Котельников и др., 1944; Girard, 1941). Girard и Sandor (1947) считают, что чумной токсин занимает промежуточное положение между истинным токсином и эндотоксином. Однако токсин, полученный А. И. Желтенковым (1946) (оболочечное вещество), и токсин, полученный Е. И. Коробковой (1957) на агаре с глицином, можно было нейтрализовать антисывороткой, взятой от лошадей, иммунизированных культурами ЕВ.

Для продукции токсина температура выращивания микроба (27—37°) не играет роли. Независимо от метода экстрагирования — солевым раствором из высушенных ацетоном микробов или аутолизом — токсин оказывается высоколетальным для мышей и относительно безвредным для свинок несмотря на то, что оба вида одинаково чувствительны к экспериментальной чуме. Это явление наводит на мысль, что токсин, от которого погибает свинка, зараженная чумой, отличается от токсина, полученного in vitro. Последний представляет собой деградированную форму нативного токсина, смертельного для морских свинок (Schär и Thal, 1955; Schär и Meyer, 1956).

Сравнивая свойства чумного и псевдотуберкулезного токсина, Schär и Thal (1956) нашли, что свинки и кролики погибали от псевдотуберкулезного токсина, но они были рефрактерны к чумному токсину, к которому мыши были высокочувствительны. Псевдотуберкулезный токсин имеет свойства экзотоксина.

В целях выяснить причины этой аномалии — разной чувствительности мышей и свинок к токсину Keppie и соавторы (1957) использовали микробов, взятых непосредственно от умирающих свинок (400 свинок). Таким путем они предполагали исследовать продукты жизнедеятельности, но им не удалось обнаружить в организме экстрацеллюлярного токсина. После разрушения микробов ультразвуком они выделили растворимую фракцию и нерастворимый осадок, состоящий в основном из обрывков клеточных стенок. Растворимая фракция была очень токсична для мышей и убивала свинок при введении 3000 летальных мышиных доз. Если эту дозу перевести на вес тела, то оба вида животных мало отличаются по своей чувствительности к токсину. Авторы считают бесполезным искать особый токсин, приводящий к смерти свинок от чумы. Микробной популяции в каждой умирающей свинке вполне достаточно, чтобы из нее экстрагировать летальную дозу токсина для этого животного. Однако такое заключение авторов не внесло особой ясности в вопрос о причине смерти свинки от чумы. Продолжая эти исследования биохимическими сложными методами, Cocking и соавторы (1961) показали, что в интактном чумном микробе содержится комплекс, токсичный для обоих животных.

Существует связь между чувствительностью животного и к биологическому яду и задержкой этим ядом ферментативных реакций. Ajl и Rust (1960) изучали возможность получить из бактерий, обработанных ультразвуком, чистый мышиный токсин. После многих усилий удалось с помощью электрофореза на бумаге выделить токсин, активный для мышей, но не для свинок. Он был антигенен. Полученный из него анатоксин предохранял мышей от 60—80 LD_{50} токсина. В опытах in vivo он задерживал окислительные процессы, блокировал дыхание сердечных митохондрий мышей и крыс, но не кроликов, собак и шимпанзе.

После подкожного и особенно внутривенного введения смертельной дозы токсина мыши погибают через 18—20 часов. На вскрытии у них обнаруживают: гиперемию подкожной ткани, резкое увеличение печени, селезенки (вишневого цвета), экссудат в плевральной и брюшной полости. Большие дозы вызывают смерть через 6—8 часов, при этом патологоанатомические изменения в органах отсутствуют. Если смерть наступает через 24 часа или позже, изменения в органах мышей подобны тем, которые наблюдаются после смерти от чумы (Schär и Meyer, 1956).

Антигенная структура. Анализ антигенного строения чумного микроба с применением современной методики, в которой антиген и антитело реагируют в агаровом геле, доказывает комплексность его антигенов. С тех пор как Schütze (1932) *доказал присутствие в чумном микробе двух антигенов* — оболочечного термолабильного и соматического термостабильного, исследования антигенной структуры значительно прогрессировали, и в настоящее время в чумном микробе насчитывают до 10 антигенов (Ransom и соавторы, 1955; Crumpton и Davies, 1956), а в высоковирулентных штаммах — 16 (Lawton и соавторы, 1960) и 18 антигенов (В. Л. Пустовалов и соавторы, 1962). Некоторые из них образуются только при определенных условиях культивирования; у отдельных штаммов они могут отсутствовать. Некоторые антигены имеют большое значение в вирулентности и иммунитете. Продукты метаболизма, которые являются антигенами, принимают участие в развитии активного иммунитета.

Впервые Baker с соавторами (1947, 1952) расширили наши знания об антигенной структуре чумного микроба. Эти авторы из густой взвеси вирулентной 3-суточной агаровой культуры, инкубированной при 37°, после обработки ее ацетоном при —20° экстрагировали солевым раствором три антигенные фракции: две растворимые в воде — фракцию I и фракцию II и третью нерастворимую, составляющую осадок. Фракция I нетоксична, *состоит из двух подфракций: IA — углеводосодержащий протеин и IB* — углеводосвободный протеин. Обе эти фракции серологически подобны и неотделимы. Они иммунизируют мышей, крыс, но не свинок. Фракция I при иммунизации животных вызывает в сыворотке образование агглютининов к микробу. Полученная сыворотка предохраняет мышей от заражения микробами, но не от токсина. Фракция I синтезируется максимально при 37°. Фракция II токсична для мышей и крыс, обладает антигенными свойствами, а полученная антисыворотка нейтрализует токсин, но очень слабо или совсем не агглютинирует микробов. Третья, нерастворимая, фракция (осадок) состоит из протеина и иммунизирует только свинок.

Seal (1951), Amies (1951) *другими методами установили наличие антигенных комплексов, подобных фракции I, в капсульном веществе, которое* составляет 2% веса всего микроба. Антиген Эмиеса состоит из протеина, небольшого количества углеводов и обладает высокими иммуногенными свойствами. Seal (1951) из 25-суточной бульонной культуры вирулентного штамма, выросшего при 28°, выделил 5 высокоактивных белковых фракций экстрагированием дистиллированной водой и осаждением при половинном насыщении *сернокислым аммонием. Из них фракция А содержалась только в* вирулентных и иммуногенных штаммах и отсутствовала в авирулентных неиммуногенных штаммах и в штаммах возбудителя псевдотуберкулеза. Антисыворотки, приготовленные путем иммунизации животных фракцией А, агглютинировали только вирулентные и иммуногенные штаммы. Остальные 4 фракции (В) неспецифичны и содержатся в авирулентных и псевдотуберкулезных штаммах. Seal считает, что антиген А является антигеном вирулентности.

Для синтеза фракции I (ФI) не требуется особых условий культивирования, кроме выращивания при 37°. Наиболее подходящими являются среды из кислотных гидролизатов казеина, гормональный агар или бульон (Chen, 1952; Silverman с сотрудниками, 1952). Существует несколько простых проб для обнаружения ФI. Наличие ее как поверхностного антигена связано с продукцией слизистых колоний на агаре, стабильных взвесей и видимой капсулой при обработке тушью и, наконец, агглютинабильностью специфической антисывороткой. Количественное содержание ФI можно определить серийными разведениями антигена и диффузией в агаре против стандартной концентрации сыворотки. Считают, что ФI отсутствует в псевдотуберкулезных микробах и в таких неиммуногенных штаммах чумного микроба, как TRU, 14.

При исследовании антигенов чумного и псевдотуберкулезного микробов методом диффузии в агаре Lawton и соавторы (1960) обнаружили 11 антигенов, *общих для обоих видов*. В алфавитном коде это были B, C, E, G, H, J, Y, K, L, O, Q. Пять антигенов: D, F, T, V, W — были только чумные, два: M, N — только псевдотуберкулезные. В этой системе ФI соответствует F-антигену.

Burrows и Bacon (1956) впервые показали, что в вирулентных штаммах чумного микроба содержатся специфические антигены вирулентности, которые синтезируются только при 37°. Они были обнаружены при следующих обстоятельствах. Вирулентный штамм был засеян в пробирку мясного бульона в количестве $1{,}5 \times 10^8$ микробов и инкубирован при 37° при слабом покачивании в течение 3 часов. Когда культура, приготовленная таким способом, была испытана в реакции диффузии на пластинках агара с гомологичной сывороткой, адсорбированной авирулентным штаммом, так же приготовленным, то на агаровом геле образовалась одна линия преципитации. Оказалось, что эту линию давали все вирулентные штаммы. На указанном основании было сделано заключение, что это — антиген, детерминирующий вирулентность. В дальнейшем было установлено, что если культуру выращивать описанным выше способом в течение 5 часов или больше, образуется еще один антиген всеми вирулентными штаммами. Оба антигена, связанные с вирулентностью, были обозначены как V- и W-антигены.

Все штаммы, синтезирующие V-антиген, продуцируют и W-антиген и наоборот. Поэтому Burrows обозначает штаммы в зависимости от наличия или отсутствия этих антигенов VW+ или VW—. Если для диффузии в агаре применяется культура без ФI и резервуары на чашках широко расставлены, VW-антигены дают тогда не одну линию преципитации, а две (Burrows, 1962).

Для синтеза V- и W-антигенов оптимальными условиями является выращивание при 37° на бульоне из триптического перевара мяса pH 7,0 с добавлением галактозы. Антигены обнаруживаются в микробном осадке, а не в надосадочной жидкости. Lawton (1960) показал, что ионы магния стимулируют, а ионы кальция подавляют продукцию антигенов вирулентности. Brubaker и Surgalla (1964) нашли, что наибольшее количество этих антигенов синтезируется в химически определенной среде, содержащей 0,02M $MgCl_2$, в которую не добавляют $CaCl_2$. Для продукции антигенов хорошие результаты дает среда на кислотном гидролизате казеина с глицином, цистином и глюкозой (*Pirt и соавторы, 1961*).

Smith и соавторы (1960), изучая линии, образуемые вирулентными штаммами в геле с адсорбированными антисыворотками для выявления V- и W-антигенов, обнаружили продукцию двух дополнительных антигенов, названных X и Y. Fukui и соавторы (1957) наблюдали в культурах, аэрированных при 37°, потерю вирулентности, но продукцию антигена VW.

Изучая антигенный состав многих штаммов, Crumpton и Davies (1956) обнаружили диффузией в агаре 10 линий, соответствующих отдельным антигенам Past. pestis. Три из них — 3, 4, 5— продуцируются при 37°. Антиген 3 соответствует Фl. Никакой функции авторы не приписывают антигену 5. Антиген 4 связывают с определенной формой роста колоний (гладкой) и со стабильностью микробных взвесей. Те штаммы, которые не синтезируют антиген 4, образуют шероховатые колонии и не дают стойких взвесей в солевом растворе. Добавление антигена 4 к нестойким взвесям стабилизирует их. Этот антиген формируется на агаре, но на бульоне он появляется раньше в авирулентных штаммах, чем в вирулентных.

По данным Pirt и сотрудников (1961), формирование антигена 4 зависит от температуры: при 37° он синтезируется в 20 раз больше, чем при 28°.

Описан еще один антиген — pH 6 (Ben-Efraim, 1961). Этот антиген был обнаружен при исследовании изменений в электрофоретической подвижности, которое происходило при особенных условиях pH и температуры. Изучая диффузию в агаре, Ben-Efraim с соавторами связывали наблюдаемое уменьшение электрофоретической подвижности с появлением нового антигенного компонента, который они называли «pH 6-антиген». Микробы, культивированные при 28° или 37° и при pH 7 или выше, не продуцируют этого антигена, образующиеся же при этом антигены имеют более высокую подвижность. Уменьшение подвижности и продукция антигена происходят при снижении значения pH ниже 6,7 и инкубации при 37°.

В чумном микробе содержится специфический полисахарид. Наиболее полно химически и физически он был изучен Davies (1956). Для этого он использовал материал, экстрагированный из авирулентного штамма TS. Высушенные ацетоном микробы после повторной обработки солевым раствором для удаления растворимых протеинов он осаждал 45% раствором фенола. После очистки осаждением этанолом автор получал липополисахарид (1,6% N; 2,2% P), который составлял 2% веса сухих микробов. Полученный полисахарид не был антигенен, но его удалось превратить в активный антиген при сочетании с протеиновым комплексом соматического антигена, полученного из шигелл.

Наличие в чумном микробе специфического полисахарида было обнаружено Е. И. Коробковой и соавторами (1951), Е. Э. Бахрах с соавторами (1960, 1962).

Иммунизация против чумы. Современные методы иммунизации против чумы начинаются с 1895 г., после того как Yersin показал, что кроликов можно предохранить против заражения чумой повторными прививками убитой агаровой культурой. Двумя годами позже Хавкин разработал для предохранения людей вакцину, которая представляла собой бульонную вирулентную культуру 8-недельного возраста, убитую нагреванием с последующим добавлением 0,5% фенола.

Kolle (1903) предложил готовить вакцины из агаровых культур. В эти два метода в разное время были внесены изменения, касающиеся в основном методов обеззараживания микроба. Было отмечено, что слабые растворы дезинфицирующих веществ: фенол, формалин, эфир, а также глицерин — меньше деформируют антигены чумного микроба, чем воздействие температуры. Изучали иммунизирующее действие отдельных фракций и дериватов чумного микроба: капсульную фракцию, нуклеопротеиды, фаголизаты. Мы не имеем возможности останавливаться на описании всех типов убитых вакцин. Интересующиеся этим вопросом найдут подробное изложение в известной книге Н. Н. Жукова-Вережникова «Иммунология чумы».

Многолетние наблюдения над большим количеством людей, привитых разными убитыми вакцинами в активных очагах чумы, показали их слабую эпидемиологическую эффективность как в предохранении против бубонной чумы, так особенно против легочной чумы. Эти наблюдения послужили предпосылкой к углубленному изучению вакцин из живых, ослабленных в своей вирулентности чумных микробов, которые в конце прошлого и в начале текущего столетия в опытах на животных оказывались высокоиммуногенными.

История живой чумной вакцины начинается с Yersin (1895), впервые отметившего, что чумные микробы могут терять свою вирулентность и такие ослабленные микробы в малых дозах отлично предохраняют животных от чумы. Результаты, полученные Yersin, были подтверждены Calmette (1899), Kolle и Otto (1903—1904), Strong (1906—1907) и др. Yersin испытал на себе действие приготовленной им культуры, убивающей 20—30% крыс. После прививки была реакция, но в общем все прошло благополучно. Обезьяны, зараженные этим штаммом, остались живы. Считая, что обезьяны по филогенезу ближе к человеку, чем крысы, Yersin пришел к заключению, что этот метод вакцинации можно применить к человеку. Однако в своем сообщении по этому вопросу он высказывался очень сдержанно.

Strong (1906), после того как он испытал на себе безвредность штамма MaV, ослабленного неизвестным методом, привил в Маниле 200 человек, приговоренных к смертной казни. Несмотря на то что каждый привитой получал под кожу целую агаровую культуру (15—20 млрд. микробов), вакцинация прошла без осложнений. На этом закончились первые попытки вакцинировать людей живыми микробами. На более широкое применение живых вакцин исследователи не решались: не было уверенности в безопасности метода, пугала возможность реверсии авирулентных микробов в вирулентную форму.

Идея о живых чумных вакцинах стала реальной спустя 30 лет после наблюдений Strong, когда были раскрыты закономерности явлений изменчивости микробов и ее наследственность.

В СССР к изучению живых вакцин приступили с 1934 г. (М. П. Покровская, Н. Н. Жуков-Вережников, Е. И. Коробкова, В. М. Туманский, А. П. Ящук, Т. Д. Фаддеева, Н. И. Николаев, М. М. Файбич). За рубежом в то же время проводили широкие исследования Girard и Robic на острове Мадагаскар и Otten на острове Ява. Штаммы Покровской (АМП), Жукова-Вережникова (ЖВ), Коробковой (46-S) были получены воздействием бактериофага и находились в разных фазах внутривидовой и межвидовой изменчивости. Штамм EB (Girard и Robic) и штамм Tjiwidej (Otten) были типичные чумные штаммы, спонтанно потерявшие вирулентность в результате хранения в лабораторных условиях и частых пересевов. Сравнительное изучение всех упомянутых авирулентных штаммов показало, что наиболее стабильным по безвредности и иммуногенности оказался штамм EB, который был принят в СССР в качестве вакцинного. В 1952—1953 гг. коллективом научных сотрудников были апробированы еще два вакцинных штамма — 1, 7 (Н. Д. Алтарева, А. М. Антонов, В. М. Жданов и др.). На основании теоретических и экспериментальных данных были разработаны главные критерии при отборе вакцинных штаммов. В общих чертах они сводятся к следующему [1]. Вакцинные штаммы должны иметь комплекс типичных морфологических, культуральных и биохимических признаков, они должны быть безвредными, обладать высокими иммуногенными свойствами и сохранять остаточную вирулентность. Последнее выражается в способности размножаться, распространяться и приживаться в организме в течение нескольких дней, вызывать определенные реактивные изменения продуктивного характера в селезенке и печени, пролиферацию гистиоцитов в межальвеолярных перегородках, гиперплазию элементов ретикуло-эндотелия, макрофагальную реакцию, образование плазматических клеток, которые теперь рассматриваются как главные производители антител. Все указанное определяет вакцинный процесс, обеспечивающий развитие иммунитета, без нарушений функций организма. После того как процесс заканчивается, в организме не должно оставаться изменений. Вакцинные штаммы должны иммунизировать против чумы морских свинок и мышей. По генетическому коду они должны быть: Fl +; VW + ; Pu + ; P — . Эта формула соответствует штамму EB, который в настоящее время пока является наиболее иммуногенным вакцинным штаммом. Детерминанта P + усиливает иммуногенность штаммов, содержа-

[1] Возможно, что внедрение в иммунологию чумы новых генетических методов изучения чумного микроба позволит разработать другие критерии для отбора вакцинных штаммов.

щих FI + или VW +, но в их отсутствие она не влияет на эффективность.

Е. И. Коробкова и Л. В. Самойлова (1962), Л. В. Самойлова (1963) показали, что после иммунизации живой вакциной развивающийся иммунитет носит двухфазный характер. Первая фаза — нестерильная; она продолжается до тех пор, пока в организме присутствуют вакцинные микробы (10—15 дней). В этом периоде животные уже становятся резистентными к чуме. Нестерильный иммунитет сменяется стерильным. Существует прямая зависимость между интенсивностью нестерильной фазы и уровнем иммунитета: чем выраженнее нестерильная фаза, тем напряженнее иммунитет. Свинки и мыши, обработанные в первые 1—2 дня после прививки стрептомицином, не приобретают иммунитета. По той же причине чумные животные, выздоровевшие после лечения стрептомицином, не становятся резистентными к чуме.

Эффективность живой чумной вакцины уже доказана во многих странах, где чума носит эндемо-эпидемический характер. Лишь в Индии и в США применяют убитые вакцины. В Индии вакцину Хавкина сейчас убивают формалином. В США в послевоенные годы под влиянием работ Meyer и его школы снова начали изучать убитые вакцины — формалиновую с адъювантом (депо) и так называемые химические вакцины-фракции, извлеченные разными методами из чумного микроба. Эти вакцины иммунизируют мышей, но не свинок.

Согласно работам Meyer и сотрудников, эффективность всякой вакцины — живой или убитой — определяется содержанием в ней FI. Концентрированная FI сообщает такой же иммунитет, как и живая вакцина. К такому выводу авторы пришли на основании иммунизации трех групп волонтеров убитой формалиновой вакциной, FI и живой вакциной. Meyer и Foster (1948) исследовали сыворотки привитых на наличие в них протективных антител для мышей. Только этим антителам Meyer придавал тогда значение как показателю иммунитета. В результате выяснилось, что сыворотки волонтеров, получивших три прививки очищенной FI, содержали заметный титр превентивных антител. Слабее был титр сывороток троекратно привитых убитой вакциной и еще слабее у привитых однократно живой вакциной (A 1122 «Tjiwidej»). Титр антител быстро падал, и для его поддержки необходимо было производить ревакцинации, стимулирующие более высокую продукцию антител. Некоторые лица не способны вырабатывать антитела даже после многократных прививок.

Живые вакцины, содержащие все антигены в неизмененном виде, обладающие потенциальной возможностью продуцировать in vivo недостающие антигенные компоненты, не образующиеся in vitro, должны обусловливать более высокую резистентность к чуме, чем убитые или химические вакцины. С другой стороны, если в отношении мышей и свинок до известной степени определены детерминанты иммуногенеза, то в отношении человека остается невыясненным вопрос: ближе ли он к свинке или к мыши по своей реактивности к чумным антигенам (Burrows, 1963). До тех пор пока этот вопрос не разрешен, необходимо, чтобы живые вакцины для людей иммунизировали одинаково хорошо свинок и мышей. Имеется достаточно данных, указывающих, что антигены FI и VW могут повысить иммуногенность вакцины для человека (Burrows и Bacon, 1958).

Возможность предохранить вакциной против первичной легочной чумы в экспериментальных условиях была доказана многими авторами (Girard, 1936; Е. И. Коробкова, 1938, 1939; М. П. Покровская, 1945; Е.И.Коробкова и соавторы, 1960; Н. Д. Алтарева, А. М. Антонов, В. М. Жданов и др., 1958; Ehrenkranz и Meyer, 1955; Robic, 1941, и др.).

Основными факторами в развитии иммунитета и в предохранении против всех клинических форм чумы являются иммуногенность вакцины, доза, кратность прививок и интервалы между ними. Подкожным и аэрозольным методом вакцинации можно воспроизвести высокий уровень иммунитета к аэрогенному заражению и наоборот.

Защитные механизмы в приобретенном иммунитете. Природа иммунитета к чуме недостаточно изучена. Активная иммунизация не сопровождается продукцией циркулирующих антител. В сыворотке свинок, иммунизированных живой вакциной, даже после контрольного заражения не обнаруживают бактериолизинов, агглютининов и др. (Н. Н. Жуков-Вережников, Т. Д. Фаддеева, 1937; Е. И. Коробкова, 1956; Л. В. Самойлова, 1963; Girard, 1963, и др.). Некоторые авторы придают значение реакции гемагглютинации как показателю иммунитета (Chen и Meyer, 1954; М. И. Леви и др.), но она не дает представления об уровне иммунитета. Хотя реакция весьма чувствительна, но она обнаруживается у свинок, вакцинированных убитой вакциной, в отсутствие иммунитета. Положительная реакция указывает лишь, что организм приходил в контакт с поверхностным антигеном Past. pestis, что имеет известное эпидемиологическое значение (Girard, 1963).

Meyer (1950) основную роль в защите организма отводит клеточным факторам, особенно клеткам лимфатических узлов и местного воспалительного очага. Иммунитет после перенесения болезни более напряженный, чем после вакцинации живой вакциной. Последняя сообщает иммунитет более длительный, чем очищенная ФИ. Особенное значение в защите организма имеет повышение фагоцитарной активности микро- и макрофагов (М. П. Покровская, 1945; Meyer, 1950; Е. И. Коробкова, 1956; И. И. Дертева, 1960). «Индивидуальная резистентность к чумной инфекции зависит от физиологической активности мезодермальной ткани, а не от мистических гуморальных антител» (Meyer, 1950).

В клеточной основе иммунитета первостепенное значение имеют: лимфоциты (лимфобласты, лимфоидная ткань), плазматические клетки и моноциты. Некоторые из них являются носителями иммунологической информации (подробности см. в статье М. П. Покровской и соавторов в кн.: «Руководство по микробиологии, эпидемиологии и клинике инфекционных болезней». М., 1964, т. III, 190—219).

Сотрудники Института «Микроб» разработали метод определения состояния иммунитета у иммунизированных живой вакциной свинок и у людей. Опытами установлено, что иммунологическая перестройка организма сопровождается аллергической перестройкой, что обнаруживается повышенной реакцией кожи на введение аллергена пестина. В качестве пестина можно использовать убитых микробов, полисахаридо-полипептидный комплекс (ПП), термостабильный антиген (Е. И. Коробкова, 1955; Л. П. Павлова, 1958, 1964; Е. И. Коробкова и соавторы, 1961; Е. Э. Бахрах и соавторы, 1960; Е. П. Денисова, 1962). Положительная аллергическая реакция замедленного типа указывает на наличие иммунитета к чуме. Внутрикожная проба с пестином, поставленная на большом количестве иммунизированных свинок, до и после контрольного заражения и наблюдения на людях, привитых живой вакциной, показала специфичность этой реакции и возможность использования ее для выявления иммунитета к чуме (М. П. Козлов и соавторы, 1960; З. Е. Малинина, 1955; М. М. Файбич, 1962, и др.). Строгая специфичность пробы с пестином свидетельствует об иммунологическом характере этой реакции.

Стабилизация иммуногенных свойств вакцинного штамма. Вакцинные штаммы при содержании в лабораторных условиях постепенно сапрофити-

зируются и теряют связь с организмом. Последнее сопровождается потерей детерминант иммуногенности. В этой связи возникла проблема стабилизации иммуногенных свойств вакцинных штаммов.

Понижение иммуногенных свойств штамма зависит от многих факторов: от индивидуальных особенностей штамма, от принадлежности к тому или другому биохимическому типу и особенно от методов хранения. Наблюдения показывают, что наиболее длительно удается стабилизировать штаммы при условии перевода их в анабиотическое состояние лиофилизацией. Это положение подтвердилось при работе со штаммом ЕВ линии НИИЭГ, который в высушенном состоянии сохранил свои иммуногенные свойства в течение многих лет.

По данным Girard (1963), при содержании на косом агаре в запаянных пробирках на холоду штамм ЕВ также сохранил свою высокую эффективность.

Однако некоторые вакцинные штаммы (1,17), несмотря на хранение их в высушенном состоянии, быстро снизили свою иммуногенность. Поэтому необходимо разработать методы стабилизации и повышения иммуногенных свойств штамма. Установлено, что лиофилизация — не безразличное вмешательство в биологическую систему микроба. Повторные высушивания приводят к ослаблению эффективности штамма (Е. И. Коробкова, 1936; Е. И. Коробкова и Л. П. Павлова, 1964). Во избежание повторных сушек следует заготовить большое количество сухих эталонных культур, а высушивание производить как можно реже. При заметном снижении иммуногенных свойств штамма удовлетворительные результаты дают пассажи через организм морской свинки с предварительным отбором для пассажей культуры, выросшей на среде Хигуши — Смита при 28°. Пассажи следует производить небольшими дозами культуры, выделенной от свинки, вскрытой не позже 4—5-го дня после введения штамма.

По данным Л. А. Аваняна и Н. И. Губиной (1961), пассажи вакцинного штамма через организм животных в присутствии нетоксических доз солей железа приводят к повышению иммуногенных свойств штамма.

Проблема пассивной иммунизации пересматривается в плане преимущества применения вместо нативной сыворотки гамма-глобулиновой фракции противочумной сыворотки. Подтверждения этого можно найти в работах главным образом советских авторов (Л. Е. Хунданов, 1958; Л.Е.Хунданов и соавторы, 1958; А. А. Трифонова, И. И. Дертева, 1958; Meyer, 1957). В настоящую эру антибиотиков, когда все клинические формы излечиваются стрептомицином и другими антибиотиками, сульфаниламидными препаратами, серотерапия не применяется. Для экстренной профилактики чумы с успехом используют сульфаниламиды, антибиотики.

ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

В. Н. Лобанов

Большинством исследователей принята классификация, по которой различаются следующие формы чумы у человека: бубонная, кожная, первично-легочная и первично-септическая. Существование кишечной формы с достоверностью не доказано [1].

[1] Более подробно о классификации форм чумы см. раздел «Клиника».

Бубонная чума

Патогенез. В развитии инфекционного процесса, по Н. Н. Жукову-Вережникову (1945), следует различать три стадии: 1) лимфогенный перенос возбудителей от места проникновения до лимфатического барьера; 2) стадия бактериемии — распространение микробов из лимфатических узлов до кровеносного барьера ретикуло-эндотелиальной системы; 3) стадия септицемии — распространение микробов до забарьерных клеточных систем (генерализация). На месте проникновения возбудителя через кожу или слизистую оболочку изменения не возникают. Причина этого явления точно не установлена, и пока имеются только предположения. С несомненностью доказано, что микробы от места проникновения распространяются лимфогенным путем до группы регионарных лимфатических узлов. Здесь развивается воспалительный процесс и образуется первичный бубон. Быстро размножающиеся микробы накапливаются в очень больших количествах. Им противостоят многочисленные клетки, возникающие в результате гиперплазии элементов ретикуло-эндотелиальной системы и проникающие с экссудатом.

Главное значение имеют макрофаги, которые очень активно поглощают микробов. Однако в неиммунном организме фагоцитоз не завершается уничтожением возбудителей. Фагоциты погибают, а микроорганизмы все более размножаются, вызывают некротические изменения и прорастают через стенки сосудов и капилляров. Возникает бактериемия. Возбудители в бóльших или меньших количествах прорываются в кровяное русло, проникают во внутренние органы и образуют вторичные очаги инфекции. Одновременно микроорганизмы распространяются лимфогенно. В процесс вовлекаются новые группы лимфатических узлов. Возникает полиаденит.

Заключительная стадия характеризуется тем, что из вторичных септических очагов постоянно увеличивающиеся количества микробов поступают в кровь. Бактериемические фазы становятся более частыми и продолжительными. Возникает множество новых септических очагов.

В патогенезе чумы особо важное значение имеет быстро наступающее размножение и распространение обильных количеств микробов, локализация их около сосудов и капилляров, раннее проникновение в кровяное русло. Past. pestis образует различные токсические продукты (более подробно см. раздел «Иммунология»). В патогенезе болезни известное значение имеют фибринолизины и гемолизины.

Таким образом, постоянным и особо характерным признаком бубонной чумы является первичный бубон, возникающий в области расположения группы лимфатических узлов, регионарных для места заражения. В большинстве случаев такие бубоны бывают единичными; только редко их бывает два или более. По локализации наиболее часто наблюдаются первичные паховые бубоны, следующими по частоте являются подмышечные, затем шейные, околоушные (рис. 21).

Патологическая анатомия. Первичный бубон всегда состоит из воспаленных лимфатических узлов и окружающей клетчатки. В типичных случаях бубоны бывают величиной с куриное яйцо или яблоко средних размеров, иногда имеют еще бóльшую величину. Мелкие бубоны наблюдаются редко (рис. 22).

Вследствие развития периаденита в тканях около лимфатических узлов возникает воспалительный отек, который очень постепенно убывает к периферии. Отек иногда достигает участков, значительно отдаленных от центра бубона. От шейных лимфатических узлов он может достигать средостения,

от паховых — до мошонки и бедра противоположной стороны, от подмышечного бубона — до предплечья и т. д. Кожа над бубоном напряжена, цвет ее красный или синюшный, но может быть и не изменен. На разрезе обнаруживается, что лимфатические узлы спаяны в пакет. Они и окружаю-

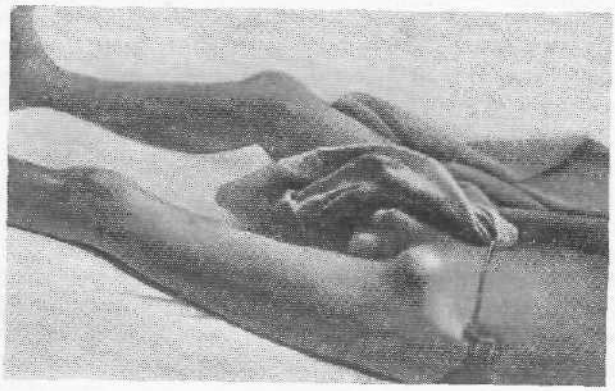


Рис. 21. Первичный чумной бубон (паховой) (по Albrecht и Ghon, 1898).

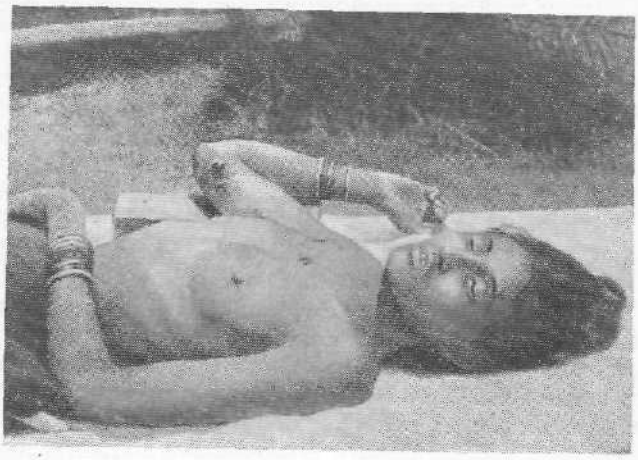


Рис. 22. Изъязвившийся первичный чумной кубитальный бубон (по Albrecht и Ghon, 1898)

щая клетчатка обильно пропитаны кровью или серозно-кровянистой жидкостью, видны более или менее крупные участки некроза. Реже наблюдается преобладание некротических изменений, возникающих в самых ранних стадиях при особо злокачественном течении болезни (рис. 23).

Приведенная характеристика относится к первичным бубонам в стадии наибольшего развития острых изменений (В. К. Высокович, Д. П. Кишенский и соавторы, И. Ф. Пожарисский, В. Н. Лобанов, Albrecht и Ghon, Durck и др.).

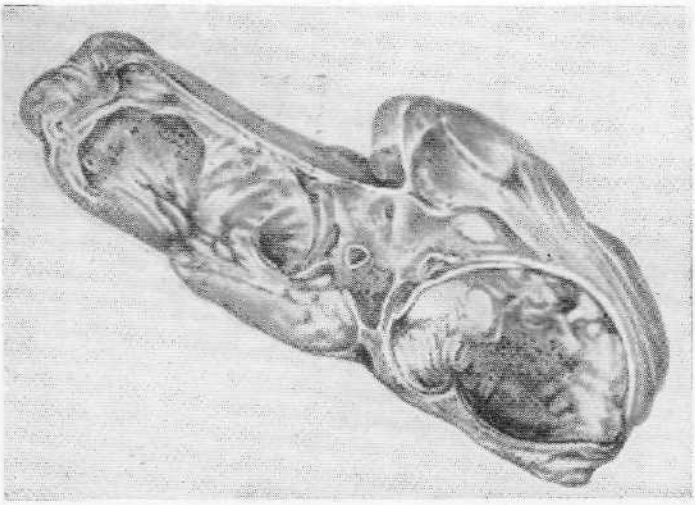


Рис. 23 Первичный чумной бубон на разрезе; видны некрозы, кровоизлияния (по Durck, 1904).

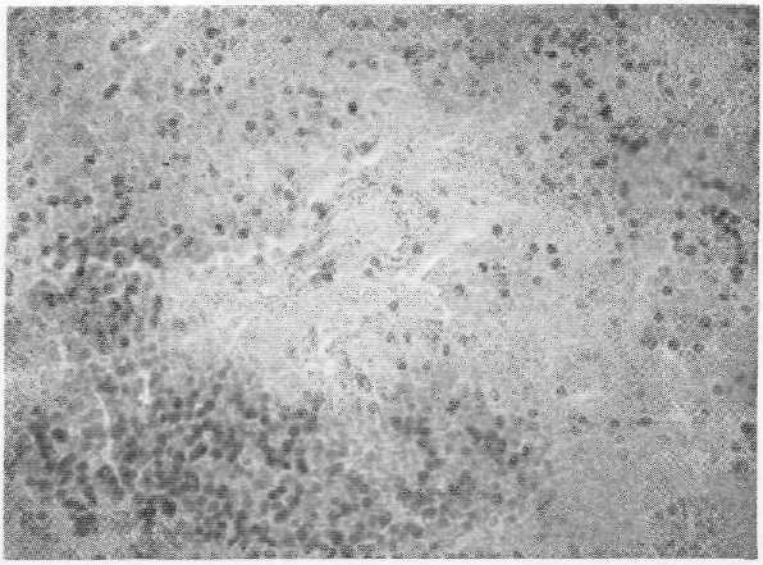


Рис. 24. Первичный чумной бубон; некроз фолликула. Микрофотография. Увеличение в 300 раз.

При микроскопическом исследовании бубонов обнаруживаются обильные кровоизлияния. В синусах имеются скопления эритроцитов, обрывков хроматина, белковых зерен, глыбок и нитей, часто наблюдается также оживленная пролиферация ретикулярных клеток, но многие из них подвергаются некробиозу и некрозу (И. Ф. Пожарискнй, Hamdi Hassan) (рис. 24). Характерно скопление необычайно большого количества микробов, особенно

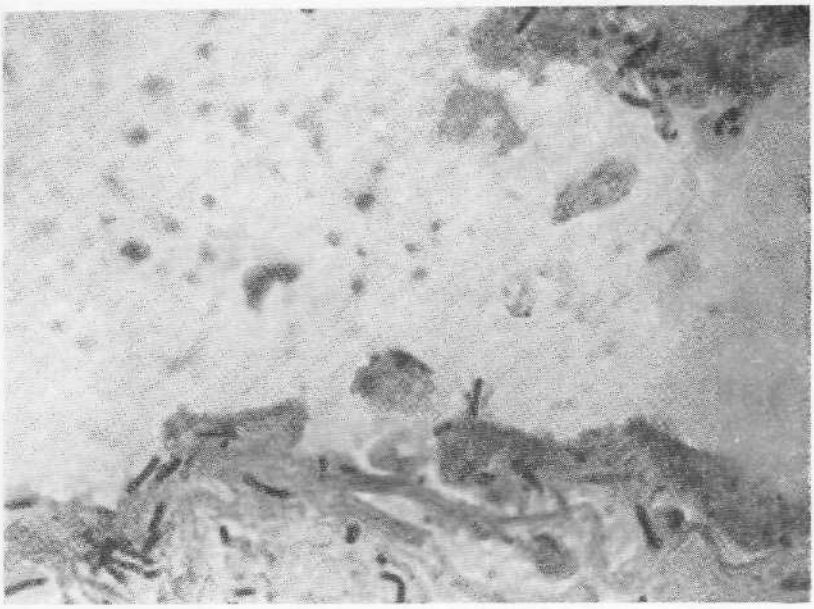


Рис. 25. Первичный чумной бубон; микробы прорастают в просвет сосуда. Микрофотография. Увеличение в 810 раз.

в синусах, вокруг сосудов и капилляров. Гнойная инфильтрация в периоде наибольшего развития изменений в бубонах наблюдалась только некоторыми авторами (Д. П. Кишенский и соавторы, Albrecht и Ghon, Durck). В дальнейшем наступает следующая стадия — преобладают явления некроза и гнойного расплавления. Размеры бубона уменьшаются. При микроскопии обнаруживается обширная деструкция. Видны скопления детрита, эритроцитов, микробов, нейтрофилов, гнойных телец. Только местами не ясно различаются остатки погибших кровеносных сосудов и трабекул. Если наступает стадия заживления, разрастается грануляционная ткань, затем образуются коллагеновые волокна.

Все исследователи отмечали ранние и очень глубокие изменения в стенках кровеносных сосудов (Д. П. Кишенский с соавторами, В. Н. Лобанов, И. Ф. Пожарисский, Durck, Yamagiwa, Scheidegger и др.). Обнаруживаются обильные скопления микробов вокруг сосудов и капилляров. Микробы прорастают стенки капилляров и мелких вен, вследствие чего возникают следующие изменения: 1) некроз стенок сосудов, распространяющийся на некоторые или на все слои; 2) инфильтрация сосудистых стенок макрофагами, полиморфноядерными лейкоцитами, лимфоцитами; 3) серозное пропитывание; 4) пролиферация эндотелия (рис. 25).

Указанные признаки выявляются в разных комбинациях и с различной степенью их развития.

Лимфатические сосуды бывают изменены только в пределах бубонов и их ближайшего окружения. Albrecht и Ghon при точной препаровке макроскопически обнаруживали отдельные лимфатические сосуды в виде утолщенных тяжей. При микроскопии отмечаются инфильтрация сосудистых стенок полиморфноядерными лейкоцитами, скопление большого количества

чумных микробов и некроз эндотелиальных клеток. В просветах сосудов — микроорганизмы, нейтрофилы и эритроциты.

Из первичного бубона микробы распространяются лимфогенно и гематогенно. При лимфогенном заносе возникают первичные бубоны второго порядка. Изменения в них такого же характера, как и в первичных бубонах, но развиваются они значительно медленнее, некротические процессы менее распространены.

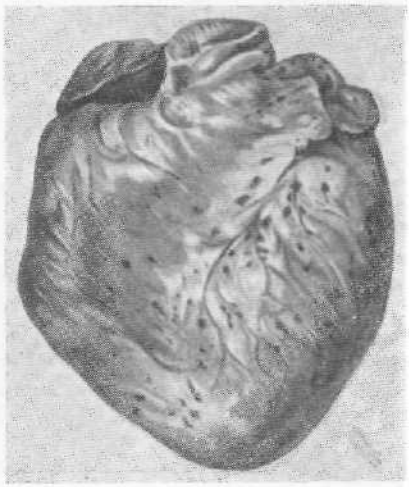


Рис. 26. Бубонная чума. Кровоизлияния в эпикарде (по Д. К. Заболотному, 1907).

Вторичные бубоны возникают гематогенно и могут образоваться в любом месте. Как правило, размеры их небольшие, нет периаденита; отмечаются полнокровие и гиперплазия.

Изменения со стороны сердца наблюдаются у всех умерших. В сердечной мышце всегда бывают дистрофические изменения, а иногда кровоизлияния. Очень часто определяются кровоизлияния в перикарде и под эндокардом (рис. 26).

Изменения в кровеносных сосудах за пределами бубонов обнаруживаются постоянно и могут иметь различную локализацию. В стенках крупных и средних сосудов бывают главным образом кровоизлияния (рис. 27). Мелкие внутриорганные сосуды могут быть изменены повсеместно; тяжесть и распространение процесса различные в разных участках исследуемых органов. Могут быть изменены и артерии, и вены, но вены в большей степени. Обычно степень повреждения тем больше, чем меньше просвет сосуда. Характер изменений тот же, что и в бубонах, но распространение их и степень развития меньше.

В стенке желудка и кишок обычно видны множественные кровоизлияния. Д. П. Кишенский и соавторы наблюдали мелкие язвы в слизистой желудка. Возможна гиперплазия лимфатического аппарата кишечной стенки. Встречаются изменения лимфатических узлов брыжейки по типу вторичных

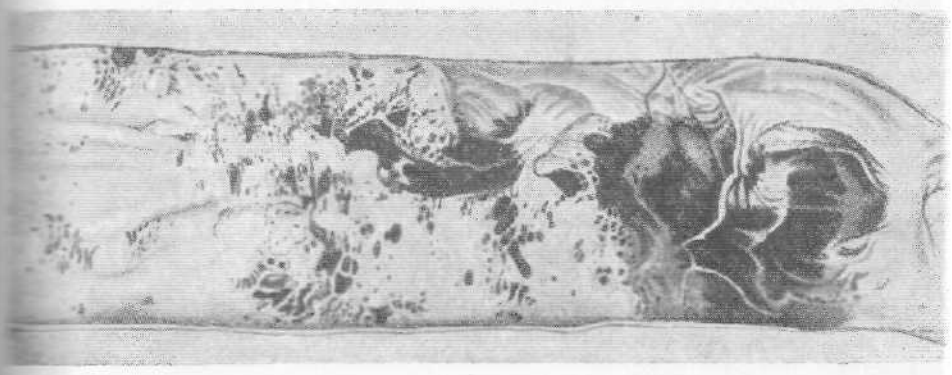


Рис. 27. Бубонная чума. Кровоизлияния в стенке вены (по Albrecht и Ghon, 1898).



Рис. 28. Бубонная чума. Некроз печеночных клеток, микробы Past. pestis. Увеличение в 810 раз.

бубонов. В печени отмечена жировая и зернистая дистрофия; в единичных случаях могут быть очаги некроза в 1—2 см (рис. 28) (В. К. Высокович, Д. К. Заболотный, Ч. И. Хенцинский, Albrecht и Ghon). В почках бывают кровоизлияния, зернистая дистрофия, иногда некроз канальцевого эпителия.

Изменения со стороны селезенки обнаруживаются во всех случаях заболевания бубонной формой чумы. Она всегда увеличена: по наблюдениям некоторых авторов — в 1½—2 раза, а по данным других — в 4—5 раз. В капсуле с различной частотой определяются кровоизлияния. Определение консистенции приводится различное. Ч. И. Хенцинский, В. К. Высокович и др. утверждают, что консистенция может быть и плотной, и дряблой. Д. П. Кишенский с соавторами, Albrecht и Ghon дряблость наблюдали только в случаях смешанной инфекции. Aoyama, а также В. Н. Лобанов во всех случаях обнаруживали типичную «септическую» селезенку с резко пониженной консистенцией и обильным соскобом. Иногда макроскопически определяются мелкие некрозы. Цвет селезенки красный, темно-красный, серо-красный.

При микроскопии отмечается резкое расширение венозных синусов. Они обильно заполнены эритроцитами и нейтрофилами, отслоившимися эндотелиальными клетками, в меньших количествах видны лимфоциты. Часто эти клетки находятся в состоянии некроза и некробиоза. В пульпе — эритроциты, нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты. Очень много микробов, которые часто располагаются внутриклеточно. Большинством исследователей отмечены многочисленные некрозы в пульпе. Фолликулы в некоторых случаях увеличены, в других — нормальные. Трабекулы утолщены и гомогенизированы, иногда с некрозами. Д. П. Кишенский и соавторы в некоторых случаях наблюдали набухание ретикулума.

В костном мозгу отмечаются полнокровие, скопление нейтрофилов, иногда небольшие некрозы. В надпочечниках в единичных случаях бывают кровоизлияния, некробиоз, скопления микробов. В половых и других эндокринных органах существенных изменений нет.

Вторичная чумная пневмония — наиболее опасное из осложнений бубонной чумы. Частота вторичной пневмонии клиницистами и патологоанатомами определялась в пределах $^1/_{20}$ — $^1/_3$ случаев. В. Н. Лобанов при вскрытии 11 умерших от бубонной чумы у всех обнаружил вторичную пневмонию. Патологоанатомически устанавливают бронхопневмонию в виде нескольких или множественных очагов (рис. 29). Пневмонические очаги величиной от просяного зерна или горошины до сливы. Бывают также пневмонии сливного характера (В. К. Высокович, Д. К. Заболотный, Д. П. Кишенский и соавторы, В. Н. Лобанов, И. И. Широкогоров, Durck, Pollitzer и др.). Цвет очагов красный, серо-желтый, серо-красный, серый. Обычно видны множественные кровоизлияния вблизи очагов и вдали от них. Поверхность разреза гладкая. Иногда возникают макроскопически видимые очаги некроза. Может быть фибринозный и фибринозно-геморрагический плеврит.

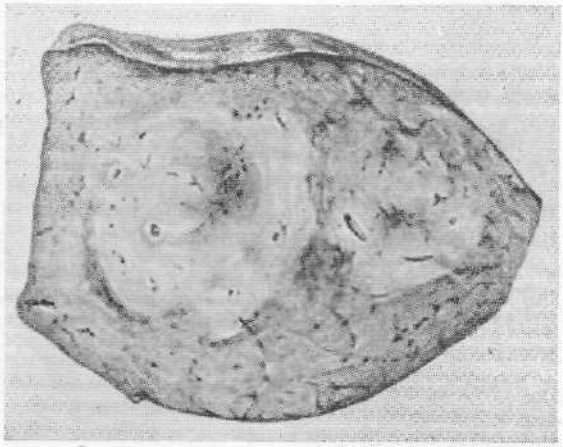


Рис. 29. Вторичная чумная пневмония (по Ч. И. Хенцинскому, 1912).

Первичная легочная чума

Патогенез. Заражение происходит аэрогенным путем. Источником инфекции являются люди, болеющие первичной или вторичной чумной пневмонией, которые при кашле и разговоре выделяют чумных микробов. По определению В. Н. Федорова и соавторов, «больной человек практически является единственным источником распространения заразного начала». Помимо аэрогенного пути заражения, могут быть и другие — занесение заразного начала на слизистые оболочки рта, носа и глаза, но они имеют второстепенное значение.

На основании изучения чумы у людей и опытов на животных большинство исследователей считает, что при аэрогенном заражении микробы через просветы бронхов проникают в альвеолы и вызывают первичную пневмонию (В. К. Высокович, С. И. Петин, Н. М. Колесников, Н. Н. Жуков-Вережников, 1940, 1945; В. Н. Лобанов, Wu Lien-teh, Pollitzer и др.). Г. С. Кулеша доказывал, что при вдыхании зараженного воздуха микробы осаждаются на стенках глотки, трахеи, бронхов, на миндалинах. Здесь образуются первичные очаги, из которых гематогенно возникает пневмония. Эта точка зрения не получила подтверждения.

В пневмонических очагах альвеолы заполняются экссудатом, в котором взвешены огромные количества микробов. Последние очень быстро разру-

шают стенки альвеол и проникают в просветы капилляров. Возникает бактериемия. Изменения сосудов и капилляров те же самые , что и в бубонах (описано выше), но все процессы совершаются намного быстрее, чем в лимфатических узлах. Генерализация процесса происходит гораздо быстрее, чем при бубонной форме чумы.

Тяжелые явления интоксикации, в том числе и расстройства кровообращения, развиваются не вследствие изменения в самих легких, которые могут быть и не очень распространенными. Основное значение имеют ранняя генерализация и отравление организма ядовитыми продуктами, которые образуются в многочисленных септических очагах.

Для решения вопроса о механизме развития первичной чумной пневмонии несомненный интерес представляет вопрос о времени появления пневмонических очагов и бактериемии.

Немногочисленные исследования, произведенные в этом направлении, показали, что бактериемия возникает довольно рано (С. Н. Предтеченский, Н. Н. Клодницкий, Wu Lien-teh). Однако у разных больных время ее возникновения все же неодинаково, а иногда бактериемия и совсем не обнаруживается (С. Н. Предтеченский). Начало образования пневмонических очагов у человека очень трудно определить. Эти очаги могут остаться нераспознанными или диагностируются значительно позднее их возникновения, поэтому определить взаимоотношение по времени между возникновением бактериемии и пневмонии у больных людей затруднительно.

Вопрос этот изучался экспериментально. Pollitzer, обобщая результаты нескольких экспериментальных исследований, считает доказанным, что бактериемия возникает после развития изменений в легких.

В. Н. Лобанов и соавторы (1959) экспериментально изучали первичную легочную чуму у морских свинок. В специально оборудованной камере производили аэрогенное заражение животных. Затем животных убивали и подробно исследовали микробиологически и патологоанатомически. Авторы утверждают, что патологические изменения, вызванные ингаляционным заражением, возникают одновременно как в легких, так и в верхних дыхательных путях.

В легких наблюдается первичная чумная пневмония. В слизистой оболочке носа, трахеи и крупных бронхов возникают мелкие воспалительные очаги, а в регионарных лимфатических узлах — лимфадениты. Но все внелегочные изменения развиваются много медленнее, чем пневмония. Пневмонические очаги возникают раньше, чем бактериемия.

Патологическая анатомия. При вскрытиях обнаруживают пневмонии различного распространения: очаговую, сливную, долевую. Наиболее часто наблюдаются первые два типа (В. К. Высокович, Д. К. Заболотный, П. В. Захаров, В. Н. Лобанов, С. И. Петин, Albrecht и Ghon, Pollitzer и др.). Число пневмонических очагов бывает различным — от одного — двух до нескольких (рис. 30).

Размеры очагов колеблются от микроскопических до очень крупных. Чаще встречаются очаги, равные по размерам горошине, лесному ореху, куриному яйцу; цвет их красный, серо-красный, серый. На разрезе пневмонические фокусы несколько выдаются и выглядят гладкими. Уплотнение имеется, но не достигает той степени, какая наблюдается при крупозной пневмонии, вследствие отсутствия в экссудате фибрина. Видны множественные кровоизлияния. Может быть плеврит.

Гистологические исследования легких у людей, погибших от легочной чумы, и у подопытных животных позволили представить развитие пневмонии в разные периоды болезни.

В первой стадии межальвеолярные перегородки резко утолщены вследствие полнокровия. Просветы альвеол заполнены экссудатом, который состоит преимущественно из серозной жидкости. Фибрин в составе экссудата не обнаруживается. Местами отмечается значительная примесь эритроцитов, в некоторых альвеолах их очень много. Имеется обильное количество микробов в альвеолах, вокруг сосудов и капилляров (рис. 31).

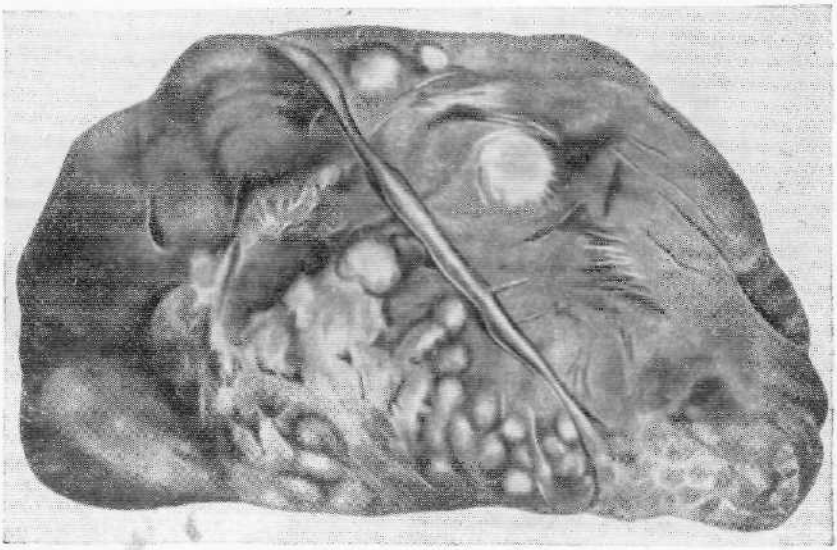


Рис. 30. Первичная чумная пневмония (по Wu Lien-teh, 1934).

Во второй стадии альвеолы заполнены преимущественно нейтрофилами. Капилляры в межальвеолярных перегородках утолщены и гомогенны, нередко разорваны. Отмечаются полнокровие, стазы и кровоизлияния. Волокнистое строение сосудов интерстиция неотчетливо, стенки их выглядят гомогенными. Эндотелиальные клетки подвергаются дистрофическим изменениям, часть их гибнет. В некоторых участках сосудов возникают некрозы с полным разрушением сосудистой стенки. Скопляются огромные количества микробов.

В третьей стадии преобладают изменения некротического характера. Быстро нарастающий процесс омертвения распространяется на стенки альвеол, капилляры, сосуды. Возникают многочисленные кровоизлияния. Смерть наступает до образования макроскопически видимых некротических очагов.

В трахее и бронхах имеются острое катаральное воспаление и микроскопические очаги некроза с обильными скоплениями микробов. В перибронхиальных и перитрахеальных лимфатических узлах наблюдаются пролиферация и скопления экссудата, содержащего эритроциты и нейтрофилы, мелкие очаги некроза, обильные микробные скопления. Явления периаденита умеренно выражены. В миокарде обычно отмечается жировая и зернистая дистрофия. Некоторые авторы находили микроскопические очаги некроза (Wu Lien-teh и Woodhead, Childe). В листках перикарда часто встречаются кровоизлияния; в печени и почках — дистрофические изменения, кровоизлияния. Иногда в печени бывают макроскопически видимые очаги

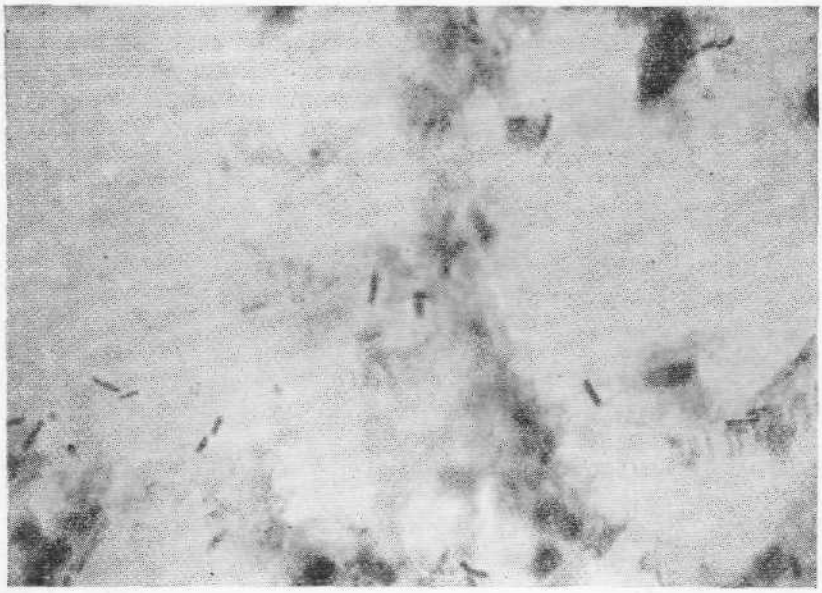


Рис. 31. Первичная чумная пневмония. Микробы в капиллярах и в просветах альвеол. Микрофотография. Увеличение в 810 раз

некроза. Селезенка обычно увеличена, дряблая, с кровоизлияниями. Изм нения в общем сходны с таковыми при бубонной чуме. Иногда орган ма роскопически выглядит неизмененным (Г. С. Кулеша). При микроскоп видно расширение венозных синусов и скопление в них большого количес ва клеток, подвергающихся некрозу. В пульпе — эритроциты, лимфоци нейтрофилы. Многие клетки в состоянии некроза и некробиоза. В фолли лах часто наблюдаются некрозы, распространяющиеся от периферии центру; в трабекулах и капсулах — разбухание волокон и отек. В коже не ко обнаруживаются множественные кровоизлияния и цианоз; в слизист оболочке и серозном покрове желудка и кишок — кровоизлияния. В е ничных случаях описаны эрозии и язвы. В костном мозгу отмечались кро излияния и скопления микробов (Г. С. Кулеша, И. И. Широкогоров).

Первично септическая чума

Заболевание характеризуется клиническими и анатомическими призн ками, свойственными сепсису, который возникает без видимых ворот инф ции. Типичные проявления чумы в виде пневмонии или бубонов отсутст ют. Во время вспышек и эпидемий первичная септическая чума наблюдал с различной частотой (от 1 до 10% среди других форм).

При вскрытии могут быть обнаружены изменения, присущие септи мии, без каких-либо особых отличительных признаков, свойственных чу Наиболее типичны множественные мелкие и крупные кровоизлияния, ге лиз, имбибиция гемоглобином эндокарда, сосудов.

Селезенка может быть увеличена умеренно — в 1½—2 раза, полнокр ная, с умеренным соскобом, но может быть и типичной «септической с резким увеличением (в 4—6 раз), очень дряблая, с обильным соскобом.

разрезе пульпа сильно выбухает, имеет темно-красный или серовато-красный цвет. Все лимфатические узлы в той или иной степени увеличены. Во внутренних органах — дистрофические изменения. Возможна гемолитическая желтуха. Вследствие очень быстрого течения болезни изменений, свойственных септикопиемии, обычно не бывает.

Относительно патогенеза первичной септической чумы высказывались разные точки зрения. Допускается, что микробы легко преодолевают все барьеры на пути к крови без возникновения заметных реакций (Г. П. Руднев, И. И. Широкогоров, Pollitzer и др.).

Высказывался взгляд, что первичного чумного сепсиса не бывает, а имеются скрытые мелкие бубоны или нераспознанная первичная пневмония (Albrecht и Ghon, Simond и др.). *И то и другое нужно считать вероятным.* Особенно важным является вопрос о взаимоотношениях между первично легочной и первично септической формой чумы. Следует заметить, что разграничение этих форм не всегда возможно. Сепсис при чуме может сопровождаться образованием пневмонических очагов, а пневмония может быстро завершаться переходом в сепсис. Ряд соображений по этому вопросу высказан в работах о чуме (Г. С. Кулеша, Pollitzer, В. Н. Лобанов, Г. П. Руднев).

Кожная форма чумы

Характерным признаком являются первичные изменения на месте проникновения микробов через кожные покровы. Другие симптомы болезни, течение и исходы такие же, как при бубонной чуме. Поэтому Г. П. Руднев (1938) данную форму болезни называет кожно-бубонной. Частота кожной формы чумы различна. В общем она, по данным Г. П. Руднева, составляет 5—10% среди общего числа заболеваний, но при некоторых вспышках возрастает до 80%.

Первичные изменения кожи представляют собой некрозы, язвы, карбункулы, пустулы и др. Наибольшее значение имеет чумной карбункул (К. Г. Доризо и М. И. Исакович, Д. К. Заболотный, Г. П. Руднев, Kitazato).

В начальных стадиях развития карбункула появляется инфильтрат, довольно отчетливо обозначенный и подвижный. В дальнейшем вокруг инфильтрата возникает обширный отек. Карбункул становится плотным, напряженным, неподвижным. В коже над ним иногда образуются пузыри. На разрезе отмечается обильное пропитывание тканей кровянистой жидкостью. Позднее центральная часть карбункула подвергается некрозу.

При гистологическом исследовании зрелого карбункула видно, что кожа и клетчатка пропитаны гнойным и серозным экссудатом, эритроцитами. Пучки соединительной ткани в состоянии некробиоза и некроза. Обнаруживается *очень много микробов. Изменения в кровеносных сосудах сходны с таковыми* в бубонах. На месте регионарных узлов обычно образуются бубоны, течение и исход которых такие же, как и при бубонной чуме. Отсутствие изменений в регионарных лимфатических узлах отмечается очень редко. Некоторые авторы наблюдали первичные лимфангиты, а по мнению других, этого не бывает. Изменения во внутренних органах вполне сходны с таковыми при бубонной чуме.

Первично кишечная форма чумы

В литературе встречаются единичные указания на возможность чумной инфекции у людей с изменениями первичного характера в кишечнике. Однако ни один из этих случаев не может быть признан бесспорно доказанным.

В летальных случаях отмечались геморрагии в стенках тонких и толстых кишок и в брыжейках. Брыжеечные узлы сильно увеличены, в них и в содержимом кишечника находились чумные палочки, которые были, однако, и в других органах.

Большинство исследователей считает вероятным, что при резко выраженных клинических симптомах и анатомических изменениях желудочно-кишечного тракта имеет место генерализованная чума с трудно обнаруживаемым первичным аффектом. По отношению к нему изменения в кишечной стенке являются вторичными (В. К. Высокович, И. Ф. Пожарискийй, Г. П. Руднев, В. М. Туманский и др.).

О вскрытии и захоронении трупов

Смерть от чумы наступает при наличии чумного сепсиса, поэтому трупы содержат очень много микробов, которые в теплое время вследствие посмертных изменений быстро погибают. В трупах, захороненных невскрытыми, в холодное время возбудители могут сохраняться долго — до нескольких месяцев. Вскрытие и захоронение могут производиться только врачами-чумологами при соблюдении особых правил.

По этому поводу имеются специальные инструкции: 1. Инструкция по вскрытию и патологоанатомическому исследованию подозрительных и заведомо пораженных чумой трупов. Утверждена Народным комиссариатом здравоохранения СССР 28/IX 1939 г. 2. Инструкция по перевозке, кремации и погребению трупов. Утверждена Народным комиссариатом здравоохранения СССР 28/IX 1938 г. 3. В. Н. Лобанов. Патологическая анатомия и патогенез чумы у человека. Приложения. Медгиз, 1956. 4. Инструкции по патологоанатомической работе в противочумных учреждениях. Под общей редакцией проф. В. Н. Лобанова. Саратов, 1963.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ЧУМЫ У ГРЫЗУНОВ

Восприимчивость и чувствительность грызунов к возбудителю чумы очень различны и находятся в зависимости от многочисленных условий физиологического и экологического характера (см. раздел «Эпизоотология»).

Проникновение микробов в организм животного может иметь разные последствия, обусловленные факторами специфической и неспецифической резистентности. Известны острые и хронические формы заболевания, скрытая инфекция у зимоспящих, носительство, а также невосприимчивость у отдельных грызунов, принадлежащих к видам, восприимчивым к чуме.

По характеру развития чумной инфекции грызуны могут быть разделены на три группы: I. Высоковосприимчивые и высокочувствительные, болеющие только остро (песчанки гребенщиковые, тушканчики и некоторые другие). II. Относительно резистентные к чуме грызуны, болеющие остро и хронически (песчанки большие, полуденные и краснохвостые, крысы). III. Зимоспящие с отчетливо выраженными сезонными колебаниями чувствительности. В период бодрствования болеют преимущественно остро, но могут болеть и хронически. В период спячки переживают своеобразный скрытый инфекционный процесс.

Классификация, охватывающая все формы чумной инфекции у грызунов, до сих пор не была выработана. Предлагаем в качестве временной разработанную нами классификацию, которая в последующем, видимо, подвергнется изменениям.

Наиболее типичные формы чумной инфекции у грызунов: 1) бубонная и кожно-бубонная, 2) первично септическая, 3) хрониосепсис, 4) висцеральная локализованная, 5) скрытая инфекция в спячке. Первично кишечная и первично легочная формы чумы в природе с достоверностью не установлены. Морфологические изменения и течение инфекции описываются ниже для каждой из указанных форм.

Бубонная форма чумы наиболее распространенная среди грызунов. В зависимости от степени восприимчивости и чувствительности животных течение и исход бывают различными. Процесс может стать генерализованным и закончиться гибелью грызуна при явлениях вторичного чумного сепсиса. При достаточно высокой резистентности животного генерализация не происходит, бубон претерпевает обратное развитие и замещается рубцовой соединительной тканью. Это — исход в выздоровление. При спонтанных заболеваниях и в эксперименте возможен переход процесса в хронический. Бубон заживает или превращается

в длительно протекающий абсцесс, а во внутренних органах возникают вторичные очаги в виде некрозов и абсцессов с явлениями замещения или осумкования [Английская комиссия (Report on Plague Investigation in India, 1906, VI; 1910, X; 1912; Ledingham, 1907; С. М. Никаноров, А. А. Чурилина; Dieudonne, Otto, Я. Е. Браул)]. Процесс может протекать неопределенно долго. В очагах с хроническими изменениями могут сохраняться жизнеспособные микробы (Английская комиссия, 1910; С. М. Никаноров).

Кожно-бубонная форма чумы отличается от предыдущей наличием первичного аффекта на месте проникания возбудителей. Частота его образования у естественно болеющих грызунов точно не установлена, так как обнаружение его в шерстном покрове животного не всегда возможно. Это зависит также от степени развития изменений на месте заражения и от их давности.

Из патологоанатомических и гистологических изменений наиболее характерным является бубон, состоящий из воспалительно измененных лимфатических узлов и окружающей клетчатки. Размер бубона — с крупную горошину и фасоль, иногда больше. В раннем периоде наблюдается серозно-геморрагическое воспаление с некрозами или гнойное воспаление с расплавлением отдельных участков или всего бубона. При выздоровлении — развитие грануляционной ткани и позднее рубцевание. На месте проникания микробов могут быть гнойные и негнойные инфильтраты, отек, кровоизлияния, абсцессы, язвы, рубцы. Во внутренних органах отмечаются дистрофические изменения и кровоизлияния.

При генерализации процесса возникают множественные и разнообразные изменения, свойственные сепсису. Наиболее характерны некрозы и абсцессы во внутренних органах размером от микроскопических до очень крупных. Возникают они преимущественно в печени и селезенке. Много кровоизлияний в коже и клетчатке, в серозных покровах, слизистых оболочках и паренхиматозных органах. Наблюдаются вторичные пневмонии с образованием микроскопических, субмилиарных и милиарных очагов. Реже бывают пневмонии сливного характера. Селезенка всегда увеличена, часто очень дряблая, с большим соскобом.

Первично септическая чума у грызунов наблюдается довольно часто, но реже, чем бубонная. Бывает она главным образом у видов животных с особо высокой восприимчивостью к чуме, а также у относительно устойчивых грызунов при временном понижении резистентности по той или иной причине. Течение процесса быстрое, исход летальный.

Патологические изменения иногда бывают очень скудными, что свойственно особо быстрому и злокачественному течению. Отмечаются только множественные кровоизлияния и увеличение селезенки. Такие животные обычно погибают в течение 2—3 суток (при экспериментах), а микробиологические исследования обнаруживают обилие микробов во внутренних органах и в крови.

При относительно большей продолжительности заболевания возникают более отчетливо выраженные изменения, которые указаны выше при описании бубонной чумы с переходом в сепсис. Наиболее важными признаками являются некрозы и абсцессы, множественное увеличение лимфатических узлов, а также резко выраженные изменения в селезенке.

Хронисепсис наблюдается у грызунов, которые могут болеть чумой как остро, так и хронически. Для таких зверьков характерно сочетание старых изменений с явлениями рубцевания и проявлений септицемии. Рубцы или осумкованные абсцессы наиболее часто бывают на месте бубона, но могут возникать и во внутренних органах. Наряду с этим могут быть заживающие некрозы и абсцессы с различной степенью зрелости окружающей грануляционной ткани. Указанная форма болезни наблюдалась в природе и в экспериментальных условиях. Опытами доказано, что она может продолжаться в течение месяцев, года и более. Процесс не имеет цикличности. Обострения происходят через очень различные промежутки времени и характеризуются образованием новых септических очагов. Затем наступает ремиссия. Часть таких животных погибает в поздние сроки, некоторые становятся клинически здоровыми, иногда наблюдается кахексия (А. А. Левина, Е. И. Аверьянова и В. И. Жабин).

Висцеральная локализованная форма чумы. Английская комиссия (Report on Plague Investigation in India, 1907, VII) предложила хронически протекающую чумную инфекцию у крыс разделить на типы периферический и висцеральный. При первом имеются хронические изменения, возникающие в исходе бубонной чумы; при втором все изменения развиваются во внутренних органах. Наблюдаются изолированные очаги хронически протекающей инфекции в виде рубцов различной степени зрелости, инкапсулированных абсцессов и некрозов, чаще всего в печени, селезенке или в брыжеечных и забрюшинных лимфатических узлах. Иногда бывают только спайки между органами брюшной полости. Но посевами или биопробами подтверждается чума.

Такая форма болезни может быть только у относительно устойчивых животных. Наблюдалась она в природных условиях и экспериментально у полуденных и больших песчанок (В. Н. Лобанов и В. Н. Федоров; А. А. Левина, Е. И. Аверьянова и В. И. Жабин). Проникший в организм возбудитель вызывает образование единичных локализованных очагов. Микробы остаются длительное время жизнеспособными, но генерализации инфекционного процесса не происходит.

Скрытая инфекция в спячке. Для зимоспящих грызунов характерна отчетливо выраженная зависимость инфекционной чувствительности к чуме от сезона. В период бодрствования отмечается преобладание острых форм, главным образом бубонной и первично септической. По мере приближения к спячке и в период залегания происходит нарастание числа грызунов, болеющих хронически, без бактериемии, с преобладанием местных изменений (Н. А. Гайский, С. М. Никаноров, И. С. Тинкер, Wu Lien-teh).

Наиболее типичными признаками для чумы в этот сезон являются длительно протекающие, нагнаивающиеся и гнойно расплавленные периферические бубоны. Отмечаются подкожные кровоизлияния, множественное или общее увеличение лимфатических узлов и селезенки, дистрофические изменения в паренхиматозных органах. Могут быть узелки в печени и селезенке.

При микроскопическом исследовании узелков в случаях спонтанной хронической чумы у сусликов Я. Е. Браул установил, что это бывают мелкие очаги скопления микробов, вокруг которых происходит гнойная инфильтрация. Позднее образуются более крупные *узелки, состоящие из грануляционной ткани. В ней видны круглые клетки, полинуклеары* и фибробласты.

Чума у грызунов во время спячки изучалась экспериментально (А. А. Чурилина, Д. К. Заболотный, Н. А. Гайский, С. М. Никаноров, Wu Lien-teh). Установлено, что инфекционный процесс приобретает своеобразный латентный характер и очень медленное течение. Возбудители сохраняются главным образом на месте заражения и в регионарных лимфатических узлах. Более редко они проникают во внутренние органы. Изменения могут быть различными, но в общем они выражены намного меньше, чем в период бодрствования.

На месте заражения могут быть инфильтраты, язвы. В регионарных узлах имеется воспалительная реакция, но она менее выражена, чем в типичных бубонах. Отмечается увеличение отдаленных лимфатических узлов. Иногда первичные бубоны нагнаиваются. В части случаев происходит образование узелков в селезенке и печени. *При наличии указанных* изменений инфекция сохраняется до просыпания. Тогда процесс становится острым и генерализованным. (О патологоанатомическом исследовании грызунов, диагностике, сборе *и хранении материала см. Инструкцию по патологоанатомической работе в противочумных* учреждениях. Под общей редакцией проф. В. Н. Лобанова. Саратов, 1963.)

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ЧУМЫ У ВЕРБЛЮДОВ

При наличии интенсивных чумных эпизоотий среди диких грызунов могут возникать спорадические случаи чумы у верблюдов с тяжелым течением и смертельным исходом. В эпидемиологическом отношении такие случаи бывают особенно опасными (см. раздел «Эпидемиология»).

В природных условиях у верблюдов существуют две формы чумы: бубонная и первично септическая. Возможность первично легочной формы болезни нельзя полностью отрицать, но и признать ее пока нельзя вследствие отсутствия вполне убедительных доказательств. Бубонная форма чумы у естественно болеющих верблюдов, видимо, протекает легко, не дает смертельных исходов и потому до сих пор не была описана. Она выучена только в экспериментальных условиях (С. М. Никаноров, 1922; В. Н. Лобанов, 1959, 1960, 1963).

При заражении через кожу шприцем или укусами эктопаразитов на месте проникания микробов возникают абсцессы и язвы, которые затем замещаются рубцовой тканью или инкапсулируются. Мелкие абсцессы и язвы заживают с образованием малозаметных рубцов, которые при вскрытии не обнаруживаются.

Изменения в подкожных лимфатических узлах наблюдаются постоянно. Измененными оказываются как регионарные узлы, так и узлы, в различной степени отдаленные от места заражения. Давность и степень изменений в регионарных лимфатических узлах в большинстве случаев бывают бóльшими, чем в отдаленных. Но в отдельных случаях в отдаленных лимфатических узлах в момент смерти животных обнаруживаются более интенсивные изменения.

В типично протекающих бубонах при гистологических исследованиях находят изменения, сходные с таковыми у людей: некрозы, кровоизлияния,

гнойная инфильтрация и гнойное расплавление, а в терминальных стадиях — заживление с образованием грануляционной ткани и рубцеванием.

Помимо описанной типичной формы изменений в лимфатических узлах, у верблюдов бывают и другие, которые характеризуются меньшей тяжестью и могут принимать характер острого негнойного лимфаденита или острого гнойного лимфаденита, но без некрозов и гнойного расплавления. Такие изменения подвергаются обратному развитию или заканчиваются рубцеванием. Во внутренних органах у некоторых верблюдов обнаруживаются дистрофические изменения и кровоизлияния; последние часто бывают также в слизистых оболочках и серозных покровах.

Особо важное эпидемиологическое значение имеет чумной сепсис у верблюдов. Эта форма обычно наблюдается у спонтанно болеющих животных (Н. Н. Клодницкий, 1911, 1914; Э. Э. Кениг) и может быть воспроизведена экспериментально при внутривенном заражении.

При чуме у верблюдов, как и у людей, точное разграничение первично легочной и первично септической чумы очень затруднительно. В старых работах нет достоверных описаний первичной чумной пневмонии у верблюдов. Э. Э. Кениг описал у 6 спонтанно болевших животных чумной сепсис со вторичными мелкими очагами пневмонии. Можно предполагать, что в природе чумная пневмония не бывает первичной, а возникает вторично при сепсисе.

Об изменениях при спонтанном чумном сепсисе сообщил Э. Э. Кениг, а В. Н. Лобанов дал описание патологической анатомии экспериментального чумного сепсиса у верблюдов при внутривенном заражении. Обнаруживаются множественные кровоизлияния в серозных покровах, в слизистых оболочках, в мышцах, клетчатке и в паренхиматозных органах, инфекционное опухание селезенки, множественные поражения лимфатических узлов, главным образом в виде острого негнойного лимфаденита. В части случаев отмечается пневмония и в большинстве — отек легких. Почти всегда бывают некрозы или абсцессы в надпочечниках.

Методика вскрытия верблюдов приведена в работе В. Н. Лобанова (1963).

КЛИНИКА ЧУМЫ

Г. П. Руднев

Возбудитель чумы может проникать в организм человека через различные входные ворота, что влияет на клинические проявления чумы.

Наиболее часто местом проникновения возбудителя служит кожа, причем заражение может наступить и без видимых нарушений ее целости. Однако кожа только в 3—4% случаев дает реакцию на месте проникновения чумной палочки в виде так называемой кожной формы чумы. Для первичного поражения на коже характерно образование пустулы или карбункула, которые при чуме считаются очень заразными. Гораздо чаще чумная палочка, попав в кожу человека, быстро ее минует, не вызвав воспалительных изменений, и, проникая дальше, с током лимфы заносится в ближайший регионарный узел. В лимфатическом узле и в прилежащих тканях возбудитель чумы вызывает воспалительные изменения, весьма важные для клинической характеристики бубонной формы чумы, при которой наличие бубона является обязательным и кардинальным синдромом.

Патогенетически различают первичные и вторичные бубоны. Первые, возникая лимфогенно, всегда территориально связаны с местом входных ворот инфекции. Вторичные же бубоны бывают чаще множест-

венные, а главное, возникают гематогенно. Обычно это происходит в более поздние сроки, причем поражаются самые различные лимфатические узлы, как периферические, так и глубокие, без территориальной связи с входными воротами инфекции. Первичные бубоны в зависимости от этапов движения инфекции делят на бубоны первого, второго и т. д. порядка. Если, например, инфекция проникла через кожные покровы ноги и возник сначала бедренный, а затем паховый бубон, то бедренный бубон — это первичный бубон первого порядка, а паховый — также первичный бубон, но уже второго порядка. По величине бубоны сильно варьируют: чем резче выражен периаденит, тем обычно они крупнее.

Весьма часто к кожной форме чумы позже присоединяется регионарный бубон, что дает кожно-бубонную форму. Сочетание первичного аффекта с изменениями в регионарных лимфатических узлах обозначают как первичный комплекс (*В. Н. Лобанов*).

Для первичной септической формы чумы характерно проникание возбудителя в силу ряда условий (массивная доза инфекта, недостаточность защитных факторов организма, слабость лимфатического барьера и т. д.) через кожу или слизистые оболочки, даже прорыв через лимфатические узлы и поступление микробов чумы в общий ток крови, что быстро вызывает первичную генерализацию процесса. Отсутствие объективных проявлений на месте внедрения возбудителя со стороны кожи, слизистых и лимфатических узлов, лежащих по пути продвижения чумной палочки, является кардинальным признаком первичной септической формы. Быстрое нарастание числа чумных микробов в крови должно быть отнесено за счет поступления их из вторичных очагов в органах и тканях больного организма, а не за счет размножения их в самой крови, как полагали раньше. Больной септической формой чумы выделяет возбудителя с мочой, калом, мокротой, что делает таких больных эпидемиологически очень опасными.

Вторичная септическая форма может быть при любом клиническом варианте чумы, что развивается обычно незадолго до наступления смерти. По современным взглядам, так называемая кишечная форма чумы представляет собой вторичное проявление септицемии и не может рассматриваться как самостоятельная первичная форма.

Легочную чуму разделяют на первичную и вторичную формы. Легочные формы чумы эпидемиологически самые опасные. Вторичная пневмония возникает гематогенно как осложнение какой-либо другой формы (например, бубонной), что резко повышает заразительность больного, как только он начинает выделять палочки чумы в окружающую среду. При кашлевых толчках, столь характерных для легочной чумы, происходит разбрызгивание мельчайших капелек слюны и мокроты, обильно содержащих чумные палочки. Эти капельки, держащиеся в воздухе очень долго (иногда часами), вследствие своей небольшой величины создают близ такого больного своеобразную инфекционную взвесь, как бы «чумную завесу». *Разбрызгивание заразных капелек может происходить не только при* кашле, но и при разговоре, стонах больного и т. д.

Заразные капельки, выброшенные при кашле в воздух, оседают на окружающих больного предметах, что угрожает заражением и при контакте с этими предметами. Окружающая среда еще более загрязняется мокротой, иногда очень обильно выделяемой больными чумой и содержащей часто огромное количество весьма вирулентного возбудителя. Такие больные наиболее опасны; они как бы превращаются в своеобразные «фонтаны чумной заразы». Без принятия надлежащих предохранительных мер при соприкосновении с такими больными можно легко заразиться. Брызги мо-

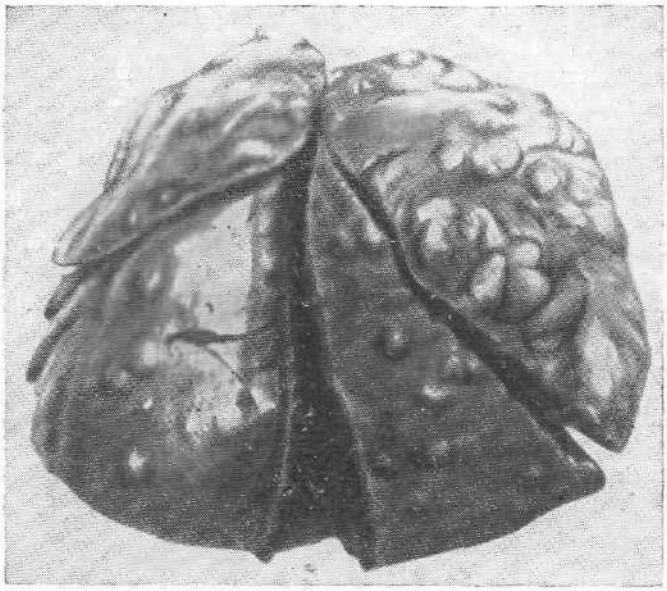


Рис. 32 Чумная пневмония.

гут осесть и на конъюнктиву глаза, могут быть втянуты внутрь при вдохе вместе с воздухом и либо задерживаются на слизистых носа, либо заносятся еще глубже и оседают на слизистых оболочках различных отделов дыхательных путей. Чем глубже вдох, тем в большем количестве и глубже может быть втянута заразная взвесь. Подобными путями и возникает у человека первичная легочная чума. При контакте с такими больными у соприкасающихся лиц обычно развивается тоже легочная чума. Таким образом, основным способом заражения легочной формой чумы должен быть признан воздушно-капельный или аспирационный (капельная инфекция).

При первичной легочной чуме поражение может располагаться как в одной, так и в нескольких долях легких, причем часто вовлекается в процесс плевра (рис. 32). При чумной пневмонии воспалительный процесс, который развивается в легком, сначала серозно-геморрагического характера, а впоследствии некротического. Пораженные альвеолы содержат экссудат с эритроцитами, лейкоцитами и огромным количеством чумных палочек («эмульсия из микробов»). Вовлечение в процесс стромы легкого имеет большое значение.

Тяжело протекающие формы чумы зависят от сильной интоксикации, которая может наступить лишь при усиленном распаде чумных палочек, так как, по мнению большинства авторов, чумной токсин имеет характер эндотоксина. Однако при чуме одновременно происходит быстрое размножение микробов, что и определяет в конечном итоге в тяжелых случаях комплекс условий, приводящих к смертельному исходу.

Классификация клинических форм

В настоящее время различают ряд клинических форм чумы у человека. Рассматривая существующую топическую классификацию клинических форм

чумы с эпидемиологической точки зрения, мы предложили еще в 1936 г. следующую классификацию (Г. П. Руднев).

А. Преимущественно локальные формы (обычно периферические с относительно скудной внешней диссеминацией): 1) кожная; 2) бубонная; 3) кожно-бубонная.

Б. Внутренне-диссеминированные или генерализованные формы: 1) первично септическая; 2) вторично септическая.

В. Внешне диссеминирующие формы (центральные, чаще с обильной внешней диссеминацией): 1) первично легочная; 2) вторично легочная; 3) кишечная.

Эта классификация получила признание и распространение.

Клинические формы чумы здесь расположены в порядке нарастания угрожающего эпидемиологического значения. Исключение представляет лишь кишечная форма, встречающаяся очень редко. Однако любой клинический вариант чумы требует неослабного внимания и полного проведения комплекса необходимых мер, тем более что практически возможен переход заболевания из менее опасной формы в более грозную. Наиболее частыми являются бубонная и легочная формы, реже встречаются септическая и кожная.

Течение, симптомы, осложнения

Инкубация: чаще до 3 суток, реже до 6 дней, крайне редко она затягивается до 8—10 суток. У лиц, получивших профилактические прививки, а также у находившихся в контакте с больными чумой лиц, которым была введена профилактически противочумная сыворотка, инкубация может удлиняться. Приводятся случаи внутрилабораторного и секционного заражения, когда инкубационный период длился всего несколько часов. В разгар эпидемии случаи первичной легочной и септической чумы нередко отличаются сокращенным инкубационным сроком (1—2 дня). Вопрос о продолжительности инкубации весьма важен для определения срока обязательной изоляции лиц, находившихся в соприкосновении с больными чумой людьми, животными или зараженными предметами.

Как правило, заболевание человека чумой начинается внезапно, независимо от клинической формы. Типична картина очень сильной интоксикации всего организма.

При сильном ознобе, иногда многократном, температура у заболевшего чумой человека быстро и круто поднимается (до 38—39° и выше). Отмечаются сильная головная боль, чувство резкой разбитости, мышечные боли, иногда рвота. Температура продолжает оставаться на высоких цифрах, а у более тяжелых больных поднимается еще выше. Головная боль и чувство разбитости нарастают, жар сочетается с гиперемией лица и особенно конъюнктив. Язык покрывается характерным белым налетом («натертый мелом») и припухает, что вместе с сухостью во рту делает речь невнятной. В более тяжелых случаях развивается бред галлюцинаторного характера. В бреду больные особенно беспокойны, часто соскакивают с постели, стремясь куда-то убежать. Шатающаяся походка, гиперемия лица и конъюнктив, а также невнятная речь напоминают поведение опьяневших. В дальнейшем, в особо тяжелых случаях, отмечается цианотичность, заострение черт лица, порой появление на нем страдальческого выражения, иногда ужаса. Клиницистами прошлого века такое лицо у больных, не поддающееся точному описанию, определялось как facies pestica.

Со стороны сердечно-сосудистой системы имеются явные и резкие нарушения пульса, его наполнения, ритма, частоты (до 120—160 и более уда-

ров в минуту), глухие тоны и значительное снижение артериального давления. Пульс при чуме является точным и чутким показателем тяжести болезненного процесса. У тяжелобольных он может быть охарактеризован как pulsus frequens, нередко dicrotus, иногда filiformis. Больные чумой погибают при нарастающей слабости сердца.

На фоне описанной общей картины, в зависимости от развития той или иной клинической формы чумы, появляются еще и другие признаки. При кожной форме, наблюдающейся сравнительно редко и, как правило, переходящей в кожно-бубонную, изменения со стороны кожи протекают в следующем порядке: пятно, папула, везикула, пустула, язва. Однако наличие всех этих этапов не обязательно. Практически врач обычно наблюдает больных либо уже с пустулой, либо с язвой. Пустула, окруженная зоной красноты, с багровым оттенком ближе к центру, наполнена темно-кровавым, иногда черноватым содержимым. Зона красноты явно выступает над уровнем прилежащей здоровой кожи (багровый вал), от которой она нерезко отграничена. Такой чумной карбункул отличается значительной болезненностью, резко усиливающейся при надавливании, что важно для диагностики. Когда пустула лопается, образуется язва с желтоватым инфильтрированным твердым дном, покрывающаяся затем темным струпом, что в совокупности сильно напоминает изменения при кожной форме сибирской язвы (pestis anthracicus). Чумные язвы на коже отличаются большой длительностью течения, заживают медленно, образуя рубцы.

Однако при любой форме чумы могут наблюдаться довольно многообразные проявления на кожных покровах: геморрагические высыпания, пустулезные сыпи, буллезные образования и т. д. Могут также появляться вторичные чумные карбункулы и пустулы гематогенного происхождения.

Бубонная форма чумы. При бубонной форме чумы кардинальным симптомом является бубон. Для раннего клинического обнаружения его надо производить тщательное объективное исследование больных (при полном соблюдении необходимых предосторожностей). Ранними признаками являются следующие: в том месте, где должен развиться бубон, больной ощущает сильнейшую боль, которая затрудняет движения рукой, ногой и т. д.; позже он может принимать вследствие болей неестественные, вынужденные позы (согнутая нога, оттопыренная рука, согнутая шея и т. д.).

Первичные бубоны первого порядка появляются обычно в самые первые дни болезни. Срок появления для вторичных бубонов (вообще необязательных в каждом случае бубонной чумы) не является определенным. Лимфангитов при развитии чумной инфекции у человека обычно не бывает.

Частота поражения тех или иных лимфатических узлов неодинакова. Она прямо пропорциональна величине той площади, с которой собирает лимфу данный узел: чем больше эта площадь, тем выше частота поражения, и наоборот. Однако здесь должен быть дополнительно учтен еще ряд обстоятельств (профессиональные, бытовые особенности и т. д.). Практически наиболее часты бубоны нижних конечностей. По данным индийских авторов, свыше 55% всех больных чумой имели именно такую бубонную форму чумы. По частоте затем идут последовательно: подмышечные (15—20), шейные (5%), околоушные и т. д. В прогностическом отношении бубоны распределяются в порядке, обратном указанной их частоте: наиболее тяжелые — шейные, затем подмышечные, паховые и др.

Эпидемиологически особенно опасны подмышечные бубоны как дающие максимальное число осложнений вторичной легочной чумой. Кожа над бубонами в первый период не изменена; затем по мере увеличения бубона она краснеет, натягивается, иногда несколько блестит, лоснится. Сам бубон в

первые дни заболевания может прощупываться в виде отдельного небольшого уплотнения, привлекающего внимание больного своей резкой болезненностью. В дальнейшем лимфатический узел уже ясно вырисовывается, выбухает, иногда с явлениями некоторой отечности окружающей клетчатки, с гиперемией кожи над ним; к ней примешивается цианотичный оттенок главным образом в центре. Болезненность в это время может даже несколько уменьшиться.

В процесс обычно вовлекаются вся группа лимфатических узлов и окружающие ткани (периаденит). Узлы спаиваются в единый конгломерат, лишь изредка сохраняющий характер бугристой дольчатости. Уплотнение сначала как бы хрящевой консистенции позже становится тестоватым, а затем в бубоне появляется в участке флюктуация. Так как периаденит при чумном бубоне является обязательным, то отсутствие четких контуров бубона должно рассматриваться как весьма важный и характерный диагностический признак. Наличие же периаденита обусловливает и тесную спаянность бубона с прилегающими тканями и обычно с кожей. В дальнейшем могут наступить: 1) полное рассасывание бубона ; 2) гноевидное размягчение; 3) нередко затвердение стойкое, длительное или так называемый склероз.

Кроме того, нагноившийся бубон может вскрыться и дать изъязвление с плохо заживающей фистулой. Эти варианты исхода чумных бубонов являются весьма непостоянными в смысле срока их наступления у больных. Непостоянным и изменчивым представляется и ход обратного развития бубона. Здесь обычно наблюдается нерегулярная смена периодов улучшения и ухудшения. Бубоны, характеризующиеся склеротическими изменениями в лимфатическом узле, могут задерживаться неопределенно долго. Отметим попутно, что их наличие не должно рассматриваться как категорическое *противопоказание к выписке поправившегося больного. При самоизъязвлении* бубона возможно в последующем присоединение довольно обширных аденофлегмон. Наслоение вторичной инфекции происходит легко и наблюдается нередко, заживление же наступает медленно и с образованием рубцов. Могут встречаться больные с множественными чумными бубонами (например, двусторонними паховобедренными и т. д.).

Хотя типичной температурной кривой при бубонной форме чумы у человека нет, но все же в большинстве случаев в остром периоде бубонной чумы высота подъема и ход температуры служат показателями тяжести развивающейся болезни. Разгар клинических симптомов наблюдается при бубонной чуме примерно на 4—5-е сутки болезни. Еще Yersin указывал, что, начиная с 6—7-го дня, проявления болезни идут на убыль и прогноз улучшается. Однако такой ход болезни может меняться, главным образом в зависимости от осложнений. Наслоение осложнений может также резко менять и профиль температурной кривой.

Осложнения при бубонной форме чумы разнообразны и многочисленны. Из них в смысле эпидемиологической важности на первое место надо поставить осложнение специфического характера со стороны легких.

Вторичная легочная чума как осложнение встречается при бубонной форме чумы примерно в 5—10% случаев и резко ухудшает общую картину болезни. Объективно это выражается повышением температуры, острыми колющими болями в груди, появлением кашля с последующим выделением кровавой мокроты, обильно содержащей чумные палочки. Данные перкуссии и аускультации обычно характеризуют процесс как лобулярную, реже псевдолобарную пневмонию. При выздоровлении разрешение наступает медленно. Выделение мокроты может затягиваться, причем количество ее постепенно уменьшается; кровь перестает обнаруживаться

в ней обычно уже в первые дни после падения температуры. Присоединение чумной пневмонии переводит больного в наиболее опасную в эпидемиологическом смысле группу больных легочной формой чумы, поэтому каждый такой больной должен быть возможно ранее выявлен и отделен. Отсюда ясно, что всякий больной с бубонной формой чумы обязательно должен подвергаться всестороннему и детальному клиническому исследованию и особенно систематическому исследованию со стороны легких.

Развитие вторичной септической формы чумы у больного с бубонной формой тоже в значительной степени повышает его заразность и, следовательно, эпидемиологическую опасность. Встречающийся изредка вторичный чумной менингит, как правило, заканчивается смертельно. У ослабленного больного чумой возможны и многочисленные осложнения неспецифического характера (рожа, флегмона и др.).

Первичная легочная чума представляет собой наиболее опасную в эпидемиологическом отношении и очень тяжелую клиническую форму болезни. Wu Lien-teh и другие авторы различают две стадии этого заболевания: первую — до наступления кашля и, главное, до выделения мокроты и вторую — начинающуюся с появления мокроты. Однако далеко не всегда можно установить грань перехода, когда потенциальные распространители становятся действующим источником заразы. Возможны случаи, когда отделяемая мокрота не выплевывается, а проглатывается и т. д.

Г. П. Руднев различает три основных периода болезни: период начального лихорадочного возбуждения, период разгара болезни и сопорозный (терминальный) период (с прогрессирующей одышкой, синюхой, иногда комой). Эпидемиологически наиболее опасен второй период, характеризующийся максимальным выделением чумных палочек.

Клиническая картина, особенно в первые часы заболевания, может быть весьма различной. Обычно отмечается внезапное начало: озноб (иногда резкий, повторный), быстрое повышение температуры, весьма сильная головная боль, часто неоднократная рвота, позже — режущие боли в груди, сердцебиение, чрезмерное учащение пульса, сильная одышка, нередко бред, еще позже — прострация и, наконец, кома, кончающаяся смертью. Кашель может появиться как с самого начала, так и в более поздние периоды болезни. Количество мокроты чрезвычайно варьирует: от нескольких плевков до огромных количеств (целыми тазами); иногда же отделение мокроты не отмечается ни разу. Между этими двумя крайностями чумной пневмонии («обильно влажная» и «сухая») существует большое количество различных вариантов. Мокрота вначале пенистая, стекловидная, прозрачная, затем приобретает кровянистый вид. Позже она становится чисто кровавой. Обычно мокрота бывает жидкой консистенции, что является одним из диагностических признаков. При атипичных случаях мокрота может быть ржавой, как при крупозной пневмонии, или иметь вид, характерный для туберкулеза. При клиническом обследовании поражает типичная скудность выявляемых объективно данных, т. е. перкуторно и аускультативно, что диаметрально противоположно крайне тяжелому общему состоянию больного.

В разгар болезни характерным является следующий комплекс симптомов: общее угнетенное, а затем возбужденно-бредовое состояние, высокая температура, наличие в легких признаков пневмонии, частый кашель и обильное отделение кровавой мокроты, нечистые глухие тоны сердца, чрезмерная тахикардия, аритмия и нередко рвота с примесью крови. Под конец развивается сопорозное состояние, нарастает одышка, лицо больного становится синюшным, как лицо задыхающегося человека, изнуренного непосильной борьбой. Силы больного явно угасают, пульс учащается и ста-

новится нитевидным. Иные больные впадают в кому, иные гибнут во время неоднократных попыток встать и бежать. Эти попытки у чумных больных в бреду вообще весьма типичны. Болезнь тянется всего 3—4—5 дней, очень редко дольше и без лечения заканчивается смертью. У некоторых больных перед этим температура резко падает до нормы.

При так называемой к и ш е ч н о й ф о р м е чумы наблюдается обильный понос, иногда с большой примесью крови и слизи. При этом из фекальных масс можно высеять чумную культуру. Дефекация сопровождается болезненными тенезмами, возможны резкие боли в эпигастральной области, тошнота, многократная рвота. Почти всегда эти симптомы сопровождаются высокой температурой, потерей аппетита, общим сильным недомоганием и резкой слабостью. Подобные случаи обычно вскоре заканчиваются смертью.

Для п е р в и ч н о й с е п т и ч е с к о й ф о р м ы чумы характерны многочисленные кровоизлияния в коже и слизистых оболочках. Тяжелая картина чумной септицемии часто проявляется кровотечениями из почек, кишок и кровавой рвотой. Важно, что генерализация процесса возникает и развивается без предшествующих явлений местного порядка. Типичны быстрая генерализация процесса, диссеминация возбудителя в организме, исключительно массивная интоксикация, раннее появление и последующее обилие чумных палочек в кровеносном русле. При септической форме чумы, кроме отмеченных характерных множественных кровоизлияний, преобладают резкие явления общей интоксикации. Заболевание септической формой чумы обычно быстро ведет к смертельному исходу.

Дифференциальный диагноз

Необходимо, чтобы врач прежде всего имел в виду возможность встречи с этой инфекцией. Эта возможность чаще всего упускается в местах неэндемичных, отдаленных географически или пограничных с очагами чумы. Требуется также должное ознакомление врача с клиническими и эпидемиологическими особенностями чумы.

Особенно трудны для диагноза первые случаи чумы. В разгар эпидемии эта задача значительно облегчается наличием клинически сходных признаков с уже доказанными случаями, что привлекает внимание врача в первую очередь именно к чуме. Правильная постановка клинического диагноза при чуме, как и при других заболеваниях, начинается еще при собирании анамнеза. Надо подчеркнуть колоссальную важность не только клинического, но и эпидемиологического анамнеза. Чем тяжелее случай или чем к более грозной в эпидемиологическом отношении клинической форме чумы он может быть отнесен, тем более необходимо соблюдение этого правила.

Имеют значение профессиональные и бытовые факторы (например, охота на тарбаганов, различный контакт с грызунами, потребление верблюжьего мяса и т. п.). Важно выяснить, не было ли подобных данному заболеванию или еще более грозных (с кровохарканьем, со смертельным исходом) заболеваний в семье обследуемого, у его близких, соседей и т. д. Необходимо максимально уточнить время начала заболевания, клинические проявления начального периода, поскольку к врачу может обратиться больной чумой в более позднем периоде болезни.

Врач, сталкивающийся с первым же подозрительным на чуму больным, обязан незамедлительно собрать и уточнить указанные и другие сведения и своевременно сообщить их в соответствующие инстанции. Необходимо при этом своевременно использовать и лабораторные методы, которые приобретают значение решающих лишь при положительном ответе.

Из литературных сообщений ясно, что клинически чуму чаще всего смешивали с обычными инфекционными или общими заболеваниями. Среди последних главное место надо отвести таким, которые по тем или другим клиническим проявлениям могут быть смешаны с наиболее грозной в эпидемиологическом отношении легочной формой чумы. Эро прежде всего так называемые банальные пневмонии.

Типичная крупозная пневмония может повлечь диагностические ошибки при наличии следующих характерных симптомов: внезапное начало, обычно с потрясающим ознобом, жалобы на общую слабость, ломоту и сильную головную боль, иногда рвота, крутой подъем температуры — до 39° и выше, колющие боли в боку, позже кашель с отделением мокроты. Особенно трудными для диагностики являются случаи крупозной пневмонии, когда вместо типичной для данного заболевания ржавой мокроты при кашле выделяется мало измененная кровь. В отличие от легочной формы чумы при крупозной пневмонии объективные данные, особенно аускультативные, последовательно представлены ярче и гораздо полнее.

Из ранних признаков важен также herpes simplex, типичный для крупозной пневмонии и почти не встречающийся при чуме. При крупозной пневмонии характерна и гиперемия щек, обычно более выраженная на стороне пораженного легкого; такой избирательности при чумной пневмонии не отмечается. Явления со стороны нервной, сердечно-сосудистой систем при чумной пневмонии выражены гораздо резче и наступают намного раньше. При крупозной пневмонии эти явления усиливаются и выступают на первый план чаще лишь к 4—5-му дню болезни, местные же симптомы при пневмококковой пневмонии появляются раньше. При крупозной пневмонии конъюнктивита обычно нет, налеты на языке слабее и не придают ему того характерного вида, который считается типичным (как натертый мелом) при чуме. Атипичные варианты крупозной пневмонии (особенно центральная пневмония), пневмония алкоголиков, стертые формы ее и т. д. еще более трудны для дифференциальной диагностики. Вот почему всегда следует максимально использовать бактериологические исследования.

Для дифференциальной диагностики могут быть трудными случаи бронхопневмонии, особенно тяжелой, гриппозной. Наиболее характерным для легочной формы чумы остается явное преобладание общих симптомов интоксикации над местными признаками воспалительного процесса в легких. Однако и объективные данные, получаемые при перкуссии и аускультации, могут оказаться во многом сходными. Этим и объясняются неоднократные диагностические ошибки, зарегистрированные в прошлом. Основываться надо на типичных катаральных явлениях в начале гриппозного процесса, длительности болезненного процесса, характере мокроты, совокупности объективных данных, более обильных при гриппозной пневмонии, важен еще и самый исход болезни. И здесь всегда огромное значение имеют эпидемиологический анамнез и лабораторные данные.

Клинические проявления сибирской язвы во многом сходны с таковыми при чуме. Так, например, легочная форма чумы может быть смешана с легочной формой сибирской язвы, в частности вследствие тяжелого общего состояния, признаков пневмонии и особенно выделения кровавой мокроты, краткости болезни и частоты смертельного исхода. Из отличительных признаков сибиреязвенных пневмоний надо подчеркнуть следующие: ясные катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей в начале болезни (насморк, хрипота, слезотечение), сравнительное обилие данных перкуссии и особенно аускультации, данные эпидемиологического анамнеза и лабораторных исследований.

При кожной форме сибирской язвы, очень сходной с одноименной формой чумы, преимущественная локализация на открытых местах наблюдается чаще, чем при чуме. Очень характерно для сибирской язвы отсутствие болезненности самих кожных проявлений, которая столь типична для чумы. Дополнительное высыпание пузырьков вокруг струпа типично для сибирской язвы, а самый струп при этом процессе более темного и даже черного цвета. Еще более характерными для сибирской язвы являются значительная, иногда резкая отечность и наличие ясных лимфангитов. Общая реакция при сибирской язве выражена слабее, а температура ниже. Регионарные лимфадениты здесь наблюдаются реже, чем при чуме, и весь процесс в дальнейшем протекает более легко. Однако важное место и здесь принадлежит лабораторным исследованиям, так же как и при септической и кишечной формах сибирской язвы, до некоторой степени сходных с одноименными формами чумы.

Туляремию нередко называли чумоподобным заболеванием вследствие клинического сходства с чумой. При дифференциальном диагнозе туляремического бубона с чумным надо учитывать более резкие контуры первого, сравнительно меньшую болезненность его и относительную редкость периаденита, данные анализа крови, кровяного давления, отсутствие опасных осложнений и обычно благоприятный исход болезни (Г. П. Руднев). В эндемичных местах необходим еще комплексный метод диагностики (бактериоскопический, бактериологический и экспериментальная проверка на животных). Язвы на коже при туляремии отличаются от чумных меньшей болезненностью, иногда наличием лимфангита и меньшей тяжестью общей картины болезни. Легочная форма туляремии отличается от легочной формы чумы гораздо более легким клиническим течением и, как правило, благоприятным исходом болезни. Отделение же кровавой мокроты может изредка наблюдаться и у больных с туляремийной пневмонией, однако это эпидемиологически не опасно.

Для острого сапа в начале болезни более характерен умеренный подъем температуры, редко сопровождаемый ознобом. Типичен также ринит, чаще односторонний. В отличие от чумы воспаление плевры не считается характерным для больных сапной пневмонией. При сапной пневмонии мокрота хотя и содержит иногда примесь крови, но гораздо реже и менее обильно, зато она более вязкая, густая, а не пенисто-жидкая, как при чуме. При сапе показательны боли в костях, суставах и мышцах. Сапные узелки на коже иногда безболезненны. При сапных бубонах лимфангиты выражены резко и встречаются как правило. Характерно и частое образование при сапе мышечных абсцессов, иногда глубоких и многочисленных, чего никогда не бывает при чуме. Вторичные высыпания при сапе на коже более многочисленны (по нескольку десятков и изредка даже сотен).

При острых гнойных лимфаденитах банальной этиологии (стафило- и стрептококк) нередко наблюдаются лимфангиты и местные отеки; чаще отмечаются воспалительные процессы в месте входных ворот инфекции. Общее же состояние легче, чем при чуме, температура ниже и нет столь резких нарушений со стороны сердечно-сосудистой и центральной нервной систем.

Венерические бубоны, гидрадениты, паротиты, поражения туберкулезного характера, ангина Венсана, вульгарные фурункулы и карбункулы, мелиоидоз, лимфогранулематоз, тяжелая малярия, тифы, менингит и рожа также должны быть упомянуты в этом далеко еще не полном перечне заболеваний, сопоставляемых с чумой. Обычно здесь разрешение диагностических

задач представляется более легким. Равным образом в эндемичных районах, а тем более во время вспышки чумы следует постоянно прибегать к помощи лабораторных исследований.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ЧУМЫ

Л. М. Гольдфарб

Все бактериологические исследования при подозрении на чуму проводятся в специальных лабораториях с соблюдением правил работы, предусмотренных инструкцией о режиме работы противочумных учреждений (1956).

Наиболее полно и детально вопросы лабораторной диагностики чумы изложены в следующих обзорах и руководствах: Н. Н. Жукова-Вережникова (1944), В. М. Туманского (1958), И. С. Тинкера и Е. Н. Алешиной (1963), Н. Н. Жукова-Вережникова и С. И. Харламповича (1964), Pollitzer (1954), Baltazard и соавт. (1956).

Исследуемый материал. От больных людей с подозрением на чуму исследованию подвергают сок бубона или его отделяемое (бубонная форма чумы), содержимое язвы и других кожных поражений (кожная форма), мокроту, слизь из зева (легочная форма), кровь (все формы чумы, особенно септическая), фекалии, спинномозговую жидкость (в случаях поражения кишечника или мозговых оболочек). Материал от больных людей должен быть получен до лечения антибиотиками.

При вскрытии трупов лиц, умерших от чумы или подозрительных на чуму заболеваний, для бактериологического исследования берут кусочки органов (селезенки, печени, легких, лимфатических узлов), кровь и костный мозг.

При проведении эпизоотологического обследования объектами исследования служат грызуны, трупы грызунов, блохи грызунов и человека, клещи. Других млекопитающих и членистоногих исследуют реже.

Исследованию могут подвергаться также объекты внешней среды (например, воздух палат для больных легочной формой чумы).

Сок бубона берут стерильным шприцем после предварительной обработки кожи над бубоном спиртом. Лучше брать пунктат из периферической плотной части бубона, так как в размягченных некротических участках содержится меньше жизнеспособных Past. pestis. При кожных поражениях иглу шприца вводят у края везикулы или пустулы и затем продвигают к середине. Непосредственное введение иглы в центр пустулы может привести к преждевременному излитию ее содержимого. Карбункулы и язвы пунктируют также у плотного края. Кровь из вены берут шприцем. У постели больного готовят мазки, производят посев в бульон и оставшуюся кровь выливают в стерильные пробирки. Мокроту собирают в стерильные широкогорлые банки с притертыми пробками. При длительной транспортировке материала в жаркое время рекомендуется погружать отобранные пробы в консервант (жидкость Броке, консервант Берлина и Башевой, физиологический раствор).

Посуду с собранным материалом завертывают в салфетки, смоченные дезинфицирующим раствором, помещают в бикс и отправляют в лабораторию.

Трупы грызунов (живых грызунов умерщвляют), обработанные 3—5% мыльной водой или керосином (для инактивации эктопаразитов), вскрывают, тщательно осматривают, обращая особое внимание на лимфатические узлы и паренхиматозные органы. В тех случаях, когда обнаруживают патолого-

анатомические изменения, отдельно исследуют лимфатические узлы, селезенку, печень, легкие, кровь, костный мозг и экссудаты. Если же видимых изменений в органах нет, то исследуют селезенку и печень. При этом допустимо групповое исследование, для чего селезенки грызунов (не более 15) одного вида, выловленных в одной местности, растирают в стерильной ступке и полученную взвесь подвергают исследованию. При наличии загнивших трупов исследуют костный мозг, извлекаемый петлей или пастеровской пипеткой из разрезанной пополам бедренной кости грызуна. При необходимости определения антител реакцией пассивной гемагглютинации у грызунов, находящихся под наркозом, вскрывают грудную полость и из правого желудочка берут кровь.

Эктопаразитов (блох), собранных разными способами и затем разделенных по видам и объектам, откуда они собраны, исследуют без предварительного промывания. Блох лишают подвижности при помощи паров эфира, действие которых не должно быть более 5 минут, затем в количестве 30—100 растирают в ступке с несколькими каплями физиологического раствора и затем исследуют. В особых случаях проводят индивидуальное исследование блох, для чего их вскрывают под контролем лупы. Выделенные желудок и кишечник эмульгируют в физиологическом растворе и производят исследование полученной взвеси.

Порядок исследования на чуму. Подозрительный на чуму материал подвергают бактериоскопическому, бактериологическому, биологическому, а иногда и серологическому исследованиям.

Для бактериоскопического исследования из взятого материала готовят мазки, высушивают на воздухе и фиксируют в смеси Никифорова или в этиловом спирту 15—20 минут (в зависимости от толщины мазка) с последующим сжиганием остатков спирта. Фиксированные препараты окрашивают по Граму и метиленовой синью. Обнаружение в препаратах грамотрицательных овоидных биполяров с учетом клинических и эпидемиологических данных позволяет поставить ориентировочный диагноз чумы. Однако следует помнить, что некоторые виды бактерий (палочка Фридлендера, кишечная палочка и др.), могут иметь сходную с Past. pestis морфологию.

Одновременно с бактериоскопическим исследованием производят посевы на питательные среды с целью выделения чистой культуры возбудителя. Для посевов используют высокопитательные агаровые и бульонные среды, обеспечивающие рост чумного микроба при посеве малого количества клеток. В настоящее время следует считать годными для диагностики чумы среды, на которых рост чумного микроба обнаруживается при посеве 100 микробных тел (Н. М. Соколова,1960). В качестве веществ, стимулирующих рост возбудителя чумы, могут быть использованы кровь, сульфит натрия, стимулятор Карпузиди и манифестатор Покровской.

Посев не загрязненного посторонней микрофлорой материала (кровь, сок невскрывшегося бубона, органы трупов, не подвергшихся гниению) производят на описанные выше питательные агар и бульон.

При исследовании материала, содержащего обильную постороннюю микрофлору (загнившие трупы, мокрота, отделяемое вскрывшегося бубона, язвы, взвесь из блох и т. д.), необходимо использовать среду Туманского (агар с 1% гемолизированной крови и генцианвиолетом в разведении 1 : 200 000—1 : 400 000) или среду Ленской (агар с 0,25% сульфита натрия и генцианвиолетом в том же разведении), в которых генцианвиолет подавляет рост посторонней микрофлоры. Серии генцианвиолета и сульфита натрия, из которых готовят растворы, добавляемые к среде, тщательно титруют каждую в отдельности и в комбинации друг с другом, отбирая такие концентра-

ции, при которых генцианвиолет не подавляет роста возбудителя чумы и препятствует росту посторонней микрофлоры. Хорошие результаты, особенно при исследовании грызунов и блох, могут быть получены при обработке агара перед посевом специфической антифаговой чумной сывороткой (0,1 мл сыворотки за 20 минут до посева наносят на поверхность агаровой пластинки и тщательно растирают).

Каплю или отпечаток исследуемого материала рассевают на поверхности питательной среды, после чего посевы инкубируют при 28°. Через 12—14 часов можно обнаружить начальный рост микробов чумы в виде неправильной формы осколков так называемого «битого стекла» и плоских образований (колоний), носящих наименование «платочки». Через 24—48 часов на агаровых пластинках отмечается рост оформленных колоний с зернистым темно-золотистым, слегка возвышающимся центром и плоской фестончатой прозрачной периферической зоной. Последняя иногда может отсутствовать. На бульоне через 15—18 часов после посева наблюдается рост в виде нежной пленки на поверхности прозрачного бульона и небольшого осадка на дне или в виде очень нежных хлопьев. Путем отсевов подозрительных колоний выделяют чистую культуру.

Выделенная культура подлежит идентификации на основании следующих признаков: 1) морфологии колоний на агаре; 2) характера роста на бульоне; 3) морфологии и тинкториальных свойств микробной клетки; 4) чувствительности к лизирующему действию специфического чумного бактериофага (желательно при 20°); 5) вирулентности и типичной патологоанатомической картины у лабораторных животных.

Для дифференциации чумного микроба от возбудителя псевдотуберкулеза грызунов необходимо, помимо указанных выше свойств, изучить подвижность, биохимические свойства (в особенности способность сбраживать рамнозу и разлагать мочевину), рост из малых посевных доз на голодном агаре Безсоновой, серологические свойства по реакции преципитации в геле (В. В. Акимович и др., 1964), реакции агломерации ализариновых суспензионных агглютининов (А. К. Адамов и др., 1962) или реакции агломерации угольных сывороток (Р. Х. Яфаев, 1963).

Биологическое исследование является обязательным при проведении лабораторной диагностики чумы. Для постановки биопроб используют морских свинок (предпочтительно) и белых мышей. В случаях проведения эпизоотологического обследования и отсутствия лабораторных животных можно ставить биопробы на диких грызунах, выловленных в тех же местах, откуда производился забор материала для исследования, и выдержанных в лабораторных условиях. Способ введения исследуемого материала зависит от степени загрязнения его посторонней микрофлорой. Свободный от загрязнения материал (кровь, сок невскрывшегося бубона, содержимое пустулы, эмульсия из органов трупов без признаков разложения) вводят лабораторным животным внутрибрюшинно и подкожно. При исследовании проб, загрязненных посторонней или гнилостной флорой (мокрота, отделяемое вскрывшегося бубона или язвы, органы трупов, подвергшихся гниению), применяют подкожное и накожное заражение животных. Морские свинки, зараженные накожно, погибают обычно на 5—7-й день; зараженные подкожно — на 4—6-й день и внутрибрюшинно — на 3—5-й день. Однако эти сроки могут варьировать в зависимости от величины заражающей дозы и вирулентности штамма. Возможно даже выживание зараженных животных, поэтому рекомендуется забивать их на 7—9-й день после заражения. При вскрытии павших или забитых животных обращают внимание на патологоанатомические изменения внутренних органов. Печень, селезенку, кровь, лимфатические

узлы, легкие подвергают бактериологическому исследованию. Выделение и идентификацию культур от зараженных животных производят по изложенной выше схеме.

Серологические реакции не получили широкого применения при лабораторной диагностике чумы, однако интерес к ним за последнее время значительно усилился. Так как новые методы и приемы серологического исследования дают возможность достаточно достоверно и в более короткий срок обнаруживать бактериальный антиген, то многие из них предложены в качестве методов экспресс-анализа. В частности, для ускорения диагностики чумы могут быть рекомендованы люминесцентно-серологический метод, реакция преципитации в геле, реакция нейтрализации антител. Кроме того, некоторые серологические реакции, выявляющие антитела, также могут быть использованы для лабораторной диагностики чумы. В частности, реакция агглютинации на стекле предложена Е. И. Коробковой (1951) для ретроспективной диагностики заболеваний, подозрительных на чуму.

М. И. Леви и др. (1961) рекомендуют при эпизоотологическом обследовании ставить реакцию пассивной гемагглютинации (РПГА), позволяющую по наличию специфических антител в сыворотке грызунов устанавливать места недавних чумных эпизоотий.

РПГА ставят с формалинизированными бараньими эритроцитами, обработанными танином, на которых адсорбирован капсульный антиген чумного микроба, фракция 1А. Исследуемые сыворотки прогревают в течение 30 минут при 56° и разводят 1% раствором нормальной кроличьей сыворотки, предварительно инактивированной в течение 30 минут при 56°. Реакцию ставят в пробирках или полистироловых пластинках в объеме 0,5 мл. Наряду с опытными необходимо поставить: реакцию с контрольными эритроцитами (не нагруженными фракцией 1А), контроль заведомо положительной противочумной сыворотки (начиная с разведения 1:100 000) и контроли устойчивости опытных и контрольных эритроцитов. Рабочую взвесь эритроцитов готовят из основного раствора согласно указанию на этикетке и по капле вносят в пробирки. Учет результатов опыта производят через 3—4 часа и на следующее утро. При отрицательном результате осадок выглядит в виде маленькой «пуговки» или колечка, при положительном — эритроциты равномерно устилают все дно. Результат исследования считается положительным, если он получен при разведении сыворотки диких грызунов 1:40. Специфичность реакции пассивной гемагглютинации может быть подтверждена реакцией торможения пассивной гемагглютинации.

Чтобы исключить чуму, иногда недостаточно отрицательного бактериологического исследования; необходимо лабораторное подтверждение наличия другой инфекции. В таких случаях рекомендуется проводить комплексное исследование, позволяющее установить истинную природу заболевания. Особенно большое значение комплексное исследование имеет при лабораторной диагностике первичной легочной чумы, которую необходимо дифференцировать с сибирской язвой, стрептококковой, фридлендеровской, пневмококковой пневмониями, пситтакозом и мелиоидозом (Н. Н. Жуков-Вережников, 1944).

Ускоренные методы лабораторной диагностики чумы

1. Методика ускоренного обнаружения возбудителя чумы при помощи бактериофага, внесенного в исследуемый материал в момент его посева (В. М. Туманский, Н. В. Урюпина, В. А. Князева, З. Е. Малинина, 1958).

Исследуемый материал в виде взвеси в физиологическом растворе в количестве 1 капли наносят на 3 агаровые пластинки. (В качестве питательной среды могут быть использованы любые элективные среды, дающие хороший рост чумного микроба и подавляющие рост посторонней флоры). На первой чашке в каплю исследуемого материала вносят петлю чумного бактериофага, разведенного в 10 раз, перемешивают и распределяют по всей поверхности агаровой пластинки. На второй чашке исследуемый материал сразу распределяют по поверхности агара и затем наносят «дорожкой» 1 каплю разведенного 1:10 чумного бактерио-

фага. Третья чашка служит для контроля. Материал на ней растирают по всей поверхности агара, а фаг не вносят. Все посевы инкубируют при 28°. При положительном результате исследования на поверхности агаровой пластинки в первой чашке на фоне начального роста чумного микроба обнаруживаются негативные колонии бактериофага, а на второй — стерильная «дорожка». При содержании в 1 мл исследуемого материала 1—2 млрд. микробов положительный результат отмечают через 2½—3 часа после помещения посевов в термостат; при меньшем количестве микробов стерильные пятна появляются позже или вообще отсутствуют.

2. Методика быстрого обнаружения чумного микроба по увеличению титра бактериофага (И. В. Домарадский, Л. Н. Мосолова, Л. К. Денисенко, В. Л. Куликова, В. Д. Егорова, 1957) основана на учете нарастания титра чумного бактериофага, вносимого в исследуемый материал в строго определенном количестве.

К 25, 50, 100 мл исследуемой и контрольной (не содержащей возбудителя чумы) жидкости добавляют столько бактериофага, чтобы получить разведение его 1:50—1:100. Исследуемую и контрольную пробы подращивают при 37° в течение 45—60 минут, после чего 0,5 мл жидкости из каждой пробы разводят в 10 раз. Из этого первого разведения фага готовят серию последовательных 10-кратных разведений (до 10^{-10}—10^{-11}). По 0,5 мл жидкости из каждого разведения исследуемого и контрольного ряда добавляют к 2,5 мл полужидкого (0,7%) агара, расплавленного и охлажденного до 48—50°. К этому же агару добавляют 0,1—0,2 мл взвеси 1—2-суточной агаровой индикаторной культуры (Past. pestis EV), содержащей 15—20 млрд. микробов в 1 мл. Содержимое пробирки тщательно перемешивают и вылизают на чашку с 2% агаром Хоттингера. Посевы выращивают при 37°. Учет результатов проводят через 3—3½ часа от момента начала инкубации посевов. На фоне сплошного роста индикаторной культуры видны негативные колонии бактериофага.

Оценку результатов производят на основании разницы в титрах бактериофага на чашках исследуемого и контрольного рядов. Если титр бактериофага в исследуемом ряду в 10 и более раз выше, чем в контрольном, результат анализа расценивается как положительный и свидетельствует о наличии в исследуемом материале микробов чумы в количестве не меньше 1 млн. Отрицательный результат указывает либо на отсутствие в исследуемом материале микробов чумы, либо на их низкую концентрацию. Чувствительность метода может быть повышена предварительным подращиванием или предварительной концентрацией материала на гранулированном крахмале или гидроокиси алюминия (при исследовании больших объемов жидкости).

3. Люминесцентно-серологический метод является одним из наиболее чувствительных методов, позволяющих обнаруживать Past. pestis в различных объектах в течение первых 2 часов исследования (Е. В. Чибрикова и др., 1962).

Исследуемый материал в виде капли взвеси или отпечатка органов наносят на обезжиренное стекло. Препарат высушивают, фиксируют в этиловом спирту 15—20 минут. *Фиксированный мазок окрашивают чумной флуоресцирующей сывороткой* в рабочем разведении в течение 20 минут при комнатной температуре во влажной камере. Избыток флуоресцирующей сыворотки удаляют 3-кратным отмыванием в забуференном физиологическом растворе и дистиллированной воде. Препараты просматривают под любым люминесцентным микроскопом.

При наличии в объекте возбудителя чумы последние в препарате выглядят в виде овоидов со светящейся ярко-зеленой периферией. Для контроля препарат из исследуемого материала обрабатывают нормальной флуоресцирующей сывороткой.

4. Реакция преципитации в стандартных агаровых пластинках (В. В. Акимович и др., 1964) ставится для обнаружения антигена чумного микроба в органах зараженных животных и диких грызунов, а также для серологической идентификации выделенных культур чумного микроба. Кусочки се-

лезенки исследуемых животных суспендируют в капле физиологического раствора, предварительно внесенного в резервуар в агаровом геле. В противоположный резервуар, расположенный на расстоянии 0,5 см, заливают 0,5 мл противочумной агглютинирующей сыворотки или эвглобулина этой сыворотки. Эксикатор с чашками со стандартными агаровыми пластинками инкубируют при 37°. При наличии в исследуемом материале возбудителя чумы между резервуарами появляется четкая линия преципитата (при использовании эвглобулина противочумной сыворотки линия преципитата появляется через 6—8 часов, при использовании цельной сыворотки — через 18 часов).

5. Реакция нейтрализации антител (М. И. Леви и А. Г. Мамот, 1961) применяется для обнаружения специфического микробного антигена. Она позволяет обнаруживать антиген чумного микроба в трупах загнивших и мумифицированных животных. Наибольшей активностью обладают суспензия селезенки и суспензия трубчатых костей. Реакция нейтрализации основана на феномене подавления пассивной гемагглютинации.

К суспензии селезенки, печени, костного мозга павших грызунов добавляют 1% формалина и переносят в стерильную пробирку, после чего прогревают 30 минут при 56° и фильтруют через бумажный фильтр. Опыт ставят в 28 пробирках (1-й ряд 10 пробирок; 2-й, 3-й, 4-й по 6 пробирок в каждом). В первые 2 ряда вносят по 0,25 мл каждого разведения фильтрата с индексом 2. В пробирки 3-го ряда разливают по 0,25 мл взвеси, содержащей в 1 мл 10 млн. микробов вакцинного штамма Past. pestis EV, выращенного в течение 72 часов при 37° и убитого затем 1% формалина. Во все пробирки первого и третьего ряда приливают по 0,25 мл, а 4-го — по 0,5 мл противочумной сыворотки в разведении, соответствующем 1—4 сывороточным единицам. В пробирки второго ряда приливают по 0,25 мл 1% раствора нормальной кроличьей сыворотки. После инкубации при 37° в течение 1—2 часов во все пробирки вносят по 1 капле эритроцитов, сенсибилизированных фракцией IA. Пробирки встряхивают и оставляют при комнатной температуре. Результаты учитывают на следующий день.

Реакция нейтрализации считается положительной, если в пробирках I ряда эритроциты не склеиваются и выпадают на дно в виде колечка или «пуговки», что указывает на наличие в исследуемом объекте специфического антигена, нейтрализующего специфическую сыворотку. При отрицательном результате феномен «пуговки» отсутствует.

6. Комплексное исследование подозрительного материала основано на быстром росте микробов чумы на среде обогащения (Е. И. Коробкова, 1959).

Подозрительный материал в количестве 0,2—0,3 мл засевают в верхний слой 4 пробирок со средой обогащения [полужидкий агар Хоттингера (0,15%) с 0,3% гемолизированной крови и генцианвиолетом в разведении 1:200 000]. К одной из пробирок добавляют 0,2—0,3 мл бактериофага. Все пробирки инкубируют при 30—35°. Оставшийся нативный материал засевают (0,1 мл) на 2 чашки со средой Туманского. Через 3—4 часа роста пробирки просматривают и из содержимого пробирки, в которой обнаружен рост, делают мазки на 2 стеклах, просушивают, фиксируют в смеси Никифорова, окрашивают по Граму и метиленовой синью. К указанному времени в мазках видны характерные цепочки, состоящие из грамотрицательных биполярно окрашенных бактерий. В положительных случаях, помимо микроскопии, наблюдается отсутствие роста в пробирке с фагом. В это же время помутневший слой среды (бактериальный рост) отсасывают и вводят внутрибрюшинно (по 0,4 мл) 2—3 белым мышам. Спустя 8—10 часов просматривают чашки с агаром, на котором можно видеть начальный рост. Через 10—12 часов зараженных мышей забивают, вскрывают и экссудат брюшной полости и кусочки органов (печени, селезенки, лимфатических узлов) засевают на полужидкий агар с кровью и генцианвиолетом и на агаровые пластинки. Через 4 часа исследуют рост в пробирках по описанной выше схеме и через

8 часов — на чашках. Таким образом, через 4 часа от начала исследования можно дать ориентировочный ответ, а через 18—20 часов — окончательный.

7. Приемы, позволяющие ускорить биологическую пробу.

а) Поэтапное исследование биологических проб, когда исходным материалом одним и тем же методом заражают одновременно нескольких лабораторных животных. Последовательно через 1—2—3 суток животных забивают по одному и вскрывают. Исследуют по общепринятой методике, но особое внимание обращают на посевы из места введения и регионарных лимфатических узлов. Посевы необходимо делать на 2 чашки с агаром для одновременной постановки пробы с бактериофагом.

б) Постановка биологических проб на животных, обработанных кортизоном (М. П. Покровская, 1959) или куриным желтком (И. И. Кураев, 1960), позволяет ускорить диагноз чумы в случаях малой заражающей дозы или снижения вирулентности возбудителя.

Стерильно взятый куриный желток смешивают с равным объемом физиологического раствора; полученную взвесь в количестве 0,5—1 мл вводят белым мышам подкожно. Одновременно подкожно вводят исследуемый материал.

Кортизон вводят белым мышам весом 14—18 г внутримышечно в количестве 2,5—4 мг, в зависимости от серии препарата. Через 4 часа животное подкожно заражают подозрительным на чуму материалом. Каждую биологическую пробу надо ставить на 10 мышах, обработанных кортизоном.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЧУМЫ

Н. И. Николаев

Бубонная чума

Заболевания людей бубонной чумой начинаются на различном эпизоотическом фоне, но во всех природных очагах как «дикой», так и «крысиной» чумы люди заражаются и заболевают чумой при наличии остро протекающей эпизоотии, во время которой отмечаются значительный падеж грызунов и накопление зараженных чумой и лишившихся своих хозяев блох (В. Н. Федоров, И. И. Рогозин и Б. К. Фенюк, 1955).

Определяя связь бубонной чумы с грызунами и эпизоотиями среди них, ее называют «зоотической» в отличие от «демической», или легочной, чумы, которая может распространяться вне зависимости от наличия или прекращения эпизоотии среди грызунов (Pollitzer, 1954). Baltazard (1960) бубонную чуму называет «анадемией», когда происходит заражение человека от грызунов в отличие от эпидемии при заражении людей друг от друга.

В природных очагах чумы заражение человека бубонной и септической формой чумы от грызунов происходит, как правило, через блох. Но в тех очагах чумы, где дикие грызуны являются предметом охоты (сурки, суслики и др.), заражение происходит и путем общения человека с источником инфекции, когда охотники снимают шкурки или разделывают тушки убитых или пойманных ими больных чумой грызунов. Люди также могут заразиться при снятии шкуры и разделке мяса больного чумой верблюда. В этих случаях заражение человека чумой происходит через незаметные или заметные повреждения кожи, что соответствует механизму заражения посредством укуса блох (Л. В. Громашевский, 1962).

В природных очагах «дикой» чумы, где существуют устойчивые связи между компонентами биоценоза (грызун—блоха) и эпизоотологическими фак-

торами (грызун — блоха — грызун), эпизоотии среди диких грызунов развиваются медленно. В этих случаях блохи грызунов редко выходят из нор и нападают на человека, что обусловливает слабую эпидемичность этих очагов. Здесь возможны случаи возникновения спорадических заболеваний человека чумой при охоте за грызунами или пребывании его в зоне течения активной эпизоотии чумы.

Но в тех случаях, когда наблюдается массовое размножение высокочувствительных к чуме грызунов, как, например, краснохвостых песчанок, и когда в эпизоотию вовлекаются второстепенные носители чумы, развивается интенсивная эпизоотия, которая в короткое время охватывает большие пространства. Такие эпизоотии сопровождаются массовым отмиранием грызунов, что приводит к увеличению количества лишившихся хозяев и активно мигрирующих зараженных чумой блох. На таком фоне относительно легко происходит заражение человека и верблюдов чумой. Процесс прирезки, снятия шкуры и разделки мяса больного чумой верблюда приводит к одновременному множественному заражению и заболеванию людей. Наличие множественных очагов инфекции при наличии эпидемиологических факторов (главным образом человеческих блох) в прошлом нередко служило причиной возникновения вспышек антропонозной чумы. Другая эпидемическая опасность больных чумой верблюдов состоит в том, что они могут выносить инфекцию далеко за пределы зоны очагового течения эпизоотии среди диких грызунов и заносить чуму в крупные населенные пункты. Когда развиваются эпизоотии среди крыс в «крысиных» очагах чумы, то вместе с крысами и их блохами Xenopsylla cheopis, являющимися самыми активными переносчиками инфекции, чума вторгается в жилище человека и, как правило, развиваются эпидемии чумы.

Кроме эпизоотического фона и биологических факторов (вирулентность возбудителя, обилие блох), на развитие эпидемий чумы оказывают влияние *социальные факторы, способствующие встрече человека с инфекцией* (санитарное состояние жилищ, уровень культуры и материального обеспечения).

Сезонность бубонной чумы в природных очагах, где носителями чумы являются зимоспящие грызуны, объясняется тем, что эпизоотии среди этих грызунов бывают только в период их активной деятельности, т. е. в весенне-летний период. Эпизоотии в таких очагах носят кратковременный характер (А. К. Борзенков, 1926; Evans, Wheeler и Douglas, 1943). Начало развития эпизоотий среди сусликов обычно совпадает со временем расселения молодняка (Н. И. Калабухов, 1929). Сезонность бубонной чумы в природных очагах ее, где основными носителями инфекции являются не залегающие в зимнюю спячку грызуны, пытались объяснить сезонами массового размножения грызунов (Gotschlich, 1903; Gill, 1928), но это объяснение оказалось несостоятельным. Климат различных очагов чумы оказывает главное влияние не на грызунов, а влияет на размножение, число блох у грызунов и на их способность передавать возбудителя чумы.

Влияние климата выражается в том, что блохи X. cheopis не могут размножаться в холодную погоду; жаркая и сухая погода при понижении относительной влажности ниже 40% вызывает гибель личинок до их окукливания (Mellanby, 1933). Благоприятной для развития X. cheopis является температура около 24° при относительной влажности 70% (И. Г. Иофф, 1941). Человеческая блоха Pulex irritans при соответствующих условиях развивается в течение 18 дней, а при неблагоприятных условиях цикл развития ее затягивается до 332 дней (Е. Н. Павловский, 1934). Корреляция между индексом X. cheopis на крысах и заболеваниями людей бубонной чумой в Маньчжурии приведена на рис. 33.

Зараженность крыс во время эпидемии бывает различной. По данным Dieudonné и Otto (1928), во время эпидемий чумы в Индии обнаруживали до 15% зараженных чумой крыс. А при обследовании крыс сотрудниками Института Хавкина обнаружено только 0,45% больных чумой крыс (Graham, 1928). При исследовании крыс, проведенном нами совместно с доктором И. Х. Ашуровой в 1945 г. во время вспышки чумы в г. Ванемямо (Внутренняя Монголия), было обнаружено 5% больных чумой крыс (Н. И. Николаев, 1949).

В очагах «дикой» чумы количество зараженных блох и грызунов тоже может быть очень велико. Так, при исследовании больших и краснохвостых

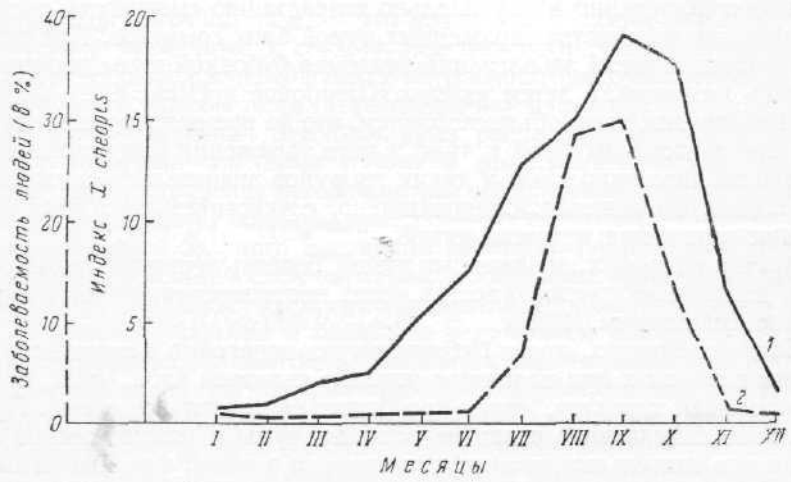


Рис. 33. Соотношение между индексами Xenopsylla cheopis и заболеваемостью людей чумой в Маньчжурии (по Опо и Kato, 1943).
1 — индекс X cheopis на одну крысу; *2* — заболеваемость людей.

песчанок в Туркмении было установлено, что блохи из рода Xenopsylla, паразитирующие на этих грызунах, составляют 91%. Количество же зараженных чумой блох во время эпизоотий колебалось на разных участках от 8,7 до 42,7% и от 0 до 37%. Зараженность же самих песчанок достигала местами 34% от общего числа исследованных зверьков (М. А. Микулин с соавторами, 1960). При этих условиях выявлено несколько зараженных чумой верблюдов (В. Н. Федоров, Б. К. Фенюк, М. М. Тихомирова, 1960).

Больной бубонной чумой человек является практически безопасным для окружающих, так как выделения его при лабораторном исследовании оказываются незараженными. Следовательно, до тех пор, пока не вскроется бубон, больной не выделяет возбудителя чумы и даже тогда, когда вскроется бубон, опасность заражения невелика, так как выделяемый из заживающего бубона гной содержит очень мало или совсем не содержит чумных микробов (Pollitzer, 1954).

Но в тех случаях, когда бубонная чума заканчивается летальным исходом, т. е. превращается в бубонно-септическую форму, когда отмечается интенсивная бактериемия, то при наличии блох (Pulex irritans или X. cheopis) такие больные могут служить источником заражения людей. Кусая больных в период бактериемии, блохи могут заразиться чумой, а потом после образования «блока» заражать здоровых людей. Такая внутридомовая передача

чумы в прошлом отмечалась на юго-востоке России (Е. И. Новикова и Г. А. Лалазаров, 1944), в Африке (Blank и Baltazard, 1943).

По наблюдениям Baltazard с соавторами (1960), распространение эпидемий чумы в Иране было обусловлено передачей инфекции блохами P. irritans.

Септическая форма чумы также передается блохами и эпидемиологически она не отличается от бубонной чумы. Но вследствие постоянного наличия бактериемии чума скорее передается от человека к человеку через блох и представляет больше опасности для заражения человека при общении с больными и особенно с трупами умерших от септической чумы.

Течение и угасание эпидемий бубонной чумы. Нарастание заболеваний людей идет постепенно и параллельно возрастанию смертности среди крыс и увеличению количества зараженных чумой блох грызунов. При постепенном нарастании числа заболеваний эпидемия бубонной чумы достигает наибольшего развития, а затем угасает (Dieudonné и Otto, 1928).

Угасание эпидемий объясняется тем, что во время эпизоотии часть грызунов становится иммунной к чуме, а риск заражения оставшихся в живых и живущих рассеянно крыс и диких грызунов значительно снижается или даже полностью исчезает. Следовательно, с угасанием эпизоотии исчезает источник заражения человека чумой.

Обычно в городах, зараженных чумой, болезнь держится недолго, а эпидемии, вызванные крысами, всегда носят кратковременный характер (Baltazard с соавторами, 1952).

Но в тех случаях, когда бубонная чума переходит в септическую с летальным исходом и при наличии в жилище человека блох, чума, принимая антропонозный характер, может продолжаться длительное время. При этом характерно замедленное развитие вспышек чумы и возникновение заболевания через длительные промежутки времени в одной и той же семье.

Эпидемический инкубационный период в среднем составляет 13—14 дней, но в зависимости от условий образования «блока» у блох он может сокращаться до 8 или удлиняться до 24 дней (А. К. Акиев, 1963).

При обилии блох в жилище человека и при одновременном появлении нескольких больных чумой естественно создаются предпосылки для более широкого распространения чумы.

Периодичность бубонной чумы. Эпидемии бубонной чумы возникают через определенные промежутки времени, например в штате Бомбей (Индия) повышенная заболеваемость чумой отмечалась через каждые 5 лет при полном отсутствии заболеваний в течение 1—2 лет (Sharif, 1951). В Северной Бразилии вспышки бубонной чумы наблюдаются через 5—10 лет (Macchiavello, 1948).

Вспышки чумы, связанные с эпизоотиями среди диких грызунов, в Аргентине бывают через 5—10 лет, в Южной Африке (ЮАР) — через 5 лет (Davis, 1948). Периодичность чумы в Маньчжурии отмечалась через каждые 3—7 лет (Н. И. Николаев, 1949).

Такая периодичность бубонной чумы объясняется цикличностью развития эпизоотий (см. раздел «Эпизоотология чумы»).

Легочная чума

Связующим звеном между бубонной и первичной легочной чумой является бубонная чума, осложненная вторичной чумной пневмонией. Такие больные с вторичной легочной чумой иногда становятся очень заразитель-

ными и могут положить начало развитию эпидемии первичной легочной чумы. Возникновение вспышек первичной легочной чумы зависит от интенсивности инфекционного процесса у больного с вторичной чумной пневмонией, развившейся в ранние сроки заболевания бубонной чумой. Если у больного поражение легких сопровождается частыми приступами кашля с выделением кровянистой мокроты, содержащей огромное количество чумных микробов, то от такого больного окружающие его люди легко заражаются первичной легочной чумой.

Легочная чума отличается высокой контагиозностью и за короткое время может широко распространиться не только в отдельном населенном пункте, но и легко заносится в другие населенные пункты, экономически или культурно связанные с очагом возникновения заболеваний. Другая опасность первичной легочной чумы — это почти 100% гибель больных (ранее при отсутствии эффективных средств для лечения). Это часто приводило к тому, что жители населенного пункта, пораженного легочной чумой, в ужасе разбегались и способствовали рассеиванию инфекции.

Начавшись, первичная легочная чума распространяется как чистый антропоноз воздушно-капельным путем. В этом эпидемическом процессе дальнейшее распространение легочной чумы всецело зависит от социальных факторов (условий быта, обычаев, нравов) и от сезона года.

Заразительность больного первичной легочной чумой в значительной мере определяется клинической картиной заболевания. При первичной легочной чуме, когда развивается бронхопневмония с поражением целых долей легкого, с сильным кашлем и обильным выделением мокроты, кишащей чумными микробами, больной во время кашля с капельками мокроты рассеивает возбудителя чумы на 1,5—2 м (Л. В. Громашевский, 1962). При этом крупные капельки мокроты быстро оседают, а мелкие капельки остаются взвешенными в воздухе более или менее длительное время в зависимости от их размера. При скученности людей в плохо проветриваемом помещении при наличии больного первичной легочной чумой воздух заполняется таким бактериальным аэрозолем, а находящиеся в нем здоровые люди, вдыхая его, заражаются первичной легочной чумой.

Хотя известны случаи заболевания первичной легочной чумой лиц, соприкасающихся с больными короткое время, но обычно эта болезнь поражает тех людей, которые имели длительный контакт с больными легочной чумой. Это объясняется тем, что для заражения через легкие требуются значительно бóльшие дозы возбудителя, чем при заражении через кожу.

Тот факт, что заболевание первичной легочной чумой обусловливается вдыханием наиболее мелких частиц мокроты, подтверждается и экспериментальными исследованиями. Так, Druett с соавторами (1956) показали, что при заражении морских свинок аэрозолем из плотных частиц размером 12 μ, несущими на себе 15—150 микробов чумы, инфицирующая доза была в 2—5—9 раз больше, чем инфицирующая доза аэрозоля, полученного распылением суспензии чумного микроба с частицами размером 5 μ. При заражении мелкими частицами аэрозоля у морских свинок развивалась бронхопневмония с последующей септицемией. Крупные частицы аэрозоля вызывали септицемию, но явления пневмонии отсутствовали и смерть животных наступала быстрее.

Высокую заболеваемость легочной чумой в Забайкалье и Монголии пытались объяснить высокой вирулентностью и пульмотропностью возбудителя чумы (А. И. Скородумов, 1928, и др.). Но это предположение не подтвердилось, так как во время эпидемий чумы возбудитель всегда обладает высокой вирулентностью и при заражении одной и той же культурой экспе-

риментальных животных путем ингаляции развивается первичная легочная чума, а при заражении под кожу — бубонная (Wu Lien-teh, 1936). Другие авторы высказывали мысль, что чумные палочки только в симбиозе с другими микробами (White, 1923) или в ассоциации с вирусом гриппа (Nicolle и Gobert, 1924; Sokhey, 1950) *вызывают эпидемии легочной чумы*. Но Wu Lien-teh (1926) указывал, что во время эпидемий легочной чумы в Маньчжурии не было заболеваний гриппом. Факторы, понижающие сопротивляемость организма к инфекции, способствуют заболеванию первичной легочной чумой. Холодная, дождливая и жаркая погода приводит к скоплению людей в помещениях и тем самым способствует распространению легочной чумы.

У некоторых больных первичной легочной чумой вследствие раннего развития сепсиса смерть наступает раньше, чем успеет развиться кашель с выделением мокроты. Такую форму легочной чумы Wu Lien-teh (1926) назвал «пульмонарной» формой чумы и отмечал, что появление таких заболеваний способствует угасанию эпидемий легочной чумы.

Распространение первичной легочной чумы носит семейный характер и от нее часто погибают все члены семьи. Появившись в одном доме, инфекция переносится родственниками или друзьями, посещавшими больного, в другие дома одного и того же населенного пункта, которые становятся вторичными источниками инфекции. Инфекция часто переносится в другие населенные пункты больными, находящимися в инкубационном периоде или с начальными симптомами заболевания. Степень и быстрота такого распространения инфекции зависят от плотности населения и от используемых способов сообщения.

В Монголии благодаря низкой плотности населения вспышки легочной чумы не принимали больших размеров. В Маньчжурии, наоборот, в 1910—1911 гг. погибло, по данным разных авторов, от 60 000 до 15 000 человек (см. раздел «История чумы»).

В истории эпидемий чумы зимой отмечалось превалирование заболеваний легочной чумой, а летом — бубонной (Hirst, 1953).

Не вполне выясненным остается вопрос о возможности развития вспышек бубонной чумы при заражении от больных легочной чумой. Gill (1928) считал, что хотя легочная чума передается непосредственно от человека к человеку, но ввиду той легкости, с которой заражаются крысы, легко может вспыхнуть эпизоотия среди них, которая в свою очередь может служить источником бубонной чумы. Но, как показали наблюдения во время эпидемий легочной чумы в 1910—1911 г. в Харбине и в 1921 г. во Владивостоке, крысы могут заражаться чумой, но это не привело к развитию эпизоотий среди крыс (Pollitzer, 1954). Отмечались редкие случаи заражения через блох от больных легочной чумой (Wu Lien-teh, 1926).

Во время эпидемий легочной чумы в 1910—1911 г. в Харбине наблюдали бактериемию у больных первичной легочной чумой за 24 часа до смерти больного (С. Н. Предтеченский, 1915). А при наличии бактериемии у больных и блох в жилище человека возможно заражение бубонной чумой через блох от больных легочной чумой. Следовательно, возможно чередование вспышек бубунной и легочной чумы, что может обеспечить длительное течение эпидемий чумы и, несомненно, было в далеком прошлом. Развитие вспышек легочной чумы иногда наступает от первого заболевшего бубонной чумой, а в других случаях сотни и тысячи заболеваний протекают в бубонной форме, не вызывая вспышек легочной чумы. Причину этого В. Н. Федоров (1955) видел в социальных факторах, Pollitzer (1954) — во влиянии внешних факторов, а Wu lien-teh (1936) ограничивается ссылками на погоду и социальные условия.

Анализ вспышек легочной чумы показывает, что первичная легочная чума более часто отмечается там, где основные носители имеют промысловое значение — сурки (А. И. Скородумов, 1928; Wu Lien-teh, 1926) или морские свинки (Barrera, 1940) и когда заражаются чумой от верблюдов, т. е. там, где бывает заражение массивными дозами при снятии шкур и разделке мяса больных чумой грызунов или домашних животных. Наличие других заболеваний, особенно дыхательных путей, способствует развитию как вторичной, так и первичной легочной чумы.

Экспериментальные исследования по аэрогенному заражению морских свинок (В. В. Донсков, 1944; В. Н. Лобанов, В. Ф. Сиволобов и др., 1959) и обезьян (Speck и Wolochow, 1957; Ehrenkranz и Meyer, 1955, и др.) показали, что рассеивание инфекции через легкие возникает на 3-и сутки после заражения. Следовательно, развитие вспышек первичной легочной чумы возможно при условии интенсивного выделения возбудителя чумы через дыхательные пути больного и тесного контакта его с окружающими в предагональном периоде. Угасание вспышек легочной чумы происходит при разрыве путей передачи инфекции.

ПРИРОДНАЯ ОЧАГОВОСТЬ И ЭПИЗООТОЛОГИЯ ЧУМЫ

Б. К. Фенюк

Эпизоотология чумы как раздел ее эпидемиологии возникла в самом конце XIX века, после выделения чумного микроба от крыс и их блох (см. раздел «Микробиология чумы»). Дальнейшие исследования привели к выводу, достаточно долго господствовавшему в науке, что чума — болезнь синантропных крыс, а переносчики ее возбудителя — крысиные блохи. Случаи обнаружения в ближайшие годы чумных сусликов в США и песчанок в Южной Африке объясняли, как правило, переходом на них чумы с городских крыс (Wu Lien-teh и сотрудники, 1936). Вопреки этому общепринятому взгляду некоторые русские исследователи, критически оценив отдельные эпидемиологические данные, высказывали мысль, что чума эндемична и в ряде таких местностей, где нет крыс. Так, Д. К. Заболотный (1899) писал: «Различные породы грызунов, по всей вероятности, представляют в природе ту среду, на которой сохраняются чумные бактерии».

Организованная Д. К. Заболотным настойчивая проверка этой гипотезы привела к находке в 1911 г. чумных сурков-тарбаганов (Marmota sibirica) в Забайкалье и в 1912 г. — зараженных чумой малых сусликов (Citellus pygmaeus) в Астраханских степях, где виновность в этом крыс полностью исключалась (Д. К. Заболотный, 1926). Тем самым было доказано, что чума присуща в природе не только крысам, но и ряду видов грызунов степей и пустынь и что эндемия чумы в континентальных местностях есть следствие ее энзоотии, т. е. укоренения в поселениях местных дикоживущих грызунов.

Все же большая эпидемичность чумы при эпизоотиях среди крыс и ее широкое распространение в конце XIX — начале XX века по земному шару привели Jorge (1928) к неправильному выводу, что чума среди крыс первична, а в дикой природе («дикая» чума, sylvatic plague — английских авторов) — вторична.

Ошибочность этого вывода, пользовавшегося долгое время широким признанием за рубежом, была вскрыта Baltazard и Bahmanyar (1960) во время исследований в Индии, считавшейся классическим примером очага «крысиной» чумы. Эти авторы показали, что в северных провинциях Индии, где чума многие годы проявляла себя в эпидемической форме, природными

источниками возбудителя болезни являются не крысы, а дикоживущие грызуны — индийские песчанки (Tatera indica). Эпизоотии возникают вначале на песчанках, затем чума переходит на крыс, а после начала массового падежа крыс в поселках заболевают люди.

В Советском Союзе большое организующее влияние на изучение энзоотии чумы оказала теория акад. Е. Н. Павловского, развиваемая им с 1939 г. о природной очаговости ряда трансмиссивных болезней и приуроченности их очагов к определенным ландшафтно-географическим условиям (Е. Н. Павловский, 1946, 1948). Четкая связь с конкретными ландшафтами выявлена и у природных очагов «дикой» чумы. Всем им свойственна та или иная степень засушливости климата, приводящая к развитию растительности и биоценозов животных, характерных для пустынь, полупустынь, степей, саванн, высокогорных ксерофитных лугов и т. п. (Ю. М. Ралль, 1958; В. В. Кучерук, 1960).

К настоящему времени природная очаговость чумы выявлена на всех материках, кроме Австралии. В Северной Америке она обнаружена в 15 штатах США и 2 штатах Канады; в Южной Америке — в Аргентине, Перу, Эквадоре, Боливии, Бразилии, Венесуэле; в Африке — практически на всем материке, за исключением влажных тропиков, безжизненных участков пустынь, районов относительно интенсивного земледелия; в Азии — в КНР, МНР, Индии, на острове Ява, в Иране, Йемене (Pollitzer, 1954; Ю. М. Ралль, 1958). В Европе природная очаговость чумы существует сейчас только на территории СССР (в северо-западном Прикаспии и Волго-Уральском междуречье). Есть, однако, основания считать, что еще в XVIII веке она была свойственна степям Украины, Венгерской низменности, Верхней Германии, Балканам, Карпатам, но угасла здесь вследствие истребления сурков и распашки земель, приведшей к исчезновению густых поселений сусликов и сурков (В. Н. Федоров, 1960). В СССР природные очаги чумы, кроме названных выше, имеются в Закавказье, пустынных районах Средней Азии и южной части Казахстана (от восточного побережья Каспийского моря до границы с КНР), в высокогорьях Тянь-Шаня и Алая, на самом юге Горно-Алтайской автономной области и Тувинской АССР, в Забайкалье. Очаги в северо-западном Прикаспии и Забайкалье оздоровлены в результате многолетнего истребления грызунов (рис. 34).

История показала, что среди дикоживущих грызунов чумные эпизоотии не проявлялись до сих пор севернее 48—51° с. ш. (И. Г. Иофф, 1941) и южнее 40° ю. ш. (В. Н. Федоров, И. И. Рогозин, Б. К. Фенюк, 1955). Однако внутри этого пояса, или зоны, имеются огромные пространства, свободные от чумы, так как на них отсутствуют необходимые для ее укоренения ландшафтно-географические и экологические условия.

Очаги «крысиной» («городской», «портовой») чумы укладываются, по данным Robertson (1923), между 35° с. ш. и 35° ю. ш. За пределами этих широт эпизоотии среди синантропных крыс, возникавшие при завозе чумы из других очагов или заражении крыс от дикоживущих грызунов из местных очагов, как правило, прекращались относительно быстро, через 1—2 года, редко больше. Однако в тропиках и южных субтропиках чума на крысах в портах, городах и даже в сельских населенных пунктах поддерживалась долгие годы подряд, явно без ежегодного проникновения возбудителя из местных очагов «дикой» чумы.

Длительное существование очагов «крысиной» чумы было обусловлено рядом обстоятельств: а) постоянным обменом чумными крысами с помощью морского и речного транспорта между разными городами и портами; б) благоприятными условиями в жарком климате для размножения и развития блохи Xenopsylla cheopis — основного переносчика чумы среди крыс; в) возможностью обратного перехода в субтропиках чумы от человека к крысам, вследствие того что в прошлом в ряде малоразвитых стран, расположенных в этой зоне, в жилищах человека обитало очень много блох как крысиных, так и человеческих (Pulex irritans), а больных чумой людей часто не госпитализировали; г) заражением крыс от дикоживущих грызунов из местных природных очагов.

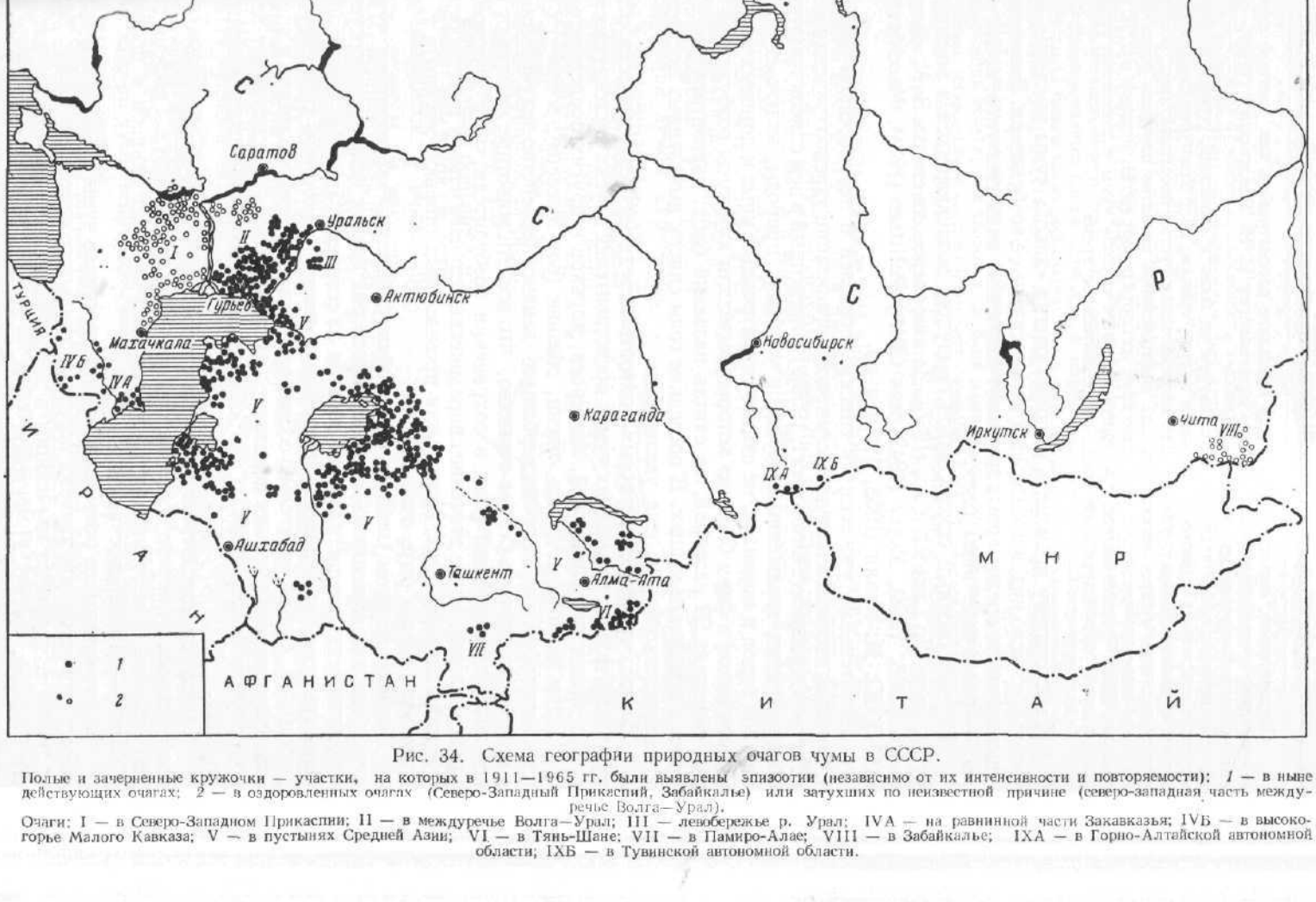


Рис. 34. Схема географии природных очагов чумы в СССР.

Полые и зачерненные кружочки — участки, на которых в 1911—1965 гг. были выявлены эпизоотии (независимо от их интенсивности и повторяемости): *1* — в ныне действующих очагах; *2* — в оздоровленных очагах (Северо-Западный Прикаспий, Забайкалье) или затухших по неизвестной причине (северо-западная часть междуречье Волга—Урал).

Очаги: I — в Северо-Западном Прикаспии; II — в междуречье Волга—Урал; III — левобережье р. Урал; IVА — на равнинной части Закавказья; IVБ — в высокогорье Малого Кавказа; V — в пустынях Средней Азии; VI — в Тянь-Шане; VII — в Памиро-Алае; VIII — в Забайкалье; IXА — в Горно-Алтайской автономной области; IXБ — в Тувинской автономной области.

Следовательно, «крысиную» чуму есть основание рассматривать как частный случай ее энзоотии, а «крысиные очаги», следуя терминологии Е. Н. Павловского (1948),— как пример антропоургических очагов.

До возникновения человеческой культуры не было и «крысиной» чумы. Появление крупных населенных пунктов, в том числе портов, вначале мало благоустроенных в санитарном отношении, создало условия для возникновения густых поселений крыс, особенно в тропических и субтропических странах, а интенсивное развитие парового флота обеспечивало широкую пассивную миграцию крыс из порта в порт (В. Н. Федоров и В. П. Козакевич, 1959). Чумной микроб, проникнув из очагов «дикой» чумы в поселения синантропных крыс, мог сохраняться среди крыс длительное время.

К настоящему времени в мировых очагах «дикой» чумы выявлено значительное число видов носителей и переносчиков ее возбудителя. Безусловно основное место среди первых занимают различные виды грызунов, среди вторых — различные виды блох.

Первый сводный список видов грызунов, вовлекавшихся в эпизоотии чумы, дали Wu Lien-teh и др. (1936). За ним следовали сводки В. М. Туманского (1938, 1958), Meyer (1942) для США, Pollitzer (1954), Macchiavello (1954), Ю. М. Ралля (1958, 1960) и др.

Значительные уточнения в списки носителей и переносчиков внесены Комитетом экспертов по чуме Всемирной организации здравоохранения в его «Третьем докладе» (Third Report, 1959). Приведенный в нем список грызунов, обнаруженных зараженными чумой в условиях природы, включает названия 235 видов и подвидов, не считая синантропных крыс и домовых мышей. Список видов и форм блох, из которых выделяли культуры возбудителя чумы, содержит 99 названий, не считая названий блох, паразитирующих на крысах и домовых мышах. В последние годы список выявленных носителей и переносчиков чумы еще увеличился.

Помимо грызунов, во время эпизоотий среди них спорадически обнаруживали также зараженных чумой представителей других систематических групп млекопитающих: ежей, землероек, хорьков и других представителей семейства Mustelidae, вивер, лисиц, обезьян (род Macacus), домашних кошек, двугорбых и одногорбых верблюдов, даманов (семейство полукопытных) и некоторых других. Сейчас очевидно, что все эти животные не играют какой-либо значительной роли в сохранении возбудителя чумы в природе, однако эпидемическое значение спорадических случаев чумы у них, особенно у домашних (верблюды, кошки) или промысловых (хорьки, лисицы и т. п.) животных, может быть очень велико.

Равным образом, помимо блох, обнаруживались зараженными чумой в природе или заражались в эксперименте ряд других видов кровососущих членистоногих: клещи, главным образом из семейства Ixodidae и Argasidae, вши грызунов и человека, постельные клопы, некоторые кровососущие двукрылые. Однако тщательно собранные экспериментальные данные и эпизоотологические наблюдения показали, что только блохи обеспечивают закономерную передачу чумного микроба от одного восприимчивого животного другому.

Таким образом, феномен энзоотии чумы обусловлен циркуляцией чумного микроба в природе по схеме: грызун — блоха — грызун. Грызуны служат основными источниками (резервуарами) чумного микроба в природе, а блохи — его переносчиками.

Исключительная роль блох как переносчиков чумы объясняется наличием у них особого механизма передачи, открытого впервые в 1914 г. Bacot и Martin и подробно изученного в дальнейшем большим числом авторов (И. Г. Иофф, 1941; В. Н. Федоров, И. И. Рогозин и Б. К. Фенюк, 1955). Механизм этот состоит в следующем.

Блоха, насосавшись крови на чумном грызуне в период предагональной бактериемии у него, не сразу приобретает способность заражать восприимчивых животных. Необходимо, чтобы бактерии чумы размножились в пищеварительном тракте блохи. В процессе размножения они могут склеиваться в глыбки, видимые под микроскопом в виде черных пятен. Эти глыбки, склеиваясь друг с другом, могут закупорить просвет желудка и преджелудка блохи. Возникает так называемый чумной блок (рис. 35). «Блокированная» блоха продолжает испытывать голод и пытается сосать кровь. Однако заглатываемая кровь не в состоянии протолкнуть блок, что вызывает ее обратный отток («отрыжку») и попадание в ранку в коже хозяина. Вместе с кровью в ранку вымывается какое-то количество бактерий.

Блокированные блохи проявили в опытах высокую способность заражать. Одного укуса такой блохи часто достаточно, чтобы вызвать смертельное заболевание восприимчивого к чуме грызуна. Наряду с этим известны случаи, когда укусы блокированных блох не вызывали заражения.

Поскольку блокированная блоха фактически не получает пищи, она значительно чаще кусает своих хозяев, чем здоровая. У блох разных видов в зависимости от внешней температуры, влажности и частоты повторного питания блок образуется через разные сроки: от 1½—3 до 150—200 суток после заражения. Блокированные блохи, как правило, быстро погибают. Возможен также размыв (рассасывание) блока, возобновление у блохи способности питаться и повторное образование блока.

Трансовариальная передача чумного микроба у блох отсутствует. Гибнет этот микроб и попадая в пищеварительный тракт личинок блох.

Продолжительность жизни блох грызунов в среднем относительно невелика, и у многих видов в течение года происходит смена 1—2—3 генераций. Тем не менее известно выживание в условиях опыта здоровой сусликовой блохи Neopsylla setosa 1725 дней, а зараженной чумой сурчиной блохи Oropsylla silantiewi — 358 дней. В природе зараженные чумой блохи обнаружены в пустующих норах зимоспящих грызунов через 8 месяцев после прекращения эпизоотии (И. Г. Иофф, 1941).

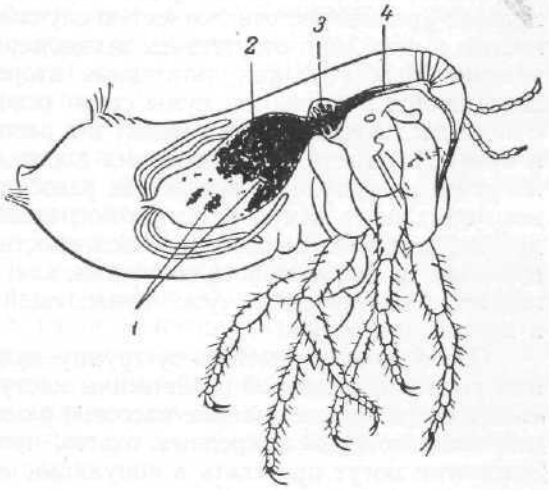


Рис. 35. Схема блокированной блохи (по Hirst, 1953).

1 — комки бактерий чумы; 2 — желудок; *3* — поджелудок; *4* — пищевод, запробкованный бактериями чумы.

Невзирая на большое число видов грызунов и блох, вовлекающихся в эпизоотии чумы, не всем им принадлежит одинаковая роль в сохранении природных очагов чумы и развитии эпизоотий. Грызунов по этому признаку можно разделить на основных и второстепенных носителей чумного микроба.

Только основные носители являются виновниками природной очаговости чумы. Второстепенные же лишь вовлекаются в эпизоотии, когда те протекают среди основных носителей, и не играют самостоятельной роли в укоренении чумы в природе, хотя могут иногда иметь большое эпидемиологическое значение.

Всем основным носителям чумы свойственны следующие особенности экологии: а) относительно высокая и стабильная плотность поселений, не подверженная очень резким колебаниям по сезонам и годам; б) относительная непрерывность поселений на больших пространствах или наличие связи между отдельными поселениями, если для них характерна известная моза-

ичность; в) паразитирование на этих грызунах таких видов блох, которые могут быть активными переносчиками чумы и обладают относительно большой жизнестойкостью, определяемой благоприятными микроклиматическими условиями в глубоких норах основных носителей (Б. К. Фенюк, 1944, 1948). Ни одному грызуну, играющему в природном очаге роль второстепенного носителя, не присущи все эти признаки одновременно.

В качестве основных носителей чумы в ее природных очагах выступают: в горных очагах Средней и Центральной Азии — различные виды сурков (Marmota baibacina, M. caudata, M. himalajana), в монгольских и забайкальских степях — сурок-тарбаган (M. sibirica), *в степях Северо-Восточного Китая—даурский суслик (Citellus dauricus), в Северо-Западном* Прикаспии — малый суслик (C. pygmaeus), в пустынях советской Средней Азии — большая песчанка (Rhombomys opimus), в Волжско-Уральских песках — полуденная песчанка (Meriones meridianus), в Северной Индии — индийская песчанка (Tatera indica), в Иранском Курдистане и Закавказье — ливийская песчанка (Meriones libycus), возможно с участием других видов песчанок, в Северной Америке — калифорнийский суслик (Citellus beecheyi), луговые «собачки» (Cynomys) и другие виды сусликов, в Южной Америке — морские свинки (Caviidae) и некоторые хомяки (Oryzomys, Akodon), в Южной Африке — песчанка Брантса (Tatera brantsi), в Северной Африке — песчанка шави (Meriones shawi) и т. д.

Второстепенные носители чумы могут быть в свою очередь подразделены на случайных и факультативных (Б. К. Фенюк, 1948).

Случайные второстепенные носители вовлекаются в эпизоотии лишь спорадически, причем некоторые из них очень редко, что обусловлено рядом причин: крайней малочисленностью случайных носителей или их резистентностью к чуме, или отсутствием закономерного общения с основными носителями. Наоборот, факультативные второстепенные носители регулярно вовлекаются в эпизоотии чумы среди основных носителей, так как имеют с ними достаточно тесный контакт и в разной степени высоковосприимчивы к чуме. Но занять место основных носителей факультативные носители не могут по ряду причин: вследствие разобщенности (мозаичности) поселений некоторых видов факультативных носителей или общей низкой численности других, или резких колебаний численности по годам при продолжительных периодах ее депрессивного состояния, или, наконец, вследствие очень высокой восприимчивости к чуме, приводящей к вымиранию, популяции вида в местах эпизоотии.

Особо следует отметить ту группу видов факультативных второстепенных носителей, которой свойственны наступающие иногда бурные подъемы численности, так называемые массовые размножения, которые, как правило, сопровождаются в природных очагах чумы интенсивными эпизоотиями. *Эпизоотии могут протекать в популяции таких видов как самостоятельное* явление и быть нередко высокоэпидемичными.

В качестве примера таких видов можно назвать для природных очагов в Прикаспийской низменности домовую мышь (Mus musculus), обыкновенную полевку (Microtus arvalis), степную пеструшку (Lagurus lagurus), для Южной Африки — многососковую мышь (Mastomys coucha) [1].

Надо, наконец, подчеркнуть, что свойство быть основным или второстепенным носителем чумы не является константой того или иного вида гры-

[1] Kartman и др. (1958) на основании относительно не продолжительных наблюдений в районе залива Сан-Франциско пришли к выводу, что в очагах США основными носителями чумы являются не суслики и луговые собачки, а полевки (Microtus californicus), относимые до сих пор к типичным второстепенным носителям. Аналогичный вывод сделан и М. И. Леви с соавторами (1961) после выявления эпизоотии чумы среди обыкновенных полевок в 1958 г. на Ленинаканском нагорье в Закавказье. Однако вопрос о признании мелких полевок с их неустойчивой численностью в качестве основных носителей чумы дискуссионен и требует дальнейшего изучения.

зуна, а определяется особенностями экологии его местной популяции, в первую очередь численность вида в данном очаге, размером заселенного им пространства, видовым составом и численностью блох и т. п. Поэтому один и тот же вид грызуна может выступать в роли основного носителя в одном очаге и быть второстепенным в другом. Не одинаково во всех природных очагах чумы и значение разных видов блох как переносчиков чумы.

Еще в ранний период изучения чумы в Индии и на Цейлоне было установлено, что блоха Xenopsylla cheopis является значительно более активным переносчиком чумы от крысы к крысе и от крыс к человеку, чем близкий вид—X. astia и все другие виды крысиных блох (см. И. Г. Иофф, 1941). В Северо-Западном Прикаспии среди нескольких видов сусликовых блох выявилась явно главная роль у двух видов — Ceratophyllus tesquorum и Neopsylla setosa (И. С. Тинкер, 1940). В степях Монголии, Забайкалья, в высокогорьях западного Тянь-Шаня основным переносчиком чумы в поселениях сурков служит блоха Oropsylla silantiewi (И. Г. Иофф и др., 1957). Среди многочисленных видов блох большой песчанки почти все исследователи выделяют в качестве основных переносчиков чумы наиболее массовые в том или ином районе Средней Азии виды и подвиды блох рода Xenopsylla (X. skrjabini, X. nuttali, X. gerbilli gerbilli, X. g. minax, X. g. caspica, X. hirtipes).

В настоящее время в советской литературе дискутируется вопрос о степени гостальности природных очагов чумы. Н. И. Калабухов (1949), Н. П. Наумов (1955) считают их полигостальными, В. Н. Федоров и Ю. М. Ралль (1960) развивают взгляд, что все природные очаги моногостальны, т. е. их существование обусловлено только одним видом грызуна — основного носителя чумы, *тогда как все остальные виды являются лишь второстепенными* носителями. Ясно лишь, что по отношению к чуме предложенное Е. Н. Павловским (1948) понятие гостальности необходимо применять с ориентацией только на основных носителей, будут ли они в числе одного или нескольких, так как только они обеспечивают устойчивое существование природного очага чумы. Весьма важными вопросами эпизоотологии чумы являются: сезонность эпизоотий, закономерности их развития и механизм сохранения чумы в природе в неэпизоотические годы.

Еще Английская комиссия в Индии (1907—1912) установила по наблюдениям в Бомбее и в деревнях Пенджаба, что эпизоотии среди крыс начинаются в декабре — январе, достигают максимума интенсивности в марте — апреле и прекращаются в мае. С июня по ноябрь обнаруживаются обычно лишь единичные зараженные крысы (см. также раздел «Эпидемиология чумы»). Особенно ярко сезонность эпизоотий проявляется у грызунов, залегающих в спячку. Но и у видов, не впадающих в спячку, когда зараженные особи могут встречаться в любое время года, обычны сезонные подъемы и падения интенсивности эпизоотий.

Так, для малых сусликов характерны две неравновеликие эпизоотические волны в течение года. Первая эпизоотическая волна более слабая и короткая, может наступить рано весной, вслед за пробуждением зверьков от зимней спячки (В. М. Туманский, 1935). Она обусловлена повышенным общением между сусликами в связи со спариванием и сменой зимних нор на летние. Вслед за спариванием суслики переходят к строго индивидуальному образу жизни, контакт между ними резко ослабевает и эпизоотия угасает. Вторая эпизоотическая волна, основная и более мощная, наступает в конце весны — начале лета. Она обусловлена расселением молодых сусликов из материнских нор, в процессе которого зверьки посещают большое число пустующих нор, где они могут столкнуться с зараженными чумой блохами (Н. И. Калабухов, 1929). Эта волна длится 1½—3 месяца, постепенно затухая. Основными причинами угасания летних эпизоотий служат: а) уменьшение контакта между сусликами с завершением расселения; б) уменьшение количества бодрствующих сусликов в связи с залеганием в спячку вначале взрослых самцов (конец весны), затем взрослых самок и в начале осени молодых зверьков; в) общее разрежение популяции сусликов вследствие их гибели от чумы и особенно от других причин; г) повышение общей резистентности сусликов к чуме по мере их подготовки к спячке, что сопровождается улучшением их физиологического состояния; д) возможное изменение возбудителя, о чем свидетельствует появление бактериофага.

Сходная схема эпизоотических циклов свойственна разным видам сурков. У степных сурков тоже имеются две эпизоотические волны — более слабая весенняя и интенсивная летняя, переходящие одна в другую без перерыва. Поскольку у сурков нет летней спячки, а только зимняя, общая продолжительность эпизоотии может достигать 5—6 месяцев. У высокогорных сурков наблюдаются только летние эпизоотии, а в связи с краткостью теплого времени года сезон эпизоотий сокращается до 3 месяцев.

У не залегающих в спячку основных носителей, например у песчанок, зараженные особи могут быть обнаружены на протяжении всего года. Однако наибольшей интенсивности эпизоотии достигают весной и осенью (рис. 36). Календарные сроки подъема и понижения

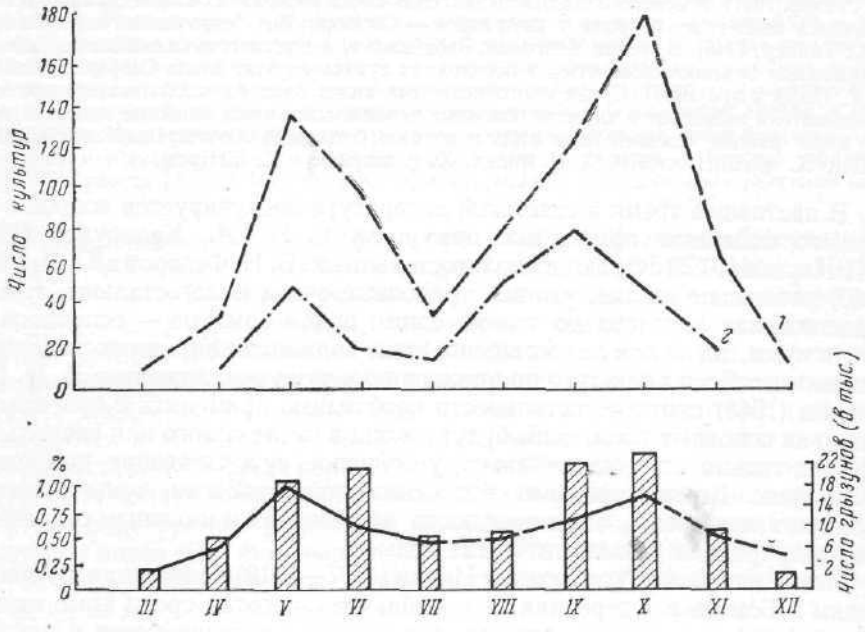


Рис. 36. Сезонность эпизоотий чумы в поселениях больших песчанок в Северном Приаралье (по Н. П. Наумову и др., 1959).

1 — количество культур от грызунов; *2* — количество культур от эктопаразитов; *3* — процент зараженности грызунов. Столбики — число исследованных грызунов.

интенсивности эпизоотий зависят от климатических условий местности и года, а причины этих колебаний — как от ряда экологических факторов, так, видимо, и от меняющейся по сезонам резистентности песчанок к чуме.

Наконец, у тех факультативных носителей, у которых эпизоотии могут принять характер самостоятельных, возникновение последних связано с ростом численности этих носителей, а максимум интенсивности приурочен обычно ко времени максимальной численности и повышения подвижности зверьков (миграций) в связи с перенаселением и неблагоприятными климатическими или кормовыми условиями.

Степень постоянства эпизоотий не одинакова в разных очагах. В одном типе очагов, названных В. Н. Федоровым и Ю. М. Раллем (1960) «стойкоактивными очагами чумы с острыми систематически возникающими эпизоотиями», последние повторяются в том или ином участке очага из года в год. Примером таких очагов может служить Северное Приаралье (Н. П. Наумов и др., 1959). В других очагах, например в среднеазиатских пустынях южного типа («вялые очаги с редким возникновением острых эпизоотий»), интенсивные эпизоотии продолжительностью 1—3 года со свойственными им сезонными подъемами и спадами сменяются многолетними периодами, на протяжении которых обнаружить возбудителя чумы не удается.

В межэпизоотические сезоны, четко выраженные у зимоспящих грызунов и менее четко у видов, не впадающих в спячку, возбудитель чумы сохраняется в природе в основном в организме блох, переживающих эти сезоны в глубоких норах грызунов. Возможно, известное значение имеют и сами грызуны, у которых инфекционный процесс принял на тот или иной срок затяжную (латентную) форму, а в дальнейшем вновь обострился.

Гораздо сложнее обстоит дело с проблемой сохранения чумного микроба в природных очагах в неэпизоотические периоды, когда его не удается обнаружить многие годы, иногда десятки лет подряд, до очередного подъема эпизоотийной активности. Такой долгий срок чумной микроб не может, конечно, сохраниться ни в организме блох, заразившихся во время последней эпизоотии, ни в организме латентно болеющих грызунов, так как продолжительность жизни грызунов и особенно блох невелика.

Для объяснения механизма сохранения возбудителя в природе в неэпизоотические годы было высказано несколько предположений. Приведем только некоторые из них: а) перемещение эпизоотий по просторам природного очага, в результате чего они могут появиться на прежнем месте много лет спустя после предыдущей эпизоотии; б) сохранение в неэпизоотические годы цепочки спорадических случаев острой чумы у грызунов на разных участках очага, что не улавливается при эпизоотологическом обследовании вследствие недостаточности его масштаба и несовершенства существующих методик; в) сохранение возбудителя в так называемых элементарных очагах, расположенных в оптимальных для грызунов местах.

Сущность последнего предположения сводится к следующему. Чумной микроб длительно сохраняется в элементарных очагах, так как при всяком освобождении нор в результате гибели их хозяев от чумы или других причин норы быстро вновь заселяются мигрантами с соседних территорий, что в свою очередь обеспечивает в таких норах постоянно высокую численность блох. При возникновении условий, способствующих интенсификации эпизоотического процесса, чума выносится из элементарных очагов на окружающие их пространства, приводя к развитию интенсивных и разлитых эпизоотий, по окончании которых возбудитель опять сосредоточивается только в элементарных очагах.

Наибольшему числу фактов, накопленных за последние десятилетия в горных очагах и в зоне северных пустынь Средней Азии, соответствует последнее предположение, т. е. гипотеза «микроочаговости чумы», развиваемая Н. П. Наумовым (1955, 1959). Однако в других местах, например в зоне южных пустынь, в Иранском Курдистане и некоторых других районах, устойчивые элементарные очаги выявить не удалось, в связи с чем выяснение механизма сохранения чумного микроба в природном очаге в неэпизоотические годы остается одной из наиболее актуальных задач эпизоотологии чумы.

Гипотеза микроочаговости чумы не отвергает значения перемещений эпизоотий в пространстве. Каков бы ни был механизм сохранения возбудителя чумы в природе, нельзя не учитывать того факта, что все природные очаги чумы, особенно на равнинах, занимают обширные пространства, заселенные ее основными носителями. К энзоотии чумы как эколого-географическому явлению приложимо общеизвестное зоогеографическое правило «обеднения островной фауны» (Б. К. Фенюк, 1958а). Прекращение в каком-либо районе по той или иной причине на длительное время хотя бы спорадических случаев чумы должно привести к полному исчезновению возбудителя в данном районе до его нового заноса извне. Обширность пространств природного очага обеспечивает сохранение возбудителя в критические пе-

риоды хоть в какой-нибудь части очага, откуда при возникновении необходимых условий он может снова проникать в места, где до этого исчез[1].

Зону природной очаговости чумы, даже в пределах одного материка, можно расчленить по географическому признаку на отдельные, в известной мере автономные части, которые можно считать самостоятельными, относительно автономными очагами (Б. К. Фенюк, 1958а). Такая автономность возможна в том случае, если между этими частями нет повседневного обмена возбудителем чумы вследствие наличия между ними трудно преодолимых географических или экологических преград для его носителей и переносчиков (крупные реки с широкими долинами, районы с хорошо освоенным земледелием, горные хребты, разделяющие пустынные районы, и т. п.). Автономность таких очагов относительна потому, что в исторических и тем более в геологических масштабах времени чумной микроб неоднократно преодолевал преграды, разделяющие эти очаги, в том числе и в наше время. Автономность отдельных очагов облегчает проведение в них оздоровительных мероприятий.

Специалисты по чуме неоднократно предпринимали попытку типизации (классификации) природных очагов чумы. В качестве основы для классификации разные авторы предлагали: степень активности и стойкости энзоотии чумы, эпидемичность эпизоотий, видовую принадлежность основных носителей, физико-географические или административные признаки и т. п. В работе В. Н. Федорова и Ю. М. Ралля (1960) предложена классификация, в наибольшей мере соответствующая современным представлениям советских ученых о природной очаговости и эпидемиологии чумы. В этой работе приведена также библиография по данному вопросу.

ПРОФИЛАКТИКА ЧУМЫ И БОРЬБА С НЕЙ

Н. И. Николаев и *Б. К. Фенюк*

Как было показано в разделе «История чумы», за последние годы резко снизилась заболеваемость чумой на всем земном шаре, в том числе в Индии, на островах Ява, Мадагаскар, в Бирме. Это объясняется угасанием очагов «крысиной» чумы, происходящим, очевидно, под влиянием трех основных факторов: а) ограничительных мер, предусмотренных международными конвенциями по борьбе с чумой, что сократило случаи завоза крыс из одного порта в другой; б) значительного усиления медицинской службы, даже в слаборазвитых странах, что уменьшило число заболеваний по контакту человека с человеком; в) широкого внедрения в практику синтетических инсектицидов, применяемых как органами здравоохранения, так и самим населением для борьбы с блохами.

Однако чума прочно удерживает свои позиции в ее природных очагах, и пока они существуют, сохранится опасность заражения человека и возникновения эпидемических вспышек чумы. Не исключена также опасность заноса чумы в различные страны, в том числе и в СССР, с больными чумой крысами или больным человеком при современных средствах сообщения, особенно авиационным транспортом. Поэтому медицинские работники всегда должны быть готовы к предупреждению вспышек чумы как в ее природных

[1] *Большое внимание привлекла гипотеза Baltazard (1964) о возможности длительного* сохранения возбудителя чумы в субстрате глубоких нор грызунов, основанная на лабораторных опытах Mollaret и полевых наблюдениях Karimi, выделившего возбудителя чумы из почвы глубинных частей нор песчанок спустя 8 и 11 месяцев после окончания эпизоотии. Гипотеза заслуживает тщательной проверки.

очагах, имеющихся и на территории нашей страны, так и вследствие заноса из других стран.

Вопреки грозному прошлому чумы вести борьбу с ней в настоящее время значительно легче, чем 15—20 лет тому назад. Этому способствуют как свойства самой болезни (ограниченность механизмов передачи возбудителя, *отсутствие хронических форм чумы у человека, легкость разрыва эпидемических цепочек*), так и современные методы профилактики чумы и борьбы с ней (открытие средств эффективного лечения чумы, включая ее легочную форму, наличие четко разработанных схем локализации и ликвидации эпидемических вспышек и т. п.).

Профилактика чумы

Основное место в борьбе с чумой должны занимать профилактические мероприятия, т. е. предотвращение или ослабление опасности заболевания людей чумой и предупреждение развития единичных заболеваний в эпидемические вспышки. Характер этих мероприятий в значительной мере определяется особенностями эпидемиологии чумы в разных условиях.

Baltazard и Brygoo (1963) дают следующую классификацию эпидемических проявлений чумы у людей: а) эндемическая чума, характерная для типичных природных очагов «дикой» чумы и проявляющаяся в виде редких заболеваний человека бубонной чумой, подчас остающихся незамеченными [1]; б) эндемо-эпидемическая чума, возникающая вначале в виде единичных заболеваний в природных очагах, но развивающаяся в эпидемические вспышки вследствие включения в цепь передачи возбудителя человеческой блохи (Pulex irritans) или возникновения у заболевших осложнения в виде вторичной пневмонии и дальнейшего заражения человека от человека воздушно-капельным путем; в) анадемическая чума, свойственная странам, где источником бубонной чумы для человека служат домовые грызуны и их блохи; г) анадемо-эпидемическая чума, т. е. развитие эпидемических вспышек чумы в этих странах за счет передачи возбудителя от человека человеку вшами и человеческими блохами или воздушно-капельным путем; д) эпидемическая чума, возникающая при ее заносе в местности, в которой очагов чумы нет, но где она может дать бурную эпидемическую вспышку бубонно-септической и особенно легочной чумы. Несмотря на известную схематичность этой классификации, она может быть применена с практической целью.

Для предупреждения заноса чумы в порты, на железнодорожные станции, в аэропорты и города международными конвенциями предусмотрен ряд правил, обязательных для подписавших эти конвенции стран. В Советском Союзе действуют правила, разработанные Министерством здравоохранения СССР с учетом международных конвенций и местных условий (см. М. С. Коварский, 1951). Согласно этим правилам, в число предупредительных мероприятий входит: а) извещение карантинных учреждений о появлении первых случаев заболеваний, подозрительных на чуму; б) врачебный осмотр заболевших; в) санитарный осмотр транспортных средств, багажа, грузов и пассажиров; г) выявление и изоляция больных и подозрительных на заболевание чумой; д) обсервация соприкасавшихся с ними; е) бактериологическое исследование подозрительных на чуму объектов (материал от больных или трупов, грызуны и их эктопаразиты и т. п.); ж) предохранительные прививки; з) дезинфекция и дезинсекция по показаниям.

В число мер, которые должны предупредить завоз чумы с крысами в морские порты, входят также: а) обязательное систематическое истребление крыс и мышей на судах, совершающих рейсы в неблагоприятные по чуме

[1] Малая эпидемичность весьма характерна для многих очагов «дикой» чумы. Показательно, например, что в США эпизоотии чумы с 1908 по 1951 г. были выявлены в 131 округе 15 западных штатов, а заболевания людей (всего лишь 91 человек) — только в 7 штатах (Pollitzer, 1954).

порты; б) систематическое истребление этих грызунов на территории самих портов и портовых городов с тем, чтобы при заносе чумы не могли возникнуть эпизоотии среди портовых и городских крыс[1]; в) предотвращение возможности миграций крыс с судов в порт и обратно; г) создание на судах и в портовых постройках условий, препятствующих проникновению в них крыс («крысонепроницаемость»). При обнаружении на транспорте зараженных чумой грызунов требуется проведение тщательной дератизации и дезинсекции.

Карантинный надзор необходимо осуществлять и за ввозимыми грузами, особенно за такими, в которых может сохраниться возбудитель или зараженные им блохи (шкурки грызунов, хлопок, шерсть, тряпье для бумажной промышленности и т. д.). Если такие грузы следуют из неблагополучного по чуме порта, а в санитарном патенте или равнозначном ему документе не указано, что перед погрузкой была проведена соответствующая дезинфекция, ее необходимо провести в порте прибытия груза.

Для надзора за соблюдением всех правил карантина, помимо карантинных и санитарно-эпидемиологических станций (СЭС), в наиболее угрожаемых портах Советского Союза, главным образом в южных, имеются специальные портовые противочумные лаборатории, привлекаемые карантинной службой к обследованию и проведению мероприятий при всяком подозрении на чуму. Внутри страны — на аэродромах международного значения, железнодорожных узлах, а также в местах пересечения сухопутных границ — учреждены так называемые санитарно-контрольные пункты (СКП). Однако при современном скоростном транспорте, особенно воздушном, основное внимание по санитарной охране Советского Союза от завоза чумы и других карантинных болезней больным человеком должно быть сосредоточено в местных поликлинических и стационарных лечебных учреждениях общей медицинской сети, куда может поступить больной, недавно прибывший из-за рубежа. Основное место в профилактике чумы должны занимать соответствующие мероприятия в ее природных очагах. В Советском Союзе проведение этой работы возложено на сеть специализированных территориальных противочумных учреждений Министерства здравоохранения СССР, находящихся в непосредственном подчинении отдела особо опасных инфекций Главного санитарно-эпидемиологического управления министерства.

В состав этой сети входят: а) научно-исследовательские противочумные институты, обслуживающие обычно несколько природных очагов чумы; б) противочумные станции, подведомственные институтам по научным и организационно-методическим вопросам, дислоцированные по административному признаку (республика, область) и обслуживающие обычно крупную часть одного или двух—трех природных очагов; в) противочумные отделения, непосредственно подчиненные станциям и размещенные на территории, обслуживаемой станцией. Для более полного охвата территории природных очагов противочумные станции и их отделения выставляют сезонные (временные) противоэпидемические отряды (эпидемиологические отряды).

Следует указать, что наблюдение за природными очагами и осуществление комплекса профилактических мероприятий в них, а также мероприятий по локализации и ликвидации возможных вспышек чумы не могут быть обеспечены силами одних противочумных учреждений. К этой работе должны быть привлечены все медицинские учреждения, расположенные на территории природных очагов чумы.

---

[1] В последнее время придают все большее значение не дератизации, а дезинсекции портовых и городских объектов путем раскладки кучек дуста ДДТ на крысиных тропинках. Крысы затаскивают инсектицид на лапках и в шерсти в свои норы и гнезда, что вызывает гибель блох.

В комплекс противочумных медико-санитарных профилактических мероприятий в природных очагах входит следующее: а) эпидемиологическая разведка; б) истребление грызунов—носителей чумы; в) уничтожение блох—ее переносчиков; г) вакцинация населения против чумы; д) санитарно-просветительная работа среди населения. Значение каждого из этих мероприятий меняется в зависимости от степени конкретной эпидемической угрозы, природных условий местного очага, сезона года, условий быта аборигенного населения и т. п.

Эпидемиологическая разведка включает в себя ряд взаимосвязанных звеньев, а именно:

а) систематическое наблюдение за состоянием численности грызунов и их блох, а также условий их жизни (погода, состояние кормовой базы грызунов и т. п.) с целью прогноза дальнейших изменений численности как показателя эпизоотической ситуации;

б) наблюдение с помощью местного населения (санитарные уполномоченные, охотники, пастухи и т. п.) за падежом грызунов как показателем возможной эпизоотии;

в) эпизоотологическое обследование территории природного очага, т. е. бактериологическое исследование грызунов и их эктопаразитов на чуму, с целью своевременного выявления эпизоотий;

г) наблюдение с помощью специалистов ветеринарной службы за здоровьем верблюдов на территории тех очагов, где этих животных разводит местное население, вскрытие и бактериологическое исследование на чуму верблюдов, павших от неизвестных причин или заболевших и спешно прирезанных населением;

д) наблюдение за здоровьем населения с помощью медицинских работников общей медицинской сети и санитарных уполномоченных с целью раннего выявления больных чумой и недопущения развития единичных заболеваний в эпидемические вспышки (см. ниже).

Истребление грызунов является мощным средством профилактики чумы в ее природных очагах. Представление об эффективности борьбы с грызунами как противочумной меры возникло из наблюдений, что в разреженных поселениях грызунов интенсивные эпизоотии развиться не могут. Наряду с этим весь советский и мировой опыт борьбы с грызунами показывает, что она не является универсальным средством, одинаково эффективным во всех случаях (Creell, 1941; Meyer, 1947; Link, 1955; Б. К. Фенюк, 1959, 1960; Baltazard и Brygoo, 1963). Возможный и практически достижимый противоэпизоотийный и противоэпидемический эффект зависит от технической эффективности метода борьбы, от применяемой тактики и масштабов этого мероприятия, выбора объектов борьбы и т. д.

С эпидемиологической точки зрения можно различать три основные формы борьбы с грызунами в природных очагах чумы, определяемые тремя теоретически обоснованными противоэпидемическими целями: 1) истребление грызунов как мера временной профилактики чумы, расчленяемая в свою очередь на: а) текущую (экстренную) профилактику, т. е. истребление грызунов в местах уже выявленной эпизоотии, чтобы предотвратить или хотя бы уменьшить вероятность заболевания людей, и б) заблаговременную (отдаленную) профилактику, направленную на предотвращение на тот или иной срок самой возможности развития в данной местности интенсивной эпизоотии или проникновения ее сюда с соседних территорий; 2) истребление грызунов как метод полной ликвидации энзоотии чумы в относительно автономном природном

очаге (Б. К. Фенюк, 1948б, 1960; В. Н. Федоров, И. И. Рогозин, Б. К. Фенюк, 1955).

При осуществлении текущей (экстренной) профилактики в период эпизоотий истребление грызунов совершенно необходимо сочетать с дезинсекцией их нор. Если этого не делать, то оставшиеся в живых блохи, в том числе и зараженные чумой, мигрируя из нор на поверхность в поисках новых хозяев, повышают опасность заражения людей. Поскольку борьбу с этой целью проводят обычно на относительно небольших участках, то их быстро заселяют грызуны с соседних территорий, что при наличии зараженных блох может привести к обострению и затягиванию эпизоотий. Истреблению с целью экстренной профилактики подлежат как основные носители, так и массовые виды второстепенных носителей.

Наоборот, при истреблении грызунов с целью заблаговременной профилактики дезинсекция нор не нужна. Объектом борьбы могут быть только основные носители чумы, но при массовом размножении какого-либо второстепенного носителя его истребление становится обязательным. Для достижения поставленной цели истребительными работами надо охватывать целостные поселения грызунов и проводить их на больших площадях, чтобы сократить возможность миграции грызунов на очищенные от них участки. Истребительные работы этого типа не могут привести к ликвидации природного очага, так как после восстановления численности грызунов на обработанных площадях снова могут возникнуть эпизоотии.

Возможность полной ликвидации энзоотии чумы в относительно автономном природном очаге путем истребления грызунов теоретически вполне обоснована.

Практически апробирован метод так называемых сплошных очисток. Сущность метода, определившая и его название, состоит в том, что борьбу с грызунами проводят одновременно на больших площадях в расчете охватить истребительными работами за ряд лет всю территорию природного очага, а путем повторной борьбы и «зачисток» — поддерживать численность грызунов в разреженном состоянии несколько лет подряд, что должно привести к вымиранию блох и прервать в конечном итоге эпизоотические цепочки. Истреблять можно только основных носителей, не затрагивая второстепенных и блох.

Методом сплошных очисток радикально оздоровлен очаг в Северо-Западном Прикаспии, где основным носителем чумы служил малый суслик (Б. К. Фенюк, 1960), и в Забайкалье с основным носителем сурком-тарбаганом (Н. А. Донской, 1959). Большая трудоемкость и стоимость этого метода не позволяют рекомендовать его для повсеместного применения.

Начиная с 1958 г. в Северном Приаралье проводятся опытно-производственные работы по ликвидации энзоотии чумы не трудоемким и дорогим методом сплошных очисток, а путем истребления основных носителей— больших песчанок только в наиболее плотно заселенных ими центральных частях целостных поселений этих грызунов с оптимальными для них условиями жизни, где вследствие этого наиболее устойчиво сохраняются элементарные очаги чумы. Особенности данного метода, предложенного Н. П. Наумовым, описаны Н. П. Наумовым и Б. М. Касаткиным (1963) и во «Временном руководстве...» (1959).

Большое значение в оздоровлении природных очагов чумы имеет культурно-хозяйственное освоение их территории (распашка целины, обводнение, орошение, лесопосадки и т. п.), а в профилактике заболеваний чумой — повышение бытовой и санитарной культуры населения. Этот тезис хорошо подтверждают опыт ликвидации очага в Северо-Западном Прикаспии (А. К. Шишкин и др., 1959) и естественное угасание природной очаговости чумы в Восточной Европе (В. Н. Федоров, 1960).

Вакцинацию против чумы стали применять вскоре после открытия возбудителя этой болезни. Применявшиеся первое время вакцины из убитых чумных микробов не давали желаемого эффекта. Более эффективными оказались вакцины, приготовленные из живых микробов чумы, потерявших вирулентность, но обладающих иммуногенными свойствами. Из известных вакцинных штаммов чумного микроба наиболее широко применяется, в том числе и в СССР, штамм EV в виде приготовленной из него живой сухой противочумной вакцины (Е. И. Коробкова, 1956).

Применявшиеся прежде подкожные прививки заменены накожными и отчасти внутрикожными. Создаваемый прививкой иммунитет сохраняется около года. В условиях неблагоприятной эпидемиологической обстановки ревакцинацию рекомендуют проводить через 6 месяцев.

Прежде в Советском Союзе проводили широкую вакцинацию населения, проживающего в природных очагах чумы. В настоящее время вакцинируют только те контингенты, которым непосредственно угрожает опасность заражения и только в период этой опасности, например сельское население, особенно пастухов, охотников и т. п., в период эпизоотии, а также сотрудников противочумных учреждений, работающих с чумой. Некоторые специалисты, например Baltazard и Brygoo (1963), считают вакцинацию при современных возможностях лечения чумы и дезинсекции ненужной.

Санитарно-просветительная работа среди населения играет в профилактике чумы весьма значительную роль. Информация населения о выявленных эпизоотиях, разъяснение опасности, которую представляют собой грызуны, некоторые хищники, верблюды, блохи, а также ознакомление со способами предохранения от заражения оказались, как показал опыт, чрезвычайно эффективными мерами.

Наконец, весьма важным элементом профилактики чумы в Советском Союзе является установление определенного р е ж и м а р а б о т ы в лабораториях, госпитале, изоляторе и т. п., обязательного для всех учреждений и лиц, работающих с возбудителем чумы, зараженными животными и больными людьми.

Борьба с чумой

В борьбе с чумой особо важное значение имеет своевременное выявление первых случаев заболеваний. Для этого в природных очагах чумы должна быть четко налажена работа по наблюдению за состоянием здоровья населения и выявлению первых случаев заболевания людей.

Вторым непременным условием является своевременное уведомление ближайших медицинских учреждений о заболеваниях чумой или подозрениях на чуму, быстрое прибытие медицинского персонала к месту заболеваний и быстрое проведение мероприятий по локализации очага.

По прибытии на место противочумный отряд обязан на основании клиники заболевания, результатов патологоанатомического вскрытия (в случае смерти) и бактериологического исследования установить характер заболевания или смерти, а при положительном предварительном диагнозе чумы — развернуть мероприятия по локализации и ликвидации вспышки чумы, т. е. госпитализировать и приступить к лечению больных, изолировать и начать профилактическое лечение соприкасавшихся с больными и трупами, провести дезинфекцию и дезинсекцию зараженных объектов, обсервировать население в районе очага и т. д.

Госпитализация больных. Каждый больной или подозрительный на заболевание чумой человек по выявлении его подлежит госпитализации. Это необходимо для предупреждения распространения инфекции и для правильного лечения и ухода за больным.

В местности, где обнаружен больной чумой, далеко не всегда могут быть условия для срочного развертывания противочумного стационара, но и в этих условиях надо изыскать возможность для разобщения больного (до помещения его в стационар) с окружающими его здоровыми людьми. При этом нельзя откладывать начало специфического лечения больного до помещения его в стационар. Следовательно, первоочередной задачей при обнаружении больного чумой является подыскание подходящих помещений для развертывания стационара.

По специфическим условиям работы в стационаре должны быть следующие помещения.

1. П о м е щ е н и е д л я п р и е м а б о л ь н ы х. Здесь больного раздевают, снятую одежду укладывают в мешок из плотной ткани, обильно посыпая ДДТ или гексахло-

раном, плотно завязывают и отправляют в дезинфекционную камеру. Больного обмывают, обрабатывают инсектицидом (в случае надобности), переодевают в больничное белье и направляют в палату.

2 Палаты. Больных бубонной чумой можно помещать по нескольку человек в одной палате. Больных легочной чумой надо содержать индивидуально. При недостатке отдельных комнат в госпитале рекомендуется делить общие палаты на индивидуальные боксы, используя для этой цели сшитые простыни, матрацные наволочки и т. п.

3. Санитарный пропускник для персонала. Здесь перед входом в госпиталь персонал надевает противочумный костюм, снимает и обеззараживает его по выходе из госпиталя и проходит санитарную обработку. В этом помещении также обеззараживают все предметы, которые подлежат выносу из больницы.

Противочумные костюмы после работы замачивают в дезинфицирующем растворе, поэтому необходимо рассчитать потребность в них, учитывая штат и время, необходимые для дезинфекции, мытья и просушки.

4. Помещение для дежурного персонала. В этом помещении хранят медикаменты, подготовляют инструменты, необходимые для манипуляции с больными (шприцы и др.); здесь же дежурный персонал ведет записи в температурные листки, истории болезни и т. д.

5. Кухня. Кухню можно устраивать общую для стационара и изолятора, если они расположены вблизи друг от друга. Вне кухни должен быть предусмотрен передаточный пункт, в котором производят переливание или перекладывание пищи из посуды кухни в посуду стационара и изолятора.

6. Морг для хранения и вскрытия трупов.

7. Лаборатория в зависимости от условий может быть раздельной или общей для стационара, изолятора и для исследования грызунов и эктопаразитов.

Лучшей мерой борьбы с чумой является немедленная госпитализация всех остролихорадящих больных. Для этого при чумном стационаре должно быть организовано провизорное отделение для помещения в него остролихорадящих больных до установления диагноза болезни. При появлении у таких больных признаков чумы их немедленно переводят в чумной стационар.

Транспорт, используемый для перевозки больных и трупов, каждый раз необходимо подвергать тщательной дезинфекции и дезинсекции.

Захоронение трупов умерших от чумы людей. Иногда медицинский отряд в чумном очаге может не застать больного в живых. Возможен летальный исход и в госпитале. Поэтому, чтобы предупредить возможность заражения чумой от трупа, его надо захоронить или подвергнуть кремации. Для установления диагноза все подозрительные и заведомо чумные трупы подлежат вскрытию и бактериологическому исследованию. В тех случаях, когда умершие были захоронены до прибытия противочумного отряда, в случае необходимости они должны быть эксгумированы с целью диагностики.

Захоронение трупа можно производить в гробу или без него, в зависимости от местных обычаев. Глубина могилы должна быть не менее 1,5—2 м. Перед укладыванием трупа в гроб на дно его стелют клеенку и насыпают хлорную известь, а перед опусканием трупа в могилу без гроба для обеззараживания вытекающей трупной жидкости дно могилы засыпают хлорной известью. Для предупреждения разрытия могилы в ближайшее время хищниками в нее засыпают хлорную известь или заливают 1 л хлорпикрина.

Изоляция лиц, соприкасавшихся с больными чумой, трупами и зараженными вещами является следующей неотложной задачей медицинского противочумного отряда при локализации заболеваний чумой. Она рассчитана на разрыв контактов путем 6-дневной изоляции всех людей, соприкасавшихся с больными чумой, их трупами или зараженными вещами.

Соприкасавшихся с больными легочной чумой следует изолировать индивидуально. Соприкасавшихся с больными бубонной и септической чумой можно подвергнуть групповой изоляции. У всех изолированных надо чаще измерять температуру (2—4 раза в сутки), а тех, у кого она повысится, немедленно помещать в госпиталь.

В обращении с изолированными медицинскому персоналу следует вести себя, как и с больными чумой. По своему устройству изолятор должен быть таким же, как и стационар. Для полного разобщения изолированных с населением необходимо организовать круглосуточную охрану изолятора.

Карантин. В тех случаях, когда нет уверенности, что все контактировавшие выявлены и изолированы, может возникнуть необходимость прибегнуть впредь до выяснения вопроса к крайней административной мере — наложению карантина, т. е. строгого запрета на выезд за пределы населенного пункта. В зоне очага перекрывают дороги и выставляют посты, которые не допускают выезда из пределов очага без специальных пропусков.

В понятие «карантин» входят и некоторые другие ограничительные меры, к которым надо подходить осторожно, чтобы уменьшить затруднение для населения. Так, если установлено, что заболевания чумой связаны с употреблением в пищу мяса больного верблюда, следует запретить продавать такое мясо, а на торговлю съестными продуктами вообще. Нужно запретить продажу поношенных вещей, а не закрывать магазины и т. п. При заболеваниях бубонной чумой нет необходимости закрывать школу, базар или прекращать работу в поле. Но при появлении случаев легочной чумы необходимо принять меры к ограничению общения населения между собой, прекратить занятия в школах, закрыть кино, театры и организовать тщательное наблюдение за работающими на производстве.

Обсервация населения в неблагополучной по чуме местности представляет собой организованное и систематическое наблюдение за населением с целью выявления подозрительных на чуму заболеваний и быструю ликвидацию новых очагов в случае их возникновения. Обсервация особенно необходима в тех случаях, когда быстрое выявление всех подлежащих изоляции представляет невыполнимую задачу вследствие значительного распространения инфекции или наличия разлитой эпизоотии. Обсервацией могут охватываться отдельные районы населенного пункта, весь пункт или несколько населенных пунктов.

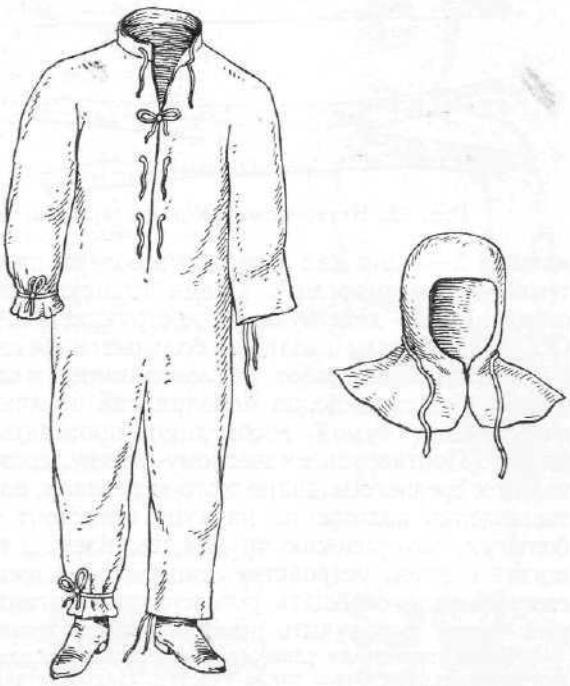


Рис. 37. Противочумный комбинезон и капюшон (по В. Н. Федорову и др., 1955).

Обеззараживание в очаге заболеваний чумой достигается путем проведения дезинфекции, дезинсекции и дератизации. Необходимый объем этих работ зависит от конкретной обстановки. Место и характер заболеваний определяют, какому виду обеззараживания следует уделить особое внимание, а какой проводить не требуется.

Ликвидация очага заболеваний чумой. Очаг заболеваний чумой считается ликвидированным только после того, когда из госпиталя будет выписан последний выздоровевший больной и будут проведены все работы по обеззараживанию очага (дезинфекция, дезинсекция и дератизация).

Больных бубонной чумой выписывают из госпиталя при нормальной температуре и общем хорошем самочувствии в течение 10—12 дней, при полном обратном развитии бубона и отрицательных результатах бактериологического и биологического исследований сока бубона, проводимых систематически через каждые 5—6 дней в течение болезни и в первые 10—12 дней после падения температуры до нормы.

Больных легочной чумой выписывают из госпиталя при стойкой нормальной температуре в течение 2—3 недель, отсутствии каких-либо признаков патологических изменений в легких, отрицательных результатах бактериологических и биологических исследований мокроты, проводимых через

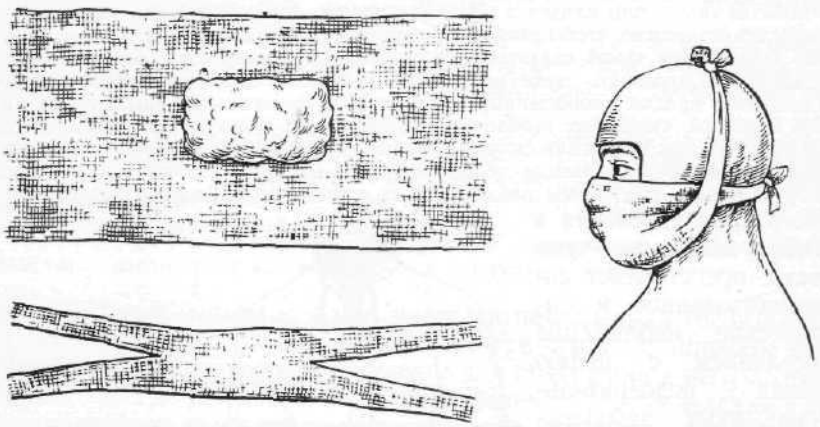


Рис. 38. Ватно-марлевая повязка (по В. Н. Федорову и др., 1955).

каждые 3—4 дня как в период заболевания, так и после стойкого падения температуры до нормы[1]. Время выписки выздоровевших от чумы больных определяется действующей инструкцией Министерства здравоохранения СССР по срокам изоляции больных инфекционными болезнями.

Организация работ по локализации и ликвидации очага заболеваний чумой. При проведении мероприятий по локализации и ликвидации очага заболеваний чумой необходимо проводить сложную организационную работу. Противоэпидемическому отряду, состоящему из 1—2 врачей и 3—4 человек среднего медицинского персонала, по прибытии на место и при подтверждении подозрений на чуму предстоит тяжелая работа по эвакуации больных, захоронению трупов, выявлению и эвакуации лиц, соприкасавшихся с ними, устройству стационара и изолятора и т. д. Поэтому важно своевременно сообщать вышестоящей организации о появлении заболеваний чумой и получить помощь в проведении всех мероприятий.

В зависимости от размеров очага отдельные разделы работы могут быть объединены или разделены на более узкие участки. Наиболее целесообразно выделить ответственных лиц за следующие участки работы: а) госпитализация больных и подозрительных на заболевание чумой; б) изоляция контактировавших; в) лабораторное обслуживание; г) подворные обходы; д) инструктаж работников общемедицинской сети и санитарного актива; е) патологоанатомическое вскрытие умерших; ж) политическая и санитарно-просветительная работа; з) зоологическая работа; и) паразитологическая работа; к) дезинфекция, дизинсекция, дератизация, захоронение трупов; л) карантинные мероприятия; м) проведение профилактических прививок; н) истребление грызунов в поле; о) хозяйственное обеспечение продуктами питания, госпитальным и лабораторным имуществом, бельем и другими предметами; п) обеспечение транспортом и связью; р) бухгалтерский учет. Отдельные разделы работы могут быть поручены только хорошо подготовленным специалистам, другие разделы могут возглавлять опытные хозяйственники.

[1] Бациллоносительство при чуме не установлено.

Успешное проведение всех мероприятий по ликвидации очага чумы может быть обеспечено только с помощью местных партийных и советских органов.

Меры личной профилактики. Кроме исключительного внимания и сознательного отношения к работе всего персонала, во всех случаях, когда персонал вынужден соприкасаться с заразным материалом, ему необходимо пользоваться защитным противочумным костюмом и строго соблюдать правила его ношения.

Полный противочумный костюм состоит из специального комбинезона, капюшона, сапог, ватно-марлевой повязки, очков-консервов, резиновых перчаток и медицинского халата. Комбинезон шьют из плотной ткани с завязками на концах брюк и рукавов; он наглухо застегивается спереди. Застежки лучше делать не на пуговицах, а в виде завязывающихся тесемок. Капюшон шьют так, чтобы были закрыты вся голова и шея и оставалось открытым только лицо (рис. 37). При пошиве комбинезонов и капюшонов надо учитывать, что при работе отряда в зимнее время их надо надевать на теплые брюки, куртку и шапку, поэтому размеры их должны быть увеличены.

Ватно-марлевую повязку (респиратор) делают из куска марли длиной 1 м и шириной 50 см. На марлю (в центре) кладут в продольном направлении ровный слой ваты толщиной 1,5—2 см, длиной около 25 см и шириной 15—17 см. Выступающие из-под ваты края марли заворачивают на слой ваты, а длинные концы марли получающегося свертка разрезают вдоль, немного не доходя до ватной прослойки. Респиратор надевают на лицо так, чтобы были закрыты рот и нос, для чего верхний край респиратора должен приходиться под нижнюю часть орбит, а нижний слегка заходить под подбородок. Разрезанные концы респиратора завязывают: *верхние — под затылком, а нижние — на темени (как пращевидная повязка)*. Пространства по сторонам носа закладывают ватой (рис. 38).

Противочумный костюм надо надевать в определенном порядке. Сначала надевают комбинезон, затем резиновые *сапоги (тесемки штанов комбинезона плотно завязывают* поверх голенищ сапог), после чего надевают капюшон (нижний край капюшона заправляют под воротник комбинезона); поверх капюшона надевают респиратор, а затем очки (шоферские или авиационные), на руки резиновые перчатки. *Последним надевают медицинский халат (с застежками позади)*; завязками его рукавов плотно охватывают резиновые перчатки (рис. 39).

При вскрытии трупов поверх халата надевают клеенчатый фартук и нарукавники, которые стягиваются у запястья и выше локтя вшитыми в нарукавники резинками, или надевают резиновый халат с резинками на концах рукавов.

Там, где при работе в очаге медицинскому персоналу угрожает встреча с зараженными чумой эктопаразитами (блохи, клещи), *комбинезоны пропитывают или посыпают ДДТ* или гексахлораном. По окончании работы противочумный костюм снимают в следующем порядке: сначала снимают очки, потом респиратор, за респиратором халат, затем обмывают дезинфицирующим раствором сапоги (до штанов комбинезона) и *снимают комбинезон и капюшон, последними* снимают перчатки. Перед каждой операцией раздевания и после нее руки в перчатках обмывают в дезинфицирующем растворе, каждый предмет противочумного костюма немедленно после снятия погружают в дезинфицирующий раствор (*сулема 1:1000, лизол 3%*).



Рис. 39. Полный противочумный костюм (по В. Н. Федорову и др., 1955).

Все работающие в очагах заболеваний чумой должны быть заранее привиты против чумы, а при работе в очаге обязаны 2 раза в день измерять температуру. В случае повышения температуры медицинский работник должен быть изолирован в провизорное отделение госпиталя.

ЛИТЕРАТУРА

Аванян Л. А. и Губина Н. Е. Ж. микробиол., 1961, № 3, стр. 92.
Аверьянова Е. И. и Жабин В. И. Труды 1-й городской конференции молодых научных работников Саратовского мед. ин-та. Саратов, 1963, стр. 63.
Адамов А. К., Гольдфарб Л. М. и Кузнецова Н. И. Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1962, т. 53, № 5, стр. 103.
Акимович В. В., Земцова И. Н. и Гончарова Н. С. В кн.: Микробиология и иммунология особо опасных инфекций. Саратов, 1964, стр. 221.
Алтарева Н. Д., Антонов А. М., Жданов В. М. и др. Труды ин-та «Микроб». Саратов, 1958, в. 2, стр. 68.
Анисимов П. И. Цитология чумного микроба в процессе его изменчивости. Автореф. дисс. канд. Саратов, 1961.
Анисимова Т. И. Экспериментальная чума у серых крыс Rattus norvegicus. Автореф. дисс. канд. Саратов, 1962.
Афанасьева О. В. и Микулин М. А. В кн.: Природная очаговость и эпидемиология особо опасных инфекционных заболеваний. Саратов, 1959, стр. 181.
Бароян О. В. Очерки по мировому распространению важнейших заразных болезней человека. (Заболеваемость в зарубежных странах). М., 1962.
Бахрах Е. Э. и Егорова В. Д. В кн.: Особо опасные и природноочаговые инфекции. М., 1962, стр. 181.
Бахрах Е. Э., Даванков А. Б., Мартенс Л. А. и др. Ж. микробиол., 1962, № 3, стр. 51.
Бахрах Е. Э., Коробкова Е. И., Павлова Л. П. и Егорова В. Д. Труды ин-та «Микроб». Саратов, 1960, вып. 4, стр. 63.
Борзенков А. К. Труды ин-та «Микроб». Саратов, 1960, вып. 4, стр. 381.
Громашевский Л. В. В кн.: Механизм передачи инфекции. Киев, 1962, стр. 97.
Губарев Е. М., Заплатина С. И. и Коннова А. М. Труды Ростовского-на-Дону научно-исслед. противочумного ин-та. Астрахань, 1956, в. 10, стр. 69.
Губарев Е. М. и Ивановский Н. Н. Биохимия чумного микроба Pasteurella pestis. М., 1958.
Дертева И. И. Труды ин-та «Микроб». Саратов, 1960, в. 4, стр. 69.
Домарадский И. В. и Иванов В. А. Ж. микробиол., 1957, № 2, стр. 54.
Домарадский И. В., Мосолова О. Н., Денисенко Л. К. и др. Методика быстрого обнаружения чумного микроба при помощи бактериофага. Иркутск, 1957.
Жуков-Вережников Н. Н. Иммунология чумы. М.—Л., 1940.
Жуков-Вережников Н. Н. Диагноз чумы и холеры. М., 1943.
Жуков-Вережников Н. Н. Ж. микробиол., 1945, № 4—5, стр. 34.
Жуков-Вережников Н. Н. и Пехов А. П. Генетика бактерий. М., 1963.
Жуков-Вережников Н. Н. и Харлампович С. И. В кн.: Руководство по микробиологической диагностике инфекционных болезней. М., 1964, стр. 501.
Заплатина С. И. Труды Ростовского-на-Дону противочумного ин-та. Шахты, 1956, т. 15, в. 1, стр. 127.
Иофф И. Г. Вопросы экологии блох в связи с их эпидемиологическим значением. Пятигорск, 1941.
Иофф И. Г., Наумов Н. П., Фолитарек С. С., Абрамов Ф. И. В кн.: Природноочаговые трансмиссивные болезни в Казахстане. Алма-Ата, 1951, стр. 173.
Калабухов Н. И. Зоолог. журн., 1949, т. 28, в. 5, стр. 389.
Карпузиди К. С. и Макаровская Л. Н. Труды Ростовского-на-Дону научно-исслед. противочумного ин-та. Астрахань, 1956, в. 10, стр. 44.
Коварский М. С. Санитарная охрана границ СССР. М., 1951.
Коновалова С. Вестн. микробиол., 1930, т. 9, в. 4, стр. 513.
Коробкова Е. И. Живая противочумная вакцина. М., 1956.
Коробкова Е. И. Ж. микробиол., 1957, № 11, стр. 143.
Коробкова Е. И. Труды ин-та «Микроб». Саратов, 1958, в. 2, стр. 40.
Коробкова Е. И. Ж. микробиол., 1963, № 11, стр. 76.
Коробкова Е. И., Горохов В. И., Сиволобов В. Ф. и Лобанов В. Н. Труды ин-та «Микроб». Саратов, 1960, в. 4, стр. 3.
Коробкова Е. И., Павлова Л. П. и Бахрах Е. Э. Ж. микробиол., 1961, № 9, стр. 37.
Коробкова Е. И. и Самойлова Л. В. Ж. микробиол., 1962, № 11, стр. 76.
Коробкова Е. И. и Лискина И. В. Ж. микробиол., 1963, № 1, стр. 73.
Коробкова Е. И. и Павлова Л. П. В кн.: Специфическая профилактика особо опасных инфекций. М., 1964, стр. 237.
Кураев И. И. Труды ин-та «Микроб» Саратов, 1960, в. 4, стр. 369.

Кучерук В. В. Млекопитающие степей Палеарктики, природные очаги чумы в степи и некоторые вопросы природной очаговости этой инфекции. Автореф. дисс. докт., М., 1960.
Леви М. И., Канатов Ю. В., Сагатовская Л. В. и Канатова Е. А. Труды Ростовского-на-Дону противочумного ин-та. Ростов н/Д, 1961, т. 18, стр. 3.
Леви М. И. и Момот М. И. Сборник научных работ Элистинской противочумной станции. Элиста, 1961, в. 2, стр. 207.
Леви М. И., Новикова Е. И., Сучков Ю. Г. и др. Сборник научных работ Элистинской противочумной станции. Элиста, 1961, в. 2, стр. 199.
Левина А. А. В кн.: Вопросы природной очаговости и эпизоотологии чумы в Туркмении. Ашхабад, 1960, стр. 241.
Ленская Г. Н. Труды ин-та «Микроб». Саратов, 1951, в. I, стр. 3.
Ленская Г. Н. В кн.: Живые вакцины. М., 1956, т. 2, стр. 53.
Лешкович Л. И. Ж. микробиол., 1958, № 2, стр. 34.
Лобанов В. Н. В кн.: Вопросы природной очаговости и эпизоотологии чумы в Туркмении. Ашхабад, 1960, стр. 141.
Лобанов В. Н. Методическое руководство по борьбе с чумой у верблюдов. Саратов, 1963.
Микулин М. А., Загнибородова Е. Н., Зайцева В. И. и Бахаева А. В. В кн.: Вопросы природной очаговости и эпизоотологии чумы в Туркмении. Ашхабад, 1960, стр. 22.
Наумов Н. П., Жучаев А. А., Варшавский С. Н. и др. В кн.: Природная очаговость и эпидемиология особо опасных инфекционных заболеваний. Саратов, 1959, стр. 65.
Наумов Н. П. и Касаткин Б. М. Организационно-методические указания по истреблению большой песчанки с целью оздоровления территории от чумы. М., 1963.
Никаноров С. Вестн. микробиол. и эпидемиол., 1925, т. 4, в. 3, стр. 34.
Павловский Е. Н. Руководство по паразитологии человека. С учением о переносчиках трансмиссивных болезней. Т. 2. М.— Л., 1948.
Покровская М. П. В кн.: Природная очаговость и эпидемиология особо опасных инфекционных заболеваний. Саратов, 1959, стр. 348.
Покровская М. П., Левенсон В. И., Краскина Н. А. В кн.: Многотомное руководство по микробиологии, клинике и эпидемиологии инфекционных болезней. М., 1964, т. 3, стр. 190.
Пустовалов В. Л., Ованесова Н. Г., Коннова А. М. и Колесникова Л. И. В кн.: Особо опасные и природноочаговые инфекции. М., 1962, стр. 140.
Ралль Ю. М. Лекции по эпизоотологии чумы. Ставрополь, 1958.
Ралль Ю. М. Грызуны и природные очаги чумы. М., 1960.
Руднев Г. П. Зоонозы. М., 1959.
Савостин Д. Г., Коробкова Е. И., Ленская Г. Н. и др. Труды ин-та «Микроб». Саратов, 1958, в. 2, стр. 195.
Самойлова Л. В. Динамика развития иммунитета к чуме после прививки живой вакциной и особенности иммуногенеза при этой вакцинации. Автореф. дисс. канд. Саратов, 1963.
Тинкер И. С. Эпизоотология чумы на сусликах. Ростов-на-Дону, 1940.
Тинкер И. С. и Алешина Е. Н. В кн.: Лабораторная диагностика особо опасных и малоизвестных бактериальных инфекций. Ростов-на-Дону, 1963, стр. 71.
Трифонова А. А., Дертева И. Н., Сидорова Н. К. и др. В кн.: Особо опасные и природноочаговые инфекции. М., 1962, стр. 92.
Туманский В. М. Микробиология чумы. М., 1958.
Файбич М. М. и Джарылгасов С. А. Ж. микробиол., 1962, № 2, стр. 48.
Федоров В. Н. и Ралль Ю. М. Труды Противочумного ин-та Кавказа и Закавказья. Ставрополь Н/К., 1960, в. 4, стр. 36.
Федоров В. Н., Козакевич В. П. В кн.: Природная очаговость и эпизоотология особо опасных инфекционных заболеваний. Саратов, 1959, стр. 18.
Федоров В. Н., Рогозин И. И. и Фенюк Б. К. Профилактика чумы. М., 1955.
Фенюк Б. К. Труды научной конференции, посвященной 25-летию ин-та «Микроб». Саратов, 1948, стр. 37, 51.
Фенюк Б. К. Зоолог. журн., 1958, т. 37, в. 7. стр. 961.
Фенюк Б. К. Ж. микробиол., 1959, № 10, стр. 8.
Фенюк Б. К. В кн.: Природная очаговость и эпидемиология особо опасных инфекционных заболеваний. Саратов, 1959, стр. 222.
Флегонтова А. А. и Малафеева Л. С. Труды Научно-исслед. противочумного ин-та Кавказа и Закавказья. Ставрополь, 1961, в. 5, стр. 19.
Флоренсов А. А. Известия Иркутского противочумного ин-та Сибири и Дальнего Востока. Улан-Удэ, 1959, т. 20, стр. 87.

Чибрикова Е. В., Кузнецова Н. И., Табаков П. К. и Вельнер Е. В кн.: Особо опасные и природноочаговые инфекции. М., 1962, стр. 219.
Шишкин А. К., Слинко Л. И., Рожков В. С. и др. В кн.: Природная очаговость и эпидемиология особо опасных инфекционных заболеваний. Саратов, 1958, стр. 328.
Яромюк Г. А. Фибринолитические свойства чумного микроба и природа его фибринолитической субстанции. Автореф. дисс. канд. Иркутск, 1964.
Яфаев Р. Х. Ж. микробиол., 1963, № 5, стр. 23.
Ajl S. J. a. Rust J. Ann. New York. Acad. Sci., 1960, v. 88, № 5, p. 1152.
Amies C. R. Brit. J. Exp. Path., 1951, v. 32, p. 259.
Baltazard M. Bull. World Health Org., 1960, v. 23, p. 247.
Baltazard M. Med. et Hyg., 1964, v. 22, p. 172.
Baltazard M., Bahmanyar M. Bull. World Health Org., 1960, v. 23, p. 169.
Baltazard M., Bahmanyar M., Mostachfi P. a. oth. Bull. World Health Org., 1960, v. 23, p. 141.
Baltazard M. et Brygoo E. R. Rev. d'Immunol., 1963, v. 27, № 3, p. 123.
Baltazard M., Davis D. H. S., Devignat R. a. oth. Bull. World Health Org., 1956, v. 14, p. 457.
Ben-Efraim S., Aronson M. a. Bichowsky-Slomnicki L. J. Bact., 1961, v. 81, № 5, p. 704.
Bent D. F., Rosen H., Levenson S. M. a. oth. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1957, v. 95, № 1, p. 178.
Berendt R. F. J. Bact., 1958, v. 75, № 2, p. 217.
Brubaker R. R. a. Surgalla M. J. J. Bact., 1962, v. 84, p. 615.
Brubaker R. R. a. Surgalla M. J. J. Infect. Dis., 1964, v. 114, № 1, p. 13.
Burrows T. W. Ann. New York. Acad. Sci., 1960, v. 88, № 5, p. 1125.
Burrows T. W. Brit. med. Bull., 1962, v. 18, p. 69.
Burrows T. W. a. Bacon G. A. Brit. J. Exp. Path., 1956, v. 37, p. 286; p. 481.
Burrows T. W. a. Bacon G. A. Brit. J. Exp. Path., 1958, v. 39, № 3, p. 278.
Cocking E. C., Keppie J., Witt K. a. Smith H. Brit. J. Exp. Path., 1960, v. 41, № 5, p. 460.
Crocker T. T., Chen T. H. a. Meyer K. F. J. Bact., 1956, v. 72, № 6, p. 851.
Crumpton M. J. a. Davies D. A. L. Proc. Roy. Soc., 1956, v. 145, p. 109.
Davies D. A. L. Biochem. J., 1956, v. 63, p. 105.
Devignat R. Bull. World Health Org., 1954, v. 10, p. 463.
Druett H. A. a. oth. J. Hyg., 1956, v. 54, p. 37.
Ehrenkranz N. J. a. Meyer K. F. J. Infect. Dis., 1955, v. 96, p. 138.
Eisler D. M. J. Bact., 1961, v. 81, p. 241.
Fedorov V. N. J. Hyg. Epidem., 1960, v. 4, p. 135.
Fenyuk B. K. Bull. World Health Org., 1960, v. 23, p. 263.
Girard G. Ann. Inst. Pasteur, 1956, v. 90, p. 8.
Girard G. Biol. medicale, 1963, v. 52, p. 631.
Higuchi K. a. Carlin C. E. J. Bact., 1957, v. 73, № 1, p. 122.
Higuchi K. a. Carlin C. E. J. Bact., 1958, v. 75, № 4, p. 409.
Higuchi K. a. Smith J. L. J. Bact., 1961, v. 81, № 4, p. 605.
Hirst L. F. The conquest of plague. A study of the evolution of epidemiology. Oxford, 1953.
Jackson S. a. Burrows T. W. Brit. J. Exp. Path., 1956, v. 37, p. 570, 577.
Kartman L., Prince F. M., Quan S. F. a. Stark H. E. Ann. New York Acad. Sci., 1958, v. 70, № 3, p. 668.
Keppie J., Smith H. a. Cocking E. C. Nature, 1957, v. 180, p. 1136.
Kupferberg L. L. a. Higuchi K. J. Bact., 1958, v. 76, № 1, p. 120.
Lawton W. D., Fukui G. M. a. Surgalla M. J. J. Immunol., 1960, v. 84, p. 475.
Link V. B. Publ. Health Rep., 1955, v. 52, № 3.
Macchiavello A. J. Trop. Med., 1954, v. 57, pp. 3, 45, 65, 87, 116, 139, 158, 191, 220, 238, 275, 294.
Meyer K. F. J. Immunol., 1950, v. 64, p. 139.
Mollaret H. H. Le bacille de Malasser et Vignal. Caractères culturaux et biochimiques. Paris, 1962.
Pirt S. J., Thackeray E. J. a. Harris-Smith R. J. Gen Microbiol., 1961, v. 25, p. 119.
Ransom J. P., Quan S. F., Hoggan M. D. Proc. Soc. Exp. Biol., 1955, v. 88, p. 173.
Schär M. Schweiz. Ztschr. allg. Path., 1956, v. 19, p. 71.
Schär M. a. Meyer K. F. Schweiz. Ztschr. allg. Path., 1956, v. 19, p. 51.
Scheidegger S. Schweiz. Ztschr. allg. Path. Bakt., 1957, Bd. 20, № 1, S. 47.
Seal S. C. Bull. World Health Org., 1960, v. 23, p. 283.

Silverman M. S., Elberg S. S., Meyer K. F. a. Foster L. J. Immunol., 1952, v. 68, p. 609.
Smith H., Keppie J., Cocking E. Brit. J. Exp. Path., 1960, v. 41, p. 452.
Spĕck R. S. a. Wolochow H. J. Infect. Dis., 1957, v. 100, № 1, p. 58.
Spivack M. L., Foster L., Larson A. a. oth. J. Immunol., 1958, v. 80, № 2, p. 132.
Spivack M. L. a. Karler A. J. Immunol., 1958, v. 80, № 6, p. 441.
Srikantan T. N., Krishna Murti C. R. a. Shrivastava D. L. Ind. J. Med. Res., 1958, v. 46, № 1, p. 1.
Surgalla M. J. Ann. New York Acad. Sci., 1960, v. 88, № 5, p. 1136.
Tchan Y. T. Bull. Soc. Path. Exot., 1949, v. 42, p. 89.
3-d report. Expert committee on plague. Geneva, 1959.
Wake A. Jap. J. Med. Sci. Biol., 1959, v. 12, p. 39.
Walker D. L. a. oth. J. Immunol., 1953, v. 70, p. 245.
Wessman G. E., Miller D. J. a. Surgalla M. J. J. Bact., 1958, v. 76, № 4, p. 368.

ЛЕЧЕНИЕ И ЭКСТРЕННАЯ ПРОФИЛАКТИКА ЧУМЫ[1]

Н. Н. Жуков-Вережников и *Н. К. Завьялова*

В разделе «Клиника чумы» указывалось, что основные формы чумы — бубонная и первичная легочная — отличаются по тяжести течения. Первая часто сопровождалась выздоровлениями, число которых увеличивалось при введении эффективных типов противочумной сыворотки, вторая до 40-х годов нашего века оставалась неизлечимой. История попыток радикального лечения чумы до этого периода изложена в монографиях Г. П. Руднева (1940), Н. Н. Жукова-Вережникова (1940), Politzer (1954) и для новейшего времени — в работах Н. Н. Жукова-Вережникова, И. Н. Майского (1950), Н. Н. Жукова-Вережникова, Н. К. Завьяловой (1959) и др.

В древние времена пытались лечить чуму и предупреждать ее с помощью средств, бывших в ходу в соответствующие эпохи. Русский врач и ученый Д. Самойлович (1781) был одним из первых, кто ввел в практику лечения чумы систематическое испытание всех воздействий, которые оказались эффективными при других болезнях. Эта система была неизбежной, так как поиски способов лечения чумы затруднялись в связи со скоротечностью заболевания и с особой обстановкой, складывавшейся во время чумных эпидемий. В бактериологическую эпоху Yersin (1896) изготовил противочумную сыворотку путем иммунизации лошадей и применил ее для лечения больных бубонной чумой с положительными результатами. С тех пор противочумная сыворотка широко применялась для этой цели и по мере усовершенствования оказывалась все более эффективной (Д. К. Заболотный, 1911). Число выздоровлений колебалось в общем от 10 до 50%. Для примера приводим (рис. 40) температурную кривую больного Г. Б., 31 года, которого в 1936 г. лечили антикапсульной противочумной сывороткой В. И. Горохов, Г. А. Лалазаров и Н. Н. Жуков-Вережников. Антикапсульная сыворотка была приготовлена в лаборатории, руководимой Н. Н. Жуковым-Вережниковым.

Иначе развивалась серотерапия первичной легочной чумы, которая до 1945 г. была неизлечимым заболеванием. Случаи, трактовавшиеся ранее как выздоровление или излечение, теперь тщательно разработаны и объяснены. Остановимся коротко на некоторых из них.

[1] Основные исследования отечественных авторов по химиотерапии чумы, в особенности клинические испытания препаратов, были апробированы (проводились) на экспедиционных материалах советскими специалистами, выезжавшими в восточно-азиатские страны. Кроме того, в этой главе приведены данные лабораторных экспериментов, проводившихся в противочумных институтах СССР.

Wu Lien-teh (1926) в книге «Трактат о легочной чуме» собрал 65 описаний «излечения» от легочной чумы, из которых 19 он считает «убедительными». Все 65 случаев автор разделяет на три группы: 1) случаи, когда диагноз устанавливался на основании истории болезни или клинических наблюдений; 2) случаи, когда клинический диагноз дополнялся серологическими исследованиями; 3) случаи, когда диагноз подтверждался бактериологическими исследованиями.

После ретроспективного анализа случаев первой группы легко прийти к заключению, что чисто клинический диагноз чумы всегда нуждается в бактериологическом подтверждении, а серологический вообще не имеет ни-

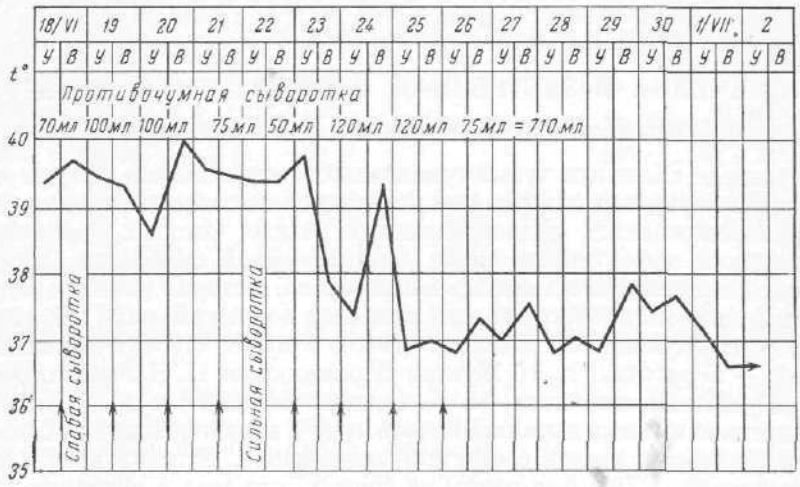


Рис. 40. Температурная кривая больного, леченного антикапсульной противочумной сывороткой.

какого значения. В следующей группе больных, данные о которых Wu Lien-teh считает убедительными, заслуживает внимания случай, описанный Gotschlich (1899). «Мужчина 20 лет поступил на 3-й день болезни с диагнозом пневмонии. Смешанная инфекция чумных микробов и пневмококков. Кризис на 8-й день болезни. Многочисленные чумные микробы найдены на 33-й день болезни после кризиса». О бактериологическом диагнозе говорится: «На 15-й и 25-й день болезни мазок и биопроба положительны». О выделении чистой культуры ничего не сказано. Между тем длительное носительство бактерий, красящихся биполярно, может наблюдаться и у больных пневмонией Фридлендера, причем морские свинки, зараженные мокротой таких больных, погибают примерно в те же сроки, что и при заражении мокротой больных чумой. Теперь, когда накоплен большой опыт лечения больных чумой, уже одно утверждение, что многочисленные чумные микробы найдены на 33-й день после кризиса делает этот случай недостоверным.

Wu Lien-teh приводит также описание Lloyd (1925): «В одном случае доказанной легочной чумы было зарегистрировано выздоровление, которое приписано большим дозам внутривенно введенной противочумной сыворотки». Из подлинника отчета видно, что эти данные получены не лично Lloyd, а заимствованы из «отчетов департамента здравоохранения Эквадора». Что это за отчеты, показывает следующее замечание Lloyd: «Хотя эти отчеты не дифференцируют чумных пациентов, леченных сывороткой и не

леченных, можно считать, что сыворотка была применена во всех случаях, где ее можно было применить».

Вызывает сомнение и случай Maten (1900), на который ссылается Wu Lien-teh и описание которого мы цитируем по оригиналу: «Больная Каролина. Первичная легочная чума... Бациллы в мокроте 9/XI, падение температуры 19/XII. Через 7 дней после выздоровления больной, т. е. 26/XII, в мокроте найдены бациллы. Морская свинка № 18, зараженная 1 мл этой мокроты, погибла 2/I, и чумные бациллы находятся во всех органах». Никаких других сведений в статье Maten нет.

Этот случай, как и другие, при которых отсутствуют данные об идентификации культуры и диагноз установлен на основании одной бактериоскопии или биопробы, также следовало бы исключить из списка Wu Lien-teh, потому что, как уже указывалось, в мокроте больных фридлендеровской пневмонией, а также в органах, зараженных мокротой морских свинок, встречаются грамотрицательные биполярные микроорганизмы. Когда при диагнозе легочной чумы не стремились к выделению чистой культуры, фридлендеровская пневмония часто принималась за легочную чуму. Три таких случая наблюдали Н. Н. Жуков-Вережников и И. Н. Майский. Даже опытному исследователю отличить их от чумных микробов микроскопически, без выделения культуры, иногда невозможно (И. Н. Майский, 1949).

Необходимо исключить из приведенного списка Wu Lien-teh и те случаи, когда диагноз был установлен серологически. Вот, пример: «Трехлетний мальчик заболел внезапно — через 3 дня после смерти матери от легочной чумы, обнаруженной на вскрытии. Имел жар, потерю сознания, легкий пневмонический инфильтрат». Через 2 недели после болезни сыворотка мальчика агглютинировала чумных микробов в разведении 1:10. Такого рода случаи нужно исключить из числа достоверных потому, что сыворотка лиц, не вакцинированных и не переболевших чумой, в слабых разведениях может агглютинировать чумных микробов.

Wu Lien-teh заканчивает свою книгу следующими словами: «... выздоровление от легочной чумы хотя и исключительно редко, но не является невозможным. Однако практически прогноз первичной легочной чумы можно считать почти безнадежным». Следует отметить, что почти все крупные специалисты по чуме расценивают случаи, приведенные Wu Lien-teh, в лучшем случае как сомнительные.

В более позднее время, когда требование к достоверности диагноза повысилось, сообщения об «излечении» первичной легочной чумы с помощью сывороток стали появляться реже. Однако Pollitzer (1954) счел возможным привести «не подтвержденный бактериологический случай заболевания одной девушки (по Gale, 1941), которой была сделана противочумная прививка... и которой было введено 200 мл сыворотки на 4-й день болезни». Авторам этого раздела, участвовавшим в ликвидации многих вспышек первичной легочной чумы, неизвестны случаи, когда больные этой формой болезни жили бы без лечения более $2^1/_2$ суток от начала заболевания.

Что касается вакцинации, то она в определенных пределах снижает заболеваемость, безусловно облегчает лечение современными средствами, но не продлевает жизнь больных, если они не подвергаются лечению. Поэтому, а также в связи с отсутствием бактериологической диагностики случай Gale следует признать недостоверным. Два других примера, приводимых Pollitzer, также уязвимы для критики. Особенно это касается наблюдения Moura, Eoneska, Arantes, Fontes (1936). По-видимому, более документирован случай Clarc, Goldenberg (1943), но здесь применялись вакцинация живой вакциной и введение сыворотки в инкубационном периоде.

Таким образом, достоверных случаев излечения от первичной легочной чумы до периода антибактериальной химиотерапии, по-видимому, не было. В единичных достоверных наблюдениях это объяснялось совпадением привходящих факторов.

Первым в данной категории случаев, по-видимому, является выздоровление в 1934 г. больного Ю., которого обследовали и лечили Н. Н. Жуков-Вережников, М. М. Хворостухина, А. А. Безсонова, Г. Н. Ленская, Т. И. Лапатова и Т. Д. Фаддеева[1]. Будучи больным катаральной пневмонией, Ю. оказался в тесном контакте с больным первичной легочной чумой, после чего ему сразу стали вводить противочумную антикапсульную сыворотку и бактериофаг. Из его мокроты с большим трудом, путем пассажей через морских свинок, выделили культуру чумного микроба (Г. Н. Ленская), которая была полностью идентифицирована и хранится до настоящего времени. Кроме того, из мокроты больного был выделен диплококк, обладающий сильными антагонистическими свойствами по отношению к чумному микробу. Больной выздоровел. Случайное присутствие антагонистического диплококка, несомненно, способствовало терапевтическому воздействию сыворотки и бактериофага. Может быть, это действительно первый случай выздоровления от первичной легочной чумы, подтвержденный выделением из мокроты чистой культуры чумного микроба, идентифицированной современными методами.

Сульфаниламидные препараты были впервые применены для лечения и экстренной профилактики чумы в 1939 г. В 1939 г. советский сульфидин (предшественник аналога этого препарата — сульфапиридина) был применен Н. Н. Жуковым-Вережниковым, В. М. Туманским, П. А. Вершиловой, И. И. Елкиным (1939) для предупреждения заболевания у двух лиц, соприкасавшихся с больными первичной легочной чумой. Параллельно в том и в другом случае была использована противочумная сыворотка. Несмотря на исключительно тесный контакт[2], соприкасавшиеся лица не заболели.

Van Hoof (1939) сообщил о выздоровлении 2 из 12 больных легочной чумой, леченных сульфаниламидным препаратом — антистрептином.

Относящееся к 1945 г. сообщение Fovarel (1945) цитируется Pollitzer (1954) следующим образом: «Ребенок с повышенной температурой, но без пневмонии. B. pestis в слюне. Вылечен сульфапиридином». Следовательно, в этом случае чумной пневмонии как таковой не было.

Вполне достоверные случаи излечения легочной чумы были получены в 1945 г. и в последующие годы, когда мы применяли так называемый комплексный метод Н. Н. Жукова-Вережникова, Н. Н. Ивановского, Т. Д. Фаддеевой, Л. А. Урода (1949). Метод заключался в применении парентерально растворимого сульфидина, метиленовой сини[3], противочумной сыворотки и в ранних периодах болезни — живой противочумной вакцины.

Таким образом Н. Н. Жуковым-Вережниковым, М. С. Самсоновым, Т. И. Третьяковой и М. И. Бурдо были излечены в 1945 г. 4 больных, причем диагноз первичной легочной чумы у них был подтвержден выделением и полной идентификацией чистой культуры из мокроты. Культуры эти зарегистрированы музеем Института «Микроб». Возможность закономерного, а не случайного излечения первичной легочной чумы в этом случае впервые

---

[1] Упоминание об этом случае есть в книге Н. Н. Жукова-Вережникова «Иммунология чумы» (1940) и в статье Н. Н. Жукова-Вережникова и Н. К. Завьяловой (1959).

[2] Два других человека, имевших контакт первой степени, которые не подвергались профилактическим воздействиям, погибли от первичной легочной чумы.

[3] Ранее было показано, что метиленовая синь превращает бактериостатический эффект сульфидина в бактерицидный (Н. Н. Жуков-Вережников, Л. А. Урода, 1944).

была достоверно доказана. Закономерный характер результатов лечения обеспечивался тем, что была излечена одновременно группа, в которую вхо дили 4 больных (из 7 лечившихся), с отсутствием предшествовавшей вакцинации, и с применением новейших методов диагностики.

Первой больной, выздоровевшей в этой группе, была девочка К. М., 12 лет. Ниже приводятся температурные кривые больных, излеченных тогда от первичной легочной чумы (рис. 41).

В 1945 г. было также зарегистрировано выздоровление врача, заразившегося в лаборатории первичной легочной чумой (Munter, 1945). Лечение проводилось сульфадиазином. Однако этот врач был многократно вакцинирован до заболевания. Этот случай следует расценивать как демонстрацию эффективности сульфаниламидных препаратов при лечении чумы именно у вакцинированных.

Pollitzer (1954) приводит также сообщение Magrou (1945) об излечении сульфадиазином больного легочной чумой в 1945 г. На подлинник работы автор не ссылается, используя статью (Macchiavello, 1949).

Сороковые годы следует считать переломными в развитии противочумного дела. Возможность лечения больных первичной легочной чумой стала широко использоваться в системе мероприятий. Вместе с тем накопились новые факты, относящиеся к химиотерапии чумы. Roux, Mercier (1946) вылечили сульфатиазолом 3 больных из пяти. Двое из выздоровевших на 6-й и 8-й день болезни получали также противочумную сыворотку.

Chang (1946) сообщил об излечении одного больного из 8 сульфадиазином и противочумной сывороткой.

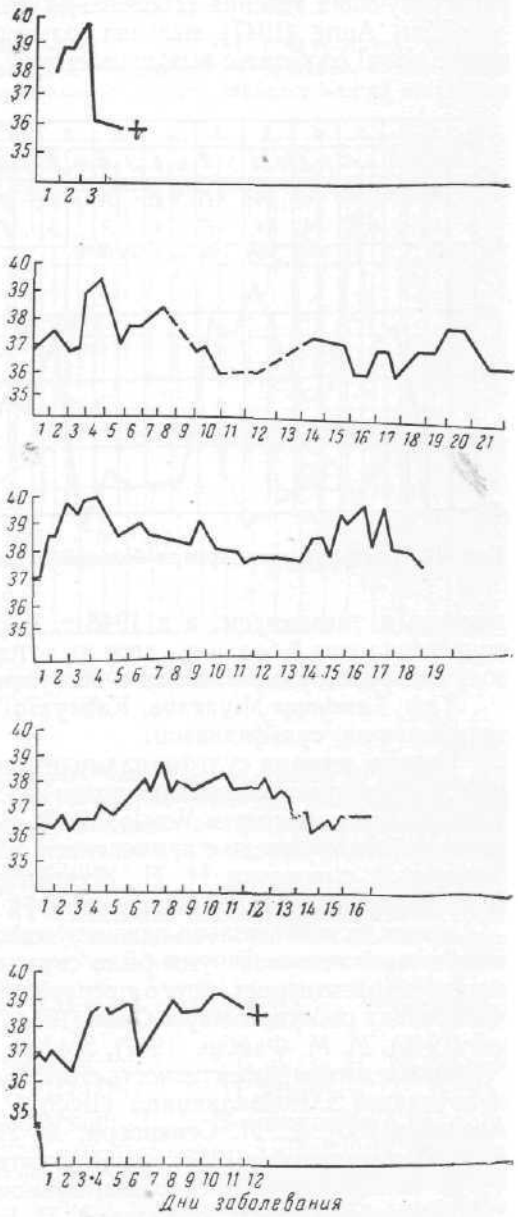


Рис. 41. Температурные кривые больных первичной чумой, леченных комплексным методом

В 1947 г. в одной из зарубежных стран Востока комплексным методом с применением сульфидина и метиленовой сини (вариант без стрептомицина) советские врачи Е. К. Демидова, Н. К. Завьялова и В. П. Смирнов вы-

лечили 3 больных первичной легочной чумой. Во всех случаях диагноз полностью подтвержден выделением культуры. Было прослежено детально течение болезни, в том числе и заболевание врача З., заразившегося во время работы в чумном госпитале. Ниже приводится температурная кривая, характеризующая течение заболевания у этой больной (рис. 42).

Than Aung (1947) вылечил больного чумой сульфатиазолом. В том же году Favarel сообщил о выздоровлении 2 больных из 13, леченных сульфапи-

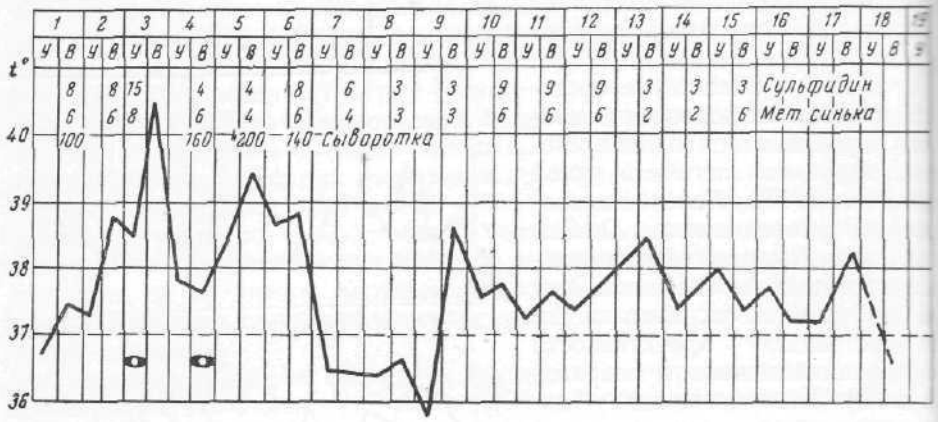


Рис. 42. Температурная кривая больной З., вылеченной от первичной легочной чумы.

ридином и тиазамидом, а в 1948 г. — сульфатиазолом и тиазамидом. Он же вылечил еще 3 больных, двое из которых были вакцинированы, а третий получил 14 г сульфатиазола в инкубационном периоде.

Tieh, Landauer Miyagava, Kabayashi (1948) излечили 3 больных из пяти, принимавших сульфадиазин.

Начало лечения сульфаниламидными препаратами бубонной чумы датируется обычно начальным периодом 40-х годов (Carman, 1938; Sokhey, Dikshit, 1940; Sokhey и Wagle, 1945). В 1945—1947 гг. более 200 бубонных больных было излечено с применением сульфидина, метиленовой сини и противочумной сыворотки Н. Н. Жуковым-Вережниковым, Г. П. Рудневым, Е. М. Берташевич, Н. К. Завьяловой, И. Н. Майским, А. М. Хохловой и др.

Новое, исключительно важное усовершенствование в лечении бубонной и первичной легочной чумы было связано с введением в практику стрептомицина. Эффективность этого препарата в эксперименте на животных была установлена работами Meyer Quan (1944), Г. Ф. Гаузе (1946), Е. И. Коробковой (1946), М. М. Файбич (1947), Sokhey, Habby с сотрудниками (1949) и др.

Впоследствии эффективность стрептомицина в эксперименте более детально изучалась З. Е. Малининой (1953), Р. М. Нечецкой (1954), Л. Н. Макаровской (1955), Е. Л. Семеновой, А. Л. Карташевой, Г. Ф. Абрамовой, Л. Г. Лопатухиной (1957), Е. В. Бунтиным и Г. А. Захаровой (1958).

В капитальном экспериментальном исследовании Г. Н. Ленской, Е. И. Смирновой, Н. Р. Иванова, А. П. Ермилова, М. В. Зубовой, С. К. Газзатуллиной, А. Ф. Мельниковой и др. (1962) эффективность стрептомицина изучалась в сопоставлении с другими антибиотиками. Особенно ценным в этой работе является использование интратрахеального метода заражения животных для воспроизведения первичной легочной чумы с целью сравнительной оценки химиотерапевтических препаратов.

В первой половине 1947 г. стрептомицин был впервые успешно применен Н. И. Николаевым во время противочумной экспедиции на Востоке. При этом для лечения использовался стрептомицин советского производства вначале у 2 больных, а затем у трех. Все больные выздоровели.

Приводим краткое описание заболевания у 2 больных.

1. Больной Б., 10 лет. Заболел в ночь с 6-го на 7/VIII 1947 г. В госпиталь доставлен 7/VIII в тяжелом состоянии, с температурой 40,8°, без сознания. Под правым соском пустула 0,5 см в диаметре, окружена красным венчиком, наполнена серовато-желтой жидкостью,

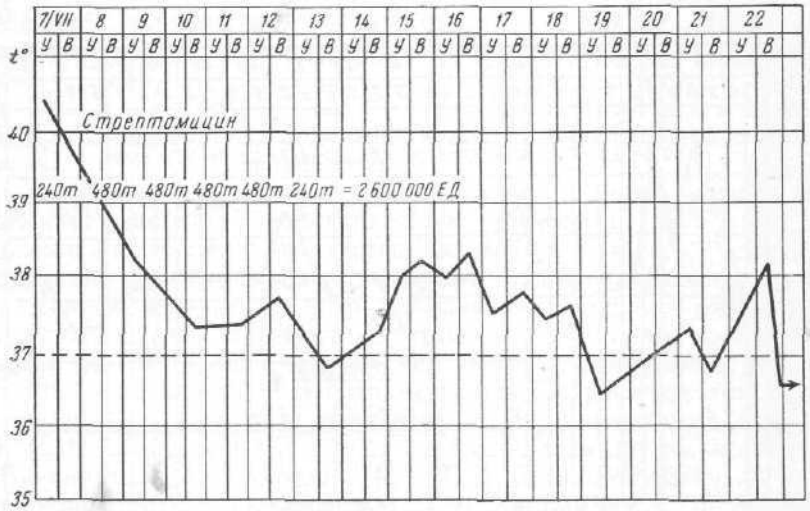


Рис. 43. Температурная кривая больного бубонной формой, леченного стрептомицином.

болезненна при пальпации. Правые аксиллярные лимфоузлы увеличены до размера голубиного яйца, спаяны с подкожной клетчаткой, резко болезненны при пальпации. Из пунктата бубона и содержимого пустулы выделена культура B. pestis. Лечение больного проводилось стрептомицином (11/VIII и 20/VIII). Кроме того, больной получал в течение 2 дней сульфидин по 0,5 г 4 раза в сутки. Выздоровление (рис. 43).

2. Больной С. Ш. К. 17/XI 1947 г. был изолирован по поводу контакта с родителями, умершими от легочной чумы. Заболел 18/XI; к концу дня температура достигла 40,4°. Жаловался на сильную слабость, головокружение и стеснение в груди. Язык с белым налетом. Походка шатающаяся. Пульс 130 ударов в минуту. В легких патологических хрипов вначале не прослушивалось. В мазке из мокроты масса биполярных палочек. После 2 дней лечения стрептомицином чумные микробы в мазках не обнаруживались. Выздоровление больного шло постепенно (рис. 44).

В январе—феврале 1948 г. группа врачей, в том числе Н. Н. Жуков-Вережников, Е. Н. Борташевич, Н. Л. Рашба, В. И. Иванова, А. Л. Карташева, В. И. Шунаев, Т. И. Краснощекова, Г. А. Померанцева и др. с участием Б. Н. Пастухова, применила стрептомицин для лечения большого числа больных первичной легочной чумой [1]. Стрептомицин применялся в различных сочетаниях с сульфидином и метиленовой синью. Всего было излечено 11 *больных первичной легочной чумой, в том числе 3 советских медицинских* работника. При этом были обнаружены новые особенности клинического течения легочной чумы по сравнению с теми, которые констатировались,

[1] Результаты были впервые упомянуты в статье Н. Н. Жукова-Вережникова, Н. К. Завьяловой (1959).

когда лечение осуществлялось только сульфаниламидными препаратами. Впервые было доказано, что при лечении могут образовываться «прикорневые легочные вторичные бубоны», что способствует сохранению возбудителя и периодическому поступлению его в кровь и, вероятно, в легочную ткань при прекращении лечения. Были также уточнены средства противодействия неспецифическому абсцедированию.

И. Н. Майский и Т. И. Степанова сообщили об излечении больного первичной легочной чумой стрептомицином и другими препаратами (И. Н. Майский, 1950).

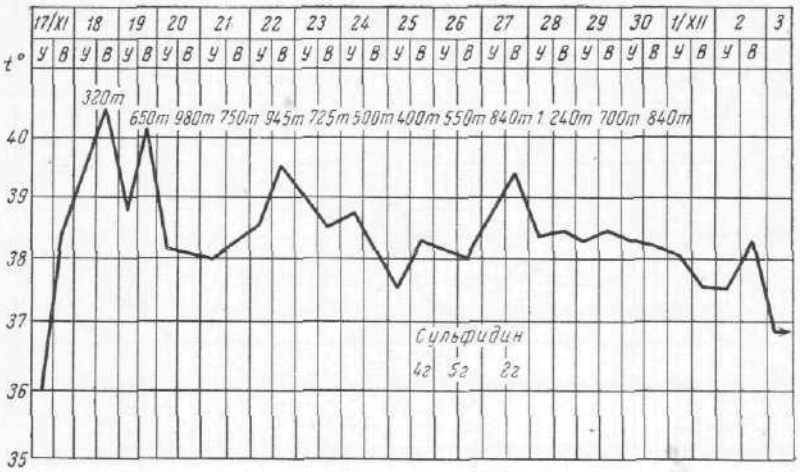


Рис. 44. Температурная кривая больного легочной формой чумы, леченного стрептомицином (всего за 12 дней—9020 тыс. единиц стрептомицина).

В каждом из сообщений Favarel (1948), Huang, Huang, Chu, Huang (1948), а также Lewin, Becker, Horwitz (1948), Estrade (1949), (1951), Feng (1949), Seal (1949), Fain, Schoetter, Ampe (1951) содержится описание излечения одного больного, в то время как Wagle, Bedarkar (1948) приводят описание одновременного излечения 2 больных, Robic, Faverel — 3 больных, Biuillat (1951) — 3 больных, Ghosh (1950) — 4 больных из 9, Guillet, Gospin (1951) — 2 больных из 5 и, наконец, Mercier (1951) сообщил об излечении 9 больных из 10.

В 1953 г. на Востоке В. И. Гороховым, Г. А. Захаровой, Ю. А. Скавинским, А. С. Медведевым, Н. К. Завьяловой, А. С. Фомичевой, Б. Е. Осолинкером, Н. Н. Жуковым-Вережниковым и др.[1] комплексным методом (вариант со стрептомицином) вылечено 4 больных первичной легочной чумой и один больной септической формой.

Вначале для лечения больных первичной легочной чумой стрептомицин применяли в комбинации с сульфаниламидными препаратами или с сывороткой, затем чаще стали использовать один стрептомицин. В настоящее время вновь наблюдается стремление применять комплексные методы в связи с угрозой лекарственной устойчивости и осложнений, вызванных посторонней инфекцией. Хронологически применение комбинированных методов для лечения легочной чумы необходимо датировать следующим образом: в 1945 г.—

[1] Результаты были впервые упомянуты в статье Н. Н. Жукова-Вережникова, Н. К. Завьяловой (1959).

сульфидин, метиленовая синь и сыворотка (или сульфапиридин и сыворотка); в 1947 г.—сульфидин, метиленовая синь, стрептомицин и сыворотка; с 1948 г.—стрептомицин, сульфаниламидные препараты и сыворотка; с 1950—1953 гг. — другие антибиотики (в комбинации со стрептомицином).

Другие антибиотики начали изучаться экспериментально с середины 40-х годов, когда Е. И. Коробкова (1946) исследовала в химиотерапевтических опытах стрептотрицин. В работах Д. Г. Савостина и др. (1958), Г. Н. Ленской и др. (1962) приводятся литературные сведения о дальнейших испытаниях новых антибиотиков в опытах на животных.

Здесь мы упомянем лишь работы Meyer (1950), содержащие оценку *ауреомицина*[1], *хлорамфеникола*[2] *и террамицина, Sokhey, Habby (1950)*, исследовавших также экспериментально ауреомицин и хлорамфеникол.

Sokhey, Habby отметили, что для того чтобы достигнуть в опытах на мышах лечебного эффекта, равного тому, который достигается назначением 10,4 мг стрептомицина подкожно, нужно применить per os 42 мг ауреомицина или 336 мл хлорамфеникола.

Г. Н. Ленская и др. в строгих условиях эксперимента сличали эффективность стрептомицина с эффективностью мономицина, неомицина, мицерина, биомицина, террамицина, тетрациклина. При этом было установлено, что мономицин и стрептомицин излечивают примерно равное количество морских свинок, зараженных интратрахеально. Неомицин и мицерин стоят близко к такой оценке. Антибиотики тетрациклинового ряда приближаются к ней при условии назначения морским свинкам повышенных доз.

Детальное исследование экспериментальной характеристики антибиотиков тетрациклинового ряда выполнены Л. Н. Макаровской, Е. Н. Алешиной, Е. Н. Лазаревой (1960) и др., а также ряда других антибиотиков Е. В. Бункиным, Г. А. Захаровой (1958); Г. А. Захаровой (1960), Л. Е. Хунда новым и др. (1961), *Е. Л. Семеновой, Л. А. Карташевой, Г. Ф. Абрамовой*, Л. Г. Лопатухиной (1957).

Л. Н. Макаровская, И. С. Тинкер, Е. Н. Алешина (1959) испытали действие антибиотиков тетрациклинового ряда при заражении животных стрептомициноустойчивыми культурами. В указанной и в других работах испытывались на животных, зараженных чумой, лекарственные формы антибиотиков по предложению З. В. Ермольевой (З. В. Ермольева, Е. Н. Лазарева, 1964).

В начале 50-х годов начались клинические испытания новых антибиотиков. Ramchandran (1952) излечил ауреомицином 9 больных бубонной чумой из 12 лечившихся. В том числе выздоровел один больной из 3, у которых диагностировалась септическая форма чумы.

Вопрос о лечении бубонной чумы ауреомицином освещался также в работах Meyer, Quan, McCrumb, Larson (1952), а также Cmadel, Woodsward, Amies, Gooder (1952).

При переходе к попыткам лечения новыми антибиотиками первичной легочной чумы возникли обычные для таких случаев трудности. В самом деле, нелегко решиться назначить новый антибиотик при наличии такого эффективного средства, как стрептомицин. Однако реальная угроза появления стрептомициноустойчивости заставляет испытывать клинически все новые и новые препараты.

Практически приходится разделять такие испытания на два этапа—назначения нового препарата параллельно со старым (комплексным методом)

[1] Аналогичен отечественному биомицину.
[2] Аналогичен отечественному левомицетину.

и лишь после этого — осторожный переход к лечению новым препаратом как таковым. Именно так поступил Mercier (1952), который у одного больного первичной легочной чумой чередовал назначение стрептомицина и хлорамфеникола, а для следующих больных применил уже один только хлорамфеникол. Mercier, McCrumb (1959) в общей сложности излечили хлорамфениколом путем внутривенных инъекций и назначения per os 5 больных первичной легочной чумой из 6 лечившихся (дозировку см. в табл. 8).

В те же годы была сделана попытка аналогичным образом внедрить новый антибиотик — колимицин (В. И. Горохов, Г. А. Захарова, Ю. А. Скавинский, А. С. Медведев, Н. К. Завьялова, А. С. Фомичева, Н. Н. Жуков-Вережников и др., 1953). При этом колимицин вводился больным первичной легочной чумой внутримышечно в порядке чередования со стрептомицином. Установлено, что колимицин снижает температуру подобно стрептомицину, однако при введении больших доз несколько более токсичен.

Аналогичным образом советскими врачами во время одной из экспедиций на Востоке начаты клинические испытания мономицина, который применялся после короткого курса стрептомицина в одном случае бубонной чумы и в одном случае первичной легочной чумы (П. И. Шаманек, К. Я. Лавасидис, А. Ф. Мельникова, С. С. Данков, П. И. Шишманов, Н. К. Завьялова, М. А. Айкимбаев, Н. И. Николаев, Г. Д. Островский, Н. Н. Жуков-Вережников, 1964). Препарат хорошо переносится больными и, учитывая значительную эффективность в эксперименте на животных, установленную Г. Н. Ленской, Е. И. Смирновой, Н. Р. Ивановым, А. П. Ермиловым, М. В. Зубовым, С. К. Газзатуллиной, А. Ф. Мельниковой, Г. К. Ковалевым, Н. П. Архангельской (1962), его можно рекомендовать для дальнейших клинических испытаний.

Mercier, McCrumb (1952) вылечили также 2 больных первичной легочной чумой окситетрациклином (террамицином).

Общая оценка положения в области поисков средств лечения чумы, особенно легочной, была произведена недавно путем анализа всех опубликованных в доступной литературе случаев (Н. Н. Жуков-Вережников, Н. К. Завьялова, 1959).

При суммировании собственных наблюдений и данных, опубликованных в литературе, оказалось, что до 1959 г. новые методы использовались при лечении 187 больных с установленной первичной легочной чумой, из которых выздоровело 95[1]. Эти результаты свидетельствуют об историческом сдвиге в противочумном деле, и можно считать, что в принципе вопрос о лечении бубонной и первичной легочной чумы в настоящее время разрешен.

Заслуживают внимания данные об эффективности различных методов лечения первичной легочной чумы, применявшихся до 1959 г.: 1) комплексным методом со стрептомицином и без него лечили 52 больных, вылечено 24; 2) комплексным методом со стрептомицином лечили 40 больных, вылечено 17; 3) комплексным методом без стрептомицина лечили 12 больных, вылечено 7; 4) стрептомицин в комбинации с сульфаниламидными препаратами и сывороткой применяли для лечения 25 больных, из которых выздоровели 15; 5) одним стрептомицином лечили 38 больных, из них выздоровели 29; 6) хлорамфениколом лечили 7 больных, вылечены 6; 7) тер-

[1] С 1952 по 1963 г. сведений о лечении чумы было опубликовано мало. Это объясняется уменьшением общего количества случаев чумы. Следует подчеркнуть, что по ряду очагов эти 11 лет совпадают с периодом спада заболеваний, за которым обычно следует период 9—11-летнего подъема.

рамицином лечили 2 больных, вылечены 2; 8) сульфаниламидными препаратами лечили 49 больных, вылечены 17.

Хотя эти подсчеты относительны, так как ряд данных требует уточнения, общая картина ясна и позволяет дать развернутые характеристики препаратов и их сочетаний, а также осветить очень важный вопрос о дозировках. Эти характеристики содержатся в табл. 8.

Как видно из табл. 8, в процессе исследований изучены самые различные препараты, среди них уже прочно вошедшие в практику наряду с находящимися на различных стадиях разработки.

Поиски новых препаратов (так же как и возвращение к старым) вызваны угрозой появления стрептомициноустойчивых штаммов чумного микроба. К этому следует добавить, что назначение больших доз основного антибиотика приводит к появлению прямых и косвенных лекарственных осложнений, особенно связанных с присоединением неспецифической инфекции. Это влечет за собой назначение одного за другим различных антибиотиков и тем самым создание порочного круга лечение — лекарственная болезнь — лечение. Поэтому целесообразны поиски антибиотиков, которые наряду со специфической эффективностью обладали бы способностью подавлять кокковые формы микроорганизмов, являющиеся виновниками абсцессов легких, септических осложнений и других отягощающих патологических изменений. Ниже с этих позиций будет сделана попытка оценить наиболее распространенные и перспективные группы препаратов, а также выяснить судьбу средств лечения, употреблявшихся в прошлом.

Большую дискуссию до сих пор вызывает вопрос о применении противочумной сыворотки. Основным аргументом в пользу ее применения является отсутствие антитоксического действия у сульфаниламидов и стрептомицина. По мнению Girard (1952), сульфапиридин в отличие от сыворотки не нейтрализует токсинов чумного микроба. Автор считает, что лечение стрептомицином и сульфаниламидами нужно подкреплять введением противочумной сыворотки. В последние годы изготовление противочумной сыворотки значительно усовершенствовалось — повысилось содержание специфических антител, из сыворотки стали извлекать и использовать гамма-глобулины (Е. Л. Семенова, А. Л. Карташова, Г. Ф. Абрамова, Л. Г. Лопатухина, 1957; Л. Е. Хунданов, Е. Д. Шкурко, И. Е. Кунцевич, Л. А. Смирнова, 1961).

Таким образом, серотерапия чумы стала располагать новыми возможностями. Однако в большинстве случаев, когда заболевание вызвано антибиотикочувствительными штаммами и лечение начинается своевременно, к сыворотке можно не прибегать. Так, в 2 случаях первичной легочной чумы и 5 случаях бубонной чумы, закончившихся выздоровлением, после назначения стрептомицина явления интоксикации быстро ликвидировались и назначения противочумной сыворотки не потребовалось (П. И. Шаманек, К. Я. Лавасидис, А. Ф. Мельникова, С. С. Данков, Н. И. Шишманов, Н. К. Завьялова, М. А. Айкимбаев, Н. И. Николаев, Г. Д. Островский, Н. Н. Жуков-Вережников, 1964).

Как уже указывалось, при позднем начале лечения и образования вторичных бубонов в области корня легкого возможны обострения, вызванные размножением чумных микробов в этом очаге инфекции, куда стрептомицин проникает с трудом. В таких случаях возможны рецидивы чумной интоксикации и приходится прибегать к назначению противочумной сыворотки (в виде специфического гамма-глобулина). Нужно сказать, что такие случаи регистрируются все реже, так как система раннего выявления заболеваний легочной чумой в большинстве случаев обеспечивает купирование процесса до того, как разовьется вторичный бубон.

Характеристика препаратов, применяемых

№ п/п	Название препарата	Краткая характеристика	Способ введения	Дозы для лечения		
				легочной и септической чумы		бубонной чумы
1	Противочумная сыворотка	Оказывает антибактериальное и антитоксическое действие на возбудителя чумы	Подкожно	Разовая: Суточная: Курсовая:	100—250 мл 200—500 мл до 1500 мл	100—200 мл 100—200 мл до 1000 мл
2	Сульфидин	Действует бактериостатически на пневмококки, менингококки и грамотрицательные бактерии	Через рот или внутримышечно	Разовая: Суточная: Курсовая:	1 г 6—8 г 80—100 г	0,5—1 г 4—6 г 50—60 г
3	Сульфидин+метиленовая синь	Метиленовая синь превращает бактериостатическое действие сульфидина в бактерицидное	Метиленовая синь подкожно. Сульфидин через рот или внутримышечно	Разовая: Суточная: Курсовая:	1 г+1 мл 6—8 г+ +6—8 мл 80—100 г 70—100 мл	0,5—1 г +0,5—1 мл 4—6 г +4—6 мл 50—60 г 50—60 мл
4	Сульфадиазин	Действует на гемолитические стрептококки, пневмококки, менингококки и грамотрицательные бактерии	Через рот и внутривенно	Разовая: Суточная: Курсовая:	Слабо эффективен То же » »	1—2 г 6—10 г Зависит от продолжительности лечения
5	Сульфатиазол	Действует на пневмококки, стрептококки, стафилококки, гонококки и грамотрицательные бактерии	Через рот	Разовая: Суточная: Курсовая:	Слабо эффективен То же » »	1—2 г 6—10 г 70—75 г
6	Сульфапиридин	То же	Через рот и внутримышечно	Разовая: Суточная: Курсовая:	Слабо эффективен То же » »	1—2 г 6—10 г 70—80 г

Таблица 8

для лечения чумы в эксперименте и практике

Дозы для экстренной профилактики чумы	Возможность сочетания и несовместимость препаратов	Экспериментальный эффект	Клиническое испытание препаратов
100—200 мл 100—200 мл до 1000 мл	Усиливает терапевтическое действие сульфаниламидов и снижает интоксикацию	Раннее введение предохраняет животных от гибели при подкожном их заражении. При интратрахеальном заражении — не эффективна	Эффективна при раннем начале лечения больных бубонной чумой. При первичной легочной и септической чуме только продлевала жизнь больных (Jersin, 1896; Д. К. Заболотный, Н. Н. Жуков-Вережников, 1934)
1 г 6 г 36 г	Возможно сочетание с противочумной сывороткой и любым эффективным при чуме антибиотиком	В опытах на животных слабо эффективен (Н. Н. Жуков-Вережников, Л. А. Урода, 1944; Д. Г. Савостин, Г. Н. Ленская и др., 1958) По данным Е. И. Коробковой, защищает животных от гибели в 30—40% (1958)	Эффективен для лечения больных бубонной чумой (при умеренной бактериемии) и экстренной профилактики чумы (Н. Н. Жуков-Вережников и др., 1939)
1 г+1 мл 6 г+6 мл 36 г+36 мл	Возможно сочетание с противочумной сывороткой	В опытах на животных слабо эффективен (Н. Н. Жуков-Вережников, Л. А. Урода, 1944; Д. Г. Савостин, Г. Н. Ленская и др., 1958) По данным Е. И. Коробковой, защищает животных от гибели в 30—40% (1958)	Эффективен в комплексном методе с противочумной сывороткой для лечения больных. Комплексным методом вылечено 24 больных от легочной чумы и более 200 — от бубонной (Н. Н. Жуков-Вережников и др., 1945, 1947, 1953)
1,5—2 г 3—6 г 18—42 г	Возможно сочетание с противочумной сывороткой и любым антибиотиком	Защищает животных от гибели в 50—75% случаев	Эффективен при лечении больных бубонной чумой. Описаны единичные случаи излечения от легочной чумы (Мунтер, 1945; Магроу, 1945; Чанг, 1946; Тье Ландауер и др., 1948)
1 г 3—4 г 9—21 г	То же	Защищает животных от гибели в 62—92% случаев	Эффективен при лечении больных бубонной чумой. Описаны случаи излечения от легочной чумы (Ру, Мерсье, 1946; Тан Аунг, 1947; Фаварель, 1948)
2 г 6—11 г 36 г	То же	Эффективен при экспериментальной чуме	При бубонной чуме излечивали от 50 до 96%. Из 13 больных легочной чумой вылечено 2 (Фаварель, 1947; Sokhey и др.)

№ п/п	Название препарата	Краткая характеристика	Способ введения	Дозы для лечения		
					легочной и септической чумы	бубонной чумы
7	Сульфамерозин	Действует на пневмококки, стафилококки, менингококки и грамотрицательные бактерии	Через рот	Разовая: Суточная: Курсовая:	Слабо эффективен То же » »	1—2 г 6—7 г 50—60 г
8	Сульфаметазин	Действует на гемолитические стрептококки, менингококки, пневмококки, гонококки, стафилококки и грамотрицательные бактерии	То же	Разовая: Суточная: Курсовая:	Слабо эффективен То же » »	1—2 г 6—10 г 70—80 г
9	Стрептомицин	Действует на возбудителей туберкулеза, туляремии, кокки и другие грамположительные и особенно грамотрицательные бактерии	Внутримышечно	Разовая: Суточная: Курсовая:	750 000—1 млн. ЕД 3—5 млн. ЕД 40—50 млн. ЕД	500 000—750 000 ЕД 2—3 млн. ЕД 15—30 млн. ЕД
10	Дигидрострептомицин	Производное стрептомицина с тем же спектром действия	Внутримышечно	Разовая: Суточная: Курсовая:	500 000—1 млн. ЕД* 2—4 млн. ЕД Зависит от продолжительности лечения	500 000—750 000 ЕД 1—1,5 млн. ЕД
11	Пасомицин	Производное дигидрострептомицина с тем же спектром действия	Внутримышечно и через рот	Разовая: Суточная: Курсовая:	500 000—1 млн. ЕД* 2—4 млн. ЕД Зависит от продолжительности лечения	500 000—750 000 ЕД 1—1,5 млн. ЕД
12	Неомицин	Обладает широким спектром действия	Внутримышечно и через рот	Разовая: Суточная: Курсовая:	250 000—500 000 ЕД* 1—2 млн. ЕД Зависит от продолжительности лечения	250 000 ЕД 750 000 ЕД
13	Колимицин	Обладает широким спектром действия против грамположительных, грамотрицательных бактерий	Внутримышечно и через рот	Разовая: Суточная: Курсовая:	250 000—500 000 ЕД 1—2 млн. ЕД (не более 5—7 дней)	250 000 ЕД 750 000 ЕД

Продолжение табл. 8

Дозы для экстренной профилактики	Возможность сочетания и несовместимость препаратов	Экспериментальный эффект	Клиническое испытание препаратов
1 г 3 г 18 г	Возможно сочетание с противочумной сывороткой и любым антибиотиком	Эффективен при экспериментальной бубонной чуме	Из 37 больных бубонной чумой выздоровело 33 (Дат Гупта, 1948)
1—1,5 г 3 г 18 г	То же	Защищает животных от гибели в 50—75% случаев	Из 91 больного бубонной чумой вылечено 89. *Описаны единичные* случаи излечения от легочной чумы (Sokhey с сотрудниками, 1952)
500 000—1 млн. ЕД 1 млн. ЕД 6 млн. ЕД	Можно сочетать с хлортетрациклином, сульфаниламидами	Высокоэффективен при экспериментальной чуме. Защищает животных в 100% случаев (Г. Ф. Гаузе, Е. И. Коробкова, 1946; Хорнибрук, 1946; Герберт, 1948; З. Е. Малинина, 1953; Р. М. Нечецкая, 1954; Л. Н. Макаровская, 1955)	Высокоэффективен при лечении больных бубонной, легочной и септической чумой
500 000 ЕД 1 млн. ЕД 6 млн. ЕД	Можно сочетать с хлортетрациклином	Высокоэффективен (Л. Н. Макаровская, И. С. Тинкер, Е. Н. Алешина)	Не испытывался
500 000 ЕД 1 млн. ЕД 6 млн. ЕД	Можно сочетать с хлортетрациклином	Высокоэффективен (Л. Н. Макаровская и др.)	Не испытывался
250 000 ЕД 500 000 ЕД 3 млн. ЕД	Не совместим с канамицином, колимицином, стрептомицином	Защищает от гибели 65—75% животных (Г. Н. Ленская, Е. И. Смирнова и др., 1962)	Не испытывался
250 000 ЕД 500 000 ЕД 3 млн. ЕД	Не совместим с канамицином, мономицином, мицерином, неомицином	Защищает животных от гибели до 80—100% (Д. Г. Савостин, Г. Н. Ленская и др., 1954; Л.Н. Макаровская, 1959; Г. А. Захарова, 1960)	При лечении больных легочной чумой применялся только в первые дни лечения (Н. Н. Жуков-Вережников, В. И. Горохов, Г. А. Захарова и др., 1953)

№ п/п	Название препарата	Краткая характеристика	Способ введения	Дозы для лечения		
				легочной и септической чумы		бубонной чумы
14	Мицерин	Действует на грамположительные, грамотрицательные бактерии, а также на микробов, устойчивых к пенициллину и стрептомицину	Внутримышечно и через рот	Разовая: Суточная: Курсовая:	250 000—500 000 ЕД* 1—2 млн. ЕД (не более 5—7 дней)	250 000 ЕД 750 000 ЕД
15	Мономицин	Обладает широким спектром действия. Подавляет рост грамположительных и грамотрицательных бактерий, а так же бактерий, устойчивых к пенициллину и стрептомицину	Внутримышечно	Разовая: Суточная: Курсовая:	250 000—500 000 ЕД 1—2 млн. ЕД (не более 5—7 дней)	250 000 ЕД 750 000 ЕД
16	Канамицин	Обладает широким спектром действия на грамположительные и грамотрицательные бактерии. Мало действует на стрептококки, пневмококки и протей	То же	Разовая: Суточная: Курсовая:	250 000—500 000 ЕД* 1—2 млн. ЕД (не более 5—7 дней)	250 000 ЕД 750 000 ЕД
17	Биомицин	Подавляет рост грамположительных и грамотрицательных бактерий	Через рот	Разовая: Суточная: Курсовая:	— Не испытывался —	— —
18	Хлортетрациклин (соль биомицина)	Обладает широким спектром действия на грамположительные, грамотрицательные бактерии, риккетсии и некоторые вирусы	То же	Разовая: Суточная: Курсовая:	В сочетании со стрептомицином и мономицином —	500 000—1 млн. ЕД 2—4 млн. ЕД Зависит от продолжительности лечения
19	Тетрациклин	Подавляет рост грамположительных, грамотрицательных бактерий и некоторых риккетсий и вирусов	То же	Разовая: Суточная: Курсовая:	— * — Зависит от продолжительности лечения	500 000—1 млн. ЕД 2—4 млн. ЕД
20	Дибиомицин	Обладает широким спектром действия	То же	Разовая: Суточная: Курсовая:	— * — Зависит от продолжительности лечения	1—2 млн. ЕД 2—4 млн. ЕД
21	Ауреомицин	Обладает широким спектром действия. Действует на грамположительные и грамотрицательные бактерии, риккетсии и некоторые вирусы	Через рот	Разовая: Суточная: Курсовая:	500 000 ЕД 1—2 млн. ЕД Зависит от продолжительности лечения	250 000 ЕД 1 млн. ЕД

Продолжение табл. 8

Дозы для экстренной профилактики чумы	Возможность сочетания и несовместимость препаратов	Экспериментальный эффект	Клиническое испытание препаратов
250 000 ЕД 500 000 ЕД 3 млн. ЕД	Не совместим с канамицином, мономицином, стрептомицином	Защищает животных от гибели в 70% (Д. Г. Савостин, Г. Н. Ленская и др., 1954; Л. Н. Макаровская и др., 1959)	Не испытывался
250 000 ЕД 500 000 ЕД 3 млн. ЕД	Можно сочетать с хлортетрациклином и сульфаниламидами. Не совместим с канамицином, колимицином, неомицином, мицерином	Высокоэффективен, защищает животных от гибели в 73—100% (Г. Н. Ленская, Е. И. Смирнова и др., 1962; Г. А. Захарова, 1962)	
250 000 ЕД 500 000 ЕД 3 млн. ЕД	Категорически запрещается одновременное применение со стрептомицином, мономицином, колимицином, мицерином и неомицином		Не испытывался
— —		Защищает белых мышей от гибели в 35—62% случаев (Л. Н. Макаровская, 1955; Г. Н. Ленская с соавторами, 1962)	Не испытывался
1 млн. ЕД 2 млн. ЕД 10—12 млн. ЕД	Следует сочетать со стрептомицином, мономицином, мицерином	Высокоэффективен при экспериментальной чуме (Л. Н. Макаровская, Е. Н. Алешина, И. С. Тинкер, 1959)	Не испытывался
		Защищает животных от гибели в 26—40% случаев (Л. Н. Макаровская и др., 1955, 1960; Г. Н. Ленская, Е. И. Смирнова, Н. Р. Иванов, А. П. Ермилов, и др., 1958)	Не испытывался
1 млн. ЕД 2 млн. ЕД 10—12 млн. ЕД		Высокоэффективен (Л. Н. Макаровская, Е. Н. Алешина, И. С. Тинкер, 1960)	Не испытывался
250 000 ЕД 500 000 ЕД	—	Эффективен (Сокхей, Хаббу, Вейгл, 1952, Крамб, Ларсон, Мейер, 1953; Д. Г. Савостин, Г. Н. Ленская, и др., 1958; Е. В. Бунтин, Г. А. Захарова, 1958)	Из 11 больных бубонной чумой вылечено 10 и из 3 легочной 1 (Сокхей, Хаббу, 1952; Рамахандран, 1952)

№ п/п	Название препарата	Краткая характеристика	Способ введения	Дозы для лечения		
				легочной и септической чумы		бубонной чумы
22	Хлорамфеникол	Действует на грамположительные и грамотрицательные бактерии, риккетсии и некоторые вирусы	Через рот и внутривенно	Разовая: Суточная: Курсовая:	500 000—1 млн. ЕД 2—4 млн. ЕД 20—25 млн. ЕД	250 000 ЕД 1 млн. ЕД
23	Террамицин	То же	То же	Разовая: Суточная: Курсовая:	500 000 ЕД 2 млн. ЕД —	250 000 ЕД 1 млн. ЕД —
24	Полимиксин	Действует на синегнойную палочку, грамотрицательные и грамположительные бактерии	Через рот	—	—	—
25	Синтомицин	По спектру действия близок к левомицетину	То же	—	—	—

* Дозы даны для других заболеваний в связи с отсутствием испытаний при чуме.

Противочумную сыворотку следует также иметь в резерве для больных первичной легочной чумой, поступающих для лечения в последней стадии заболевания (к концу 2-х суток, считая от появления первых симптомов). Г. П. Руднев (1940, 1950, 1964), А. Ф. Билибин (1964) подчеркивают значение единой тактики в лечении инфекционных больных, предусматривающей гибкое маневрирование всеми наличными средствами лечения. Г. П. Руднев (1940) был первым, кто внес в изучение клиники чумы современные научные принципы и провозгласил принцип борьбы за жизнь такого больного до последней возможности. При этом серотерапия чумы (а также фаготерапия) была доведена до самого высокого уровня. В частности, было показано, что одной из важнейших задач является предохранение сердца от атак со стороны чумного токсина и что противочумная сыворотка является весьма эффективной в этом отношении. Этот последний принцип сохраняет свою ценность именно в указанных выше запущенных случаях, когда организм больного уже наводнен критическим количеством чумного токсина и не исключена возможность, что прекращение размножения микроорганизмов антибиотиками может оказаться уже недостаточной мерой[1].

Вопросы влияния чумного токсина на некоторые функции печени, на содержание белков в крови, на фермент дезаминоксидазу, а также другие проблемы, имеющие значение для изучения патогенеза и терапии чумы, осве-

[1] Ряд методов лечения больных, находящихся в поздних стадиях болезни, необходимо еще дополнительно обосновать экспериментально. Для этого, в частности, следует установить предел, когда на интратрахеально зараженных морских свинок антибиотики уже не действуют, и пытаться воздействовать на них параллельно сывороткой.

Продолжение табл. 8

Дозы для экстренной профилактики чумы	Возможность сочетания и несовместимость препаратов	Экспериментальный эффект	Клиническое испытание препаратов
250 000 ЕД 500 000 ЕД Зависит от продолжительности лечения	—	Эффективен (Сокхей, Хаббу, 1952; Мерсье, 1954)	Из 7 больных легочной чумой вылечено 6 (Мерсье, Крамб, 1952; Сокхей, Хаббу, 1952)
— — —	—	Защищает животных от гибели в 35—63% случаев (Мерсье, Крамб, 1953; Л. Н. Макаровская, 1955; Г. Н. Ленская с сотрудниками, 1958; И. Г. Лалазарова, 1962)	Зарубежными авторами считается равным стрептомицину. Вылечено 2 больных от легочной чумы (Мерсье, Крамб, Ларсон, Мейер, Жирар, 1953)
—	Чумной гамма-глобулин усиливает действие антибиотика	Защищает животных от гибели в 75% случаев (Л. Е. Хунданов, Е. Д. Шкурко и др., 1961)	Не испытывался
—	—	Морских свинок не защищает от чумы (Л. А. Урода, 1958)	Не испытывался

щены в экспериментальных работах И. В. Домарадского с соавторами (1960, 1961, 1962, 1962а).

Противочумная сыворотка должна сохраняться в арсенале лечебных средств на случай появления стрептомициноустойчивых (и вообще лекарственноустойчивых) форм микроорганизмов. В этом случае при пробной смене антибиотиков (что, конечно, является главным приемом) возможны периоды нарастания интоксикации и необходимость введения сыворотки.

Таким образом, противочумная сыворотка из главного средства лечения чумы превратилась в резервный препарат, который, однако, следует сохранить для указанных выше случаев, как бы редки они не были. Опыт лечения чумы накапливается медленно и поэтому нужно сочетать смелое внедрение новых препаратов и осторожный подход к полному исключению старых.

В меньшей степени исключены из массового употребления сульфаниламидные препараты. Если сыворотки состоят «в запасе» среди лечебных средств, то сульфаниламидные препараты остаются в строю в качестве дополнительных средств лечебной практики. Meyer, Quan (1949) считают, что сульфаниламидные препараты следует применять в предвидении появления в процессе инфекции стрептомициноустойчивых штаммов чумного микроба, поскольку эта устойчивость развивается независимо от резистентности к сульфаниламидным препаратам.

Следует сказать, что склонность к образованию стрептомициноустойчивых штаммов, вероятно, не одинакова в различных очагах чумы. Поэтому в начале лечения сульфаниламидные препараты нужно применять параллельно со стрептомицином только в очагах, где такая опасность заведомо

существует, а также когда штаммовый состав возбудителей недостаточно изучен или вообще неизвестен. Конечно, в любом случае до назначения препаратов должен быть взят от больного материал для микробиологического исследования и ускоренным методом определена чувствительность возбудителя ко всем употребляемым антибиотикам и сульфаниламидным препаратам. Это даст возможность при наличии устойчивости к стрептомицину переключиться на антибиотик, к которому выделенный штамм чувствителен, в то время как развитие инфекции будет сдерживаться сульфаниламидными препаратами.

Еще в 40-х годах было выяснено, что штаммы, выделенные в 1945—1946 гг. при вспышках заболевания от больных первичной легочной и бубонной чумой, излеченных комплексным методом (вариант без стрептомицина), сохраняют чувствительность к сульфидину, как таковому, и в сочетании с метиленовой синью (Н. Н. Жуков-Вережников, Н. И. Евдокимова, А. П. Ящук, 1946).

Ниже будет показано, что для преодоления устойчивости к стрептомицину существуют и другие схемы, состоящие в назначении параллельно со стрептомицином других антибиотиков в самом начале болезни. Эти схемы еще не вполне разработаны, однако некоторые из них представляются весьма перспективными и могут быть использованы (см. стр. 56).

Другим показанием к применению сульфаниламидных препаратов является угроза неспецифических осложняющих инфекций. Pollitzer (1954) ссылается на Комитет экспертов по чуме, образованный Всемирной организацией здравоохранения, который вынес заключение, что при легочной чуме введение сульфаниламидов или высокополивалентных антибиотиков представляется необходимым для предупреждения вторичной инфекции.

В целях предупреждения абсцессов легких можно применять пенициллин или мономицин, так как сульфаниламиды полностью не гарантируют от их возникновения. Вопрос о времени назначения этих препаратов будет еще рассмотрен. Однако если в начале заболевания (по отмеченным выше показаниям) назначались сульфаниламидные препараты, то это уменьшало опасность возникновения неспецифических пневмоний и отчасти абсцедирования.

Отметим также, что к сульфаниламидным препаратам приходится прибегать в особенно сложных случаях, когда смена антибиотиков не приводит к снижению температуры в связи с неспецифическими осложнениями (см. стр. 184).

Основные сведения об антибиотиках, изложенные в табл. 8, начинаются с характеристики с т р е п т о м и ц и н а. Среди всех существующих препаратов именно стрептомицин дает наибольший терапевтический эффект и скорее обеспечивает исчезновение чумных микробов из мокроты при легочной чуме.

Об исключительной антибактериальной активности стрептомицина in vivo свидетельствуют новые опыты Г. Н. Ленской, Е. И. Смирновой, Н. Р. Иванова, А. П. Ермилова, М. В. Зубовой, С. К. Газзатуллиной, А. Ф. Мельниковой, Г. К. Ковалева, Н. П. Архангельской (1962).

Эти опыты ставили в особо жестких и строго контролируемых условиях. Заражение морских свинок производили путем интратрахеального введения 1000 DCl вирулентной культуры чумного микроба. У контрольных животных развивалась первичная легочная чума, обусловливающая 100% гибель нелеченых животных со средней продолжительностью жизни (от момента заражения) от 3,4 до 3,8 дня. При суточной дозе 12 мг стрептомицина выживало 93,3% свинок, когда лечение начиналось через 24 часа после зара-

жения, 80% — при начале лечения через 48 часов и 66,6% — при начале лечения через 56 часов (!) после заражения.

Чтобы подчеркнуть значение этих данных, напомним, что через 48 часов после интратрахеального заражения наступает бактериемия и уже формируются вторичные воспалительные очаги в печени и селезенке. К 56 часам наступает фаза септицемии, считавшаяся ранее безусловно необратимой.

Таким образом, в соответствии с классификацией стадий развития чумной инфекции (Н. Н. Жуков-Вережников, 1945) распространение микробов может быть остановлено с помощью стрептомицина на любом из трех этапов: в стадии лимфогенного переноса и накопления инфекции в лимфатическом узле (для легочной чумы — в стадии накопления инфекции в первичном легочном очаге); в стадии бактериемии (гематогенное распространение из первичного очага и новое накопление инфекции в печени и селезенке), в стадии септицемии (массивное поступление микробов в ток крови из первичных и главным образом вторичных очагов). Подтверждается также положение, согласно которому чумной токсин не относится к числу самых сильных. Организм гибнет вследствие накопления огромных количеств этого токсина в связи с массовым размножением чумных микробов.

Приостановление размножения микробов, отмирание их под влиянием стрептомицина быстро приводят к нормализации температуры. Это свидетельствует о том, что пирогенная концентрация токсина поддерживается непрерывным размножением микробов. Однако возможно, что в самых поздних стадиях болезни существует некоторый критический максимум размножения микробов и накопления токсина, при котором одного прекращения этого размножения окажется недостаточным. На этот случай, как подчеркивалось выше, следует иметь в запасе противочумную антитоксическую сыворотку.

З. Е. Малинина (1958) сообщила об успешном применении стрептомицинотерапии во время вспышки чумы в одной из стран Востока в 1954 г. советскими врачами Е. М. Александровой, Л. П. Базуновой, Ю. М. Елкиным, М. П. Козловым, В. С. Лариной и др. Стрептомицин для лечения 12 больных первичной легочной чумой применялся внутримышечно и путем введения в полость носа. На курс лечения в среднем употреблялось от 32 до 40 млн. ЕД стрептомицина, причем на первую инъекцию— до 2 млн. ЕД, на последующие — 0,5—1 млн. ЕД. Улучшение наступало на 2—3-й день болезни, через 5—7 дней температура снижалась до 37,5°. Еще через 1—2 дня отмечался новый подъем температуры и вскоре вновь наступало уже стойкое понижение температуры. Из 12 больных 9 были излечены и 3 экзитировали (из числа поступивших очень поздно).

По поводу одного из этих последних случаев З. Е. Малинина (1958) писала: «Возможно, что в таких запущенных случаях целесообразно наряду со стрептомицином вводить для снятия интоксикации небольшие количества антитоксической противочумной сыворотки». В 1954 г. эта схема была самой лучшей. В настоящее время следует добавить на основании современных данных, что параллельно нужно увеличивать дозы стрептомицина, а при отсутствии эффекта от его применения назначать другие антибиотики и обязательно определять чувствительность выделенных культур.

В более ранних стадиях лечебное действие стрептомицина выявляется еще быстрее и с большим постоянством. По нашим наблюдениям, падение температуры у больных первичной легочной чумой начинается нередко спустя 2—3 часа после первой же инъекции стрептомицина.

В большинстве случаев, когда к лечению приступают в пределах 24 часов от начала болезни, после 3—5 инъекций с интервалом в 3—4 часа температура постепенно приближается к нормальной. Поражает также быстрое исчезновение микробов из мокроты. Это обнаруживается не только при посевах (что можно было бы объяснить внесением стрептомицина в среду вместе с мокротой и предотвращением роста уже вне организма), но и при прямой микроскопии мокроты до и после назначения препарата.

Как известно, механизм действия сульфаниламидных препаратов в комплексном применении с метиленовой синью и сывороткой состоял в продлении жизни больного до срока, когда начинает действовать активный иммунитет организма. Уменьшение темпов размножения достигали и в этом случае. Так, например, уже через 12 часов после начала лечения в мокроте в ряде случаев чумных микробов не обнаруживали. Однако полное освобождение от возбудителя наступало только благодаря защитным силам самого организма, которые имели время для развертывания «под прикрытием лечебных препаратов». Об этом свидетельствовали наличие двух-трехволнового, 14—20-дневного лихорадочного периода и отдельные примеры выделения чумных микробов из мокроты в середине и даже в конце этого срока.

По-видимому, при использовании стрептомицина в части случаев механизм выздоровления представляется точно таким же. Это связано, как можно предположить, с ранним внедрением микробов в прикорневые лимфатические узлы с организацией «депо» микробов, относительно защищенного от проникновения стрептомицина[1]. Такие больные чувствуют себя вполне удовлетворительно пока применяется препарат, при прекращении же инъекций наступает обострение.

Однако постепенно стали появляться случаи первичной легочной чумы, когда лихорадочный период был одноволновый с 2—3-дневной продолжительностью.

Вместе с тем многие больные бубонной чумой реагировали на введение стрептомицина именно таким образом. При этом раннее (иногда через неделю) прекращение лечения не приводило к рецидивам. Выделение культуры за пределами этого срока также не удавалось.

Таким образом, складывается впечатление, что при своевременном назначении стрептомицина механизм выздоровления заключается нередко (хотя и не всегда) в полном освобождении от возбудителя за счет непосредственного бактерицидного действия препарата и до того, как разовьется полностью активный специфический иммунитет организма. Это выдвигает стрептомицин на первое место среди всех других препаратов.

То, что стрептомицин может вызвать лекарственные осложнения и не предупреждает вторичные инфекции (в частности, неспецифические пневмонии и абсцессы легкого), целиком искупается его исключительной специфической эффективностью. Кроме того, принцип комплексности лечения обеспечивает сведение таких осложнений к минимуму, как это будет показано ниже. Полностью ликвидировать их нелегко, но и это представляется достижимым.

Единственный трудно преодолимый недостаток стрептомицинотерапии — это приобретение устойчивости у чумного микроба к стрептомицину. В ра-

---

[1] Х. Х. Планельес (1964) указывает, что вообще при бактериальных инфекциях первичные очаги в лимфатических узлах являются малопроходимыми для большинства препаратов. Этот недостаток усиливается в поздних стадиях воспаления, когда закупориваются кровеносные и лимфатические сосуды.

деле, посвященном микробиологии чумы, приводятся данные, демонстрирующие те особенности изменчивости чумного микроба, которые делают его лабильным в этом отношении. Экспериментальные основы приобретения устойчивости были недавно рассмотрены (Н. Н. Жуков-Вережников, А. П. Пехов, 1963).

В клинических условиях следует считаться с двумя возможностями: с переходом чумного микроба в стрептомициноустойчивую форму в ходе развития инфекционного процесса у данного больного и с заражением штаммов возбудителя, уже получившего стрептомициноустойчивость в среде обитания.

Совокупность современных данных диктует необходимость считать и ту и другую возможность совершенно реальной и действовать соответствующим образом. При этом в предвидении первой из них необходимо с самого начала лечения и до конца его осуществлять посевы мокроты и заражения ею морских свинок с целью определения чувствительности возбудителя к стрептомицину. Кроме того, необходимо тщательно следить за температурной реакцией, так как несомненно, что первым признаком появления устойчивых форм возбудителя будет повышение температуры, несмотря на очередные инъекции стрептомицина.

Такое повышение температуры может быть связано с тремя возможными причинными факторами: появлением устойчивых форм возбудителя, присоединением вторичной неспецифической инфекции (также нечувствительной к стрептомицину) и началом процесса абсцедирования легкого. Очень важно, хотя и нелегко, быстро определить, какая из этих причин действует в каждом случае. Если у больного вместе с температурой появился кашель, необходимо, кроме посева и заражения животного мокротой, сделать из нее мазки с окраской метиленовой синью и по Граму. Обнаружение в мазках характерных овоидных, более или менее биполярных грамотрицательных палочек может послужить основой для предположения о появлении стрептомициноустойчивости, а наличие их в изобилии — для почти полного подтверждения этого предположения, так как большие количества сходных палочек, кроме чумы, бывают в мокроте только при фридлендеровской пневмонии, возникновение которой в ходе лечения чумы нами и другими авторами ни разу не было отмечено.

Равным образом при бубонной чуме аналогичная ориентировочная проба может быть осуществлена путем пункции бубона и изготовления мазка из добытого материала. В любом случае могут быть применены способы, предложенные В. М. Туманским, Е. И. Коробковой, И. В. Домарадским и др. (1957), для быстрого определения чувствительности чумной культуры к бактериофагу: мокроту или сок из бубона можно посеять на обычную среду и параллельно на среду, смешанную предварительно с антибиотиком в принятой для таких испытаний концентрации. При наличии устойчивости колонии чумного микроба вырастут на той и на другой среде.

Окончательное подтверждение должно быть получено после выделения чистой культуры и определения чувствительности in vitro на основании существующих методик (А. Е. Ведьмина, Н. М. Фурер, 1964).

Если не подтверждается наличие устойчивости у чумного микроба, то при первых же попытках объяснения повышения температуры следует думать о второй или третьей категории причинных факторов — присоединении неспецифической инфекции или начале абсцедирования, если речь идет о первичной легочной чуме. О методах определения этих осложнений будет сказано ниже.

Еще сложнее нейтрализовать вторую возможность — заражение чумными микробами с уже развившейся устойчивостью к стрептомицину. Если заранее не предвидеть эту возможность, то при шаблонном назначении лечения (например, одним стрептомицином) больные умирают прежде, чем выяснится, что стрептомицин в данном случае не активен как терапевтическое средство. Если бы устойчивые к различным препаратам штаммы распространились, мы возвратились бы к временам, когда все больные умирали и мероприятия сводились к изоляции их.

Выше отчасти говорилось о необходимых мерах. Среди них немалое значение должна иметь точная микробиологическая характеристика каждого эндемического очага с определением чувствительности штаммов к стрептомицину и вообще к химиотерапевтическим препаратам. Такие исследования, выполняемые, например, А. П. Ермиловым (1964), весьма полезны и должны получить широкое распространение. В очагах, где стрептомициноустойчивые штаммы не выделяются, лечение должно начинаться непосредственно с инъекций стрептомицина, а комплексные назначения вводятся позже.

В эндемических очагах, где будут обнаружены такие штаммы, наряду со стрептомицином следует с самого начала практиковать применение элементов комплексного метода с параллельным назначением сульфаниламидных препаратов или других антибиотиков, способных действовать на стрептомициноустойчивые штаммы.

Как показали эксперименты, некоторые антибиотики, например хлортетрациклин, были испытаны на животных, зараженных как чувствительными, так и устойчивыми к стрептомицину штаммами чумного микроба (Л. Н. Макаровская, И. С. Тинкер, Е. Н. Алешина, 1959). Хлортетрациклин, так же как мономицин и некоторые другие антибиотики, остается активным по отношению к упомянутым штаммам. Это указывает на то, что у чумного микроба возникновение устойчивости к одному антибиотику может не сопровождаться появлением устойчивости к другим препаратам.

Тем не менее теоретически нельзя отрицать и последнюю возможность, особенно если в природе встречаются некоторые рекомбинаторные генетические явления, которые обнаружены в эксперименте для ряда видов грамотрицательных палочковидных микробов, которые относятся иногда даже к разным родам, но способны к перекрестной конъюгации. Недавно Watanabe, Fukasawa (1961, 1961a) удалось получить штамм дизентерийных бактерий, устойчивый одновременно к стрептомицину, хлорамфениколу, тетрациклину и сульфаниламидному препарату, а затем путем межвидовой конъюгации передать все эти устойчивости в сцепленном виде кишечной палочке и некоторым салмонеллам. Оказалось далее, что акридиновые препараты при известных условиях лишают клетки одновременно всех четырех факторов устойчивости и это считается подтверждением мнения авторов об эписомной локализации данных факторов. Другими словами, полагают, что отрезок ДНК с генетической информацией, соответствующей этим факторам, существует вне основной ядерной нити бактериальной ДНК и способен передаваться при конъюгации отдельно от нее в качестве эписомного фактора (эписома под названием RTF — фактор переноса резистентности).

Таким образом, в принципе возможно приобретение микробами как изолированного генетического фактора, определяющего устойчивость к одному антибиотику, так и сцепленной группы таких факторов, ответственных уже за развитие устойчивости одновременно к нескольким химиотерапевтическим препаратам. В приведенном выше примере такая устойчивость отмечена для салмонелл. Однако нет никакой гарантии, что такую форму генетической устойчивости не могут приобретать и чумные микробы. Чума — слишком опасная инфекция, чтобы можно было не считаться и с такой возможностью, тем более что для конъюгирующей пары «дизентерийный микроб — салмонеллы» доказана сцепленная передача устойчивости именно к тем препаратам, которые эффективны при первичной легочной чуме (стрептомицин, хлорамфеникол, тетрациклин, сульфаниламиды).

Одним из практических выводов является необходимость обследования всех штаммов чумного микроба, выделяемых от грызунов и от больных (немедленно после выделения), на чувствительность ко всем активным против чумы антибиотикам и другим химиотерапевтическим препаратам.

Все сказанное выше об угрозе развития антибиотикоустойчивости чумных микробов в организме больного или в окружающей среде выдвигает в качестве главной задачи поиски препаратов для включения в комплексные схемы лечения взамен стрептомицина в качестве заменителей его в случае надобности, а также непрерывные поиски новых заменителей уже для тех препаратов, которые приходят на смену стрептомицину. Смена препаратов при лечении, например, дизентерии (сульфаниламиды — левомицетин — биомицин и т. д.) или кокковых инфекций происходила с запозданием, когда уже появилось много устойчивых к данному антибиотику штаммов. При чуме этого допускать нельзя, именно поэтому поиски новых средств лечения идут так интенсивно. Из табл. 1 видно, какие антибиотики могут уже сейчас заменить стрептомицин и какие нуждаются в дальнейших экспериментальных или клинических испытаниях. Это избавляет от необходимости подробно останавливаться на характеристике каждого из них. Поэтому ниже будут даны те сведения, которые не могли быть полностью включены в таблицу, а также приведены кратко некоторые сопоставления.

Раньше других антибиотиков при лечении первичной легочной чумы со стрептомицином начинает конкурировать хлорамфеникол (хлоромицетин, левомицетин). Первая попытка Mercier (1952) лечить больного легочной чумой хлорамфениколом не дала результатов и при ухудшении состояния больного было решено продолжать лечение стрептомицином. Однако несколько позже Mercier и Mac Crumb (1952) удалось вылечить хлорамфениколом 5 больных первичной легочной чумой. Некоторые авторы считают, что преимуществом хлорамфеникола перед стрептомицином является якобы отсутствие способности у чумных микробов вырабатывать устойчивость к этому препарату. К таким предположениям следует отнестись с осторожностью, так как вопрос о привыкании чумных микробов к хлорамфениколу еще недостаточно исследован.

Экспериментальное воспроизведение терапевтического эффекта на животных с препаратами типа хлорамфеникола не всегда получается. Так, Л. А. Урода (1958) не удалось достигнуть этого эффекта у морских свинок с помощью введения им per os синтомицина, который представляет собой рацемат левомицетина (хлорамфеникола). Для достижения положительного результата при лечении хлорамфениколом мышей, зараженных подкожно, Sokhey, Habbu (1952) применяли per os до 336 мг хлоромицетина (хлорамфеникола), в то время как стрептомицина требовалось только 10,4 мг.

Однако опыты на животных в таких случаях не всегда убедительны, так как существует много трудностей при введении препаратов зараженным животным, особенно per os и внутривенно. Сказываются, вероятно, и некоторые биологические отличия. Во всяком случае, ни один химиотерапевтический препарат не должен быть оставлен на основании одних только опытов на животных, если он удовлетворяет трем требованиям: бактерицидностью или бактериостатическим действием по отношению к чумному микробу, отсутствием токсичности и применяется с успехом при других инфекциях, вызванных грамотрицательными палочковидными микробами.

Ряд препаратов был с успехом использован в практике, несмотря на то что испытания на животных давали неясные результаты. Так было, например, с лечением первичной легочной чумы сульфаниламидными препаратами. Когда мы приступали к первым клиническим испытаниям сульфаниламидных препаратов, вопрос об эффективности их в опытах на животных оставался неясным. Позднее Г. А. Лалазаров (1958) не получил эффекта на морских свинках даже при профилактическом лечении сульфидином морских

свинок. Е. И. Коробкова при лечении морских свинок одним сульфидином через 6 часов после заражения достигла 40% выздоровления животных и 50% при лечении сульфидином и противочумной сывороткой. При лечении, начатом через 18 часов после заражения, выжило 33% морских свинок, леченных сульфидином, а в комбинации его с противочумной сывороткой 46%.

Средняя продолжительность жизни павших животных удлинялась до 14 дней, в то время как у контрольных она была равна 4,8 дня. Е. И. Коробкова подчеркивает трудность лечения животных сульфаниламидами вследствие токсичности их для экспериментальных животных при внутримышечном введении. Эффект же при пероральном введении сульфаниламидов не достигается, так как при заболевании животные не поедают корм, в который добавляют сульфаниламиды. Терапия чумы сульфаниламидами дает хороший эффект только при условии лечения большими дозами, при которых поддерживается достаточно высокий уровень препарата в органах и в крови, чего нельзя достигнуть у морских свинок.

Однако сульфаниламидными препаратами до введения в практику стрептомицина было излечено 17 больных первичной легочной чумой из 49 лечившихся и в том числе 7 больных из 12, лечившихся комплексным методом со стимуляцией метиленовой синью. Как известно, при этой болезни не требуется (конечно, и не допускается) оставлять контрольные группы больных, леченных параллельно старыми методами, так как все нелеченые умирают.

В нашей практике во время тех же вспышек первичной легочной чумы, где были достигнуты указанные результаты при лечении комплексным методом, все больные, заболевшие за двое и более суток до приезда экспедиций, неизбежно погибали через 48—60 часов после начала болезни.

Ниже будет показано также, что введение сульфаниламидных препаратов в инкубационном периоде (экстренная профилактика) при известной системе полностью гарантирует от летального исхода и почти полностью от заболевания всех соприкасавшихся с больными первичной легочной чумой.

Чем же объяснить этот парадокс?

Скорее всего Е. И. Коробкова права, что при введении некоторых препаратов морским свинкам не достигается лечебная концентрация в крови животных. Вероятно, это было и в опытах Г. А. Лалазарова, где сульфидин применяли через рот, закатанный в шарики из пшеничного теста, которые, конечно, в разной степени поедались животными. Теперь известно, что даже при введении зондом в желудок не для всех препаратов легко достигается лечебная концентрация в крови. Лечение же людей осуществлялось путем внутримышечных инъекций особым образом приготовленного раствора сульфидина с контролируемым назначением препарата per os.

Поучительная история использования сульфаниламидных препаратов свидетельствует о том, с какой осторожностью следует относиться к отрицательным оценкам лекарственных средств, сделанным только на основании опытов на животных. Все изложенное полностью относится к дальнейшему изучению хлорамфеникола (левомицетина). Первые клинические данные свидетельствуют, что это весьма перспективный препарат, достойный дальнейших испытаний при первичной легочной чуме. Необходимо лишь помнить, что для достижения лечебной концентрации Mercier, Mac Crumb применяли внутривенные введения хлорамфеникола с последующим переходом на назначение per os.

Среди других препаратов следует отметить далее террамицин (5-окситетрациклин), который по спектру антибактериального действия бли-

зок к хлорамфениколу. В настоящее время накопилось достаточно данных, чтобы считать террамицин перспективным препаратом для дальнейших испытаний при лечении первичной легочной чумы. Это мнение подкрепляется излечением 2 больных с помощью данного препарата (Mercier, Mac Grumb, 1952).

Напомним, что тетрациклины и среди них, кроме террамицина, тетрациклин и биомицин (ауреомицин) получили самое широкое распространение в общемедицинской практике. По своему строению, спектру антибактериального действия, фармацевтическим и, наконец, механизму химиотерапевтического эффекта антибиотики тетрациклинового ряда существенно отличаются от препаратов типа стрептомицина (З. В. Ермольева, И. В. Равич, 1964; З. В. Ермольева, Е. Н. Лазарева, 1964; М. А. Гильзин, 1964; Т. П. Преображенская, 1964; Х. Х. Планельес, 1964). Это привлекает к ним внимание при лечении чумы. Sokhey, Habbu (1952) в опытах на мышах показали, что ауреомицин (биомицин) обладает определенным лечебным эффектом.

Аналогичные результаты получены в опытах Л. Н. Макаровской, Е. Н. Алешиной, Е. Н. Лазаревой (1960). Как уже отмечалось, Л. Н. Макаровская, И. С. Тинкер, Е. Н. Алешина (1959) установили, что стрептомициноустойчивые формы чумного микроба чувствительны в организме животных к хлортетрациклину. Ramchandran (1952) с помощью ауреомицина излечил 12 больных из 15. Это были главным образом больные бубонной чумой, но среди них трое рассматривались как больные септической формой. Из этих последних умерло 2 больных и один среди больных бубонной чумой.

В исследовании Г. Н. Ленской, Е. И. Смирновой, Н. Р. Иванова, А. П. Ермилова, М. В. Зубовой, С. К. Гиззатуллиной, А. Ф. Мельниковой, Г. К. Ковалева, Н. П. Архангельской (1962) показано, что при уравнивании доз (до 1—1,5 мг в сутки) биомицина, террамицина, тетрациклина, стрептомицина эффективность для 2272 белых мышей, взятых в опыт, распределяется следующим образом (выживаемость в процентах):

1. Профилактика бубонной чумы:
   биомицин — 86,7
   террамицин — 78,9
   тетрациклин — 30
   стрептомицин — 88,5
2. Лечение бубонной чумы[1]:
   биомицин — 30,7
   террамицин — 30,7
   тетрациклин — 19,9
   стрептомицин — 35,5
3. Профилактика легочной чумы:
   биомицин — 62,5
   террамицин — 58,7
   тетрациклин — 20,0
   стрептомицин — 82,5
4. Лечение легочной чумы [1]:
   биомицин — 51,3
   террамицин — 55,0
   тетрациклин — 33,3
   стрептомицин — 72,9

Эффективность антибиотиков тетрациклинового ряда приближается к стрептомицину только при резком повышении доз.

Эти данные, а также летальные исходы, полученные Ramchandran при лечении бубонной чумы ауреомицином (чего практически не бывает, когда

[1] Меньшая эффективность всех испытанных антибиотиков при бубонной чуме объясняется условиями опыта.

применяется стрептомицин), показывают, что биомицин и террамицин, вероятно, немногим менее эффективны, чем стрептомицин. Однако о величине разрыва в эффективности судить еще трудно. Если он невелик, то эти антибиотики безусловно найдут место в комплексных методах лечения чумы. Чтобы выяснить это, необходимы дальнейшие исследования, особенно клинические.

Следует помнить также, что антибиотики тетрациклинового ряда, как указывают А. М. Чернух, Г. Я. Кивман (1962), оказались терапевтически активными при многих инфекциях, возбудители которых реагируют на другие антибиотики большей частью (хотя и не всегда) так же, как и чумной микроб. Сюда относятся бруцеллез, бактериальная дизентерия, мелиоидоз, туляремия и др.

Следующей перспективной группой препаратов являются антибиотики неомицинового ряда. П. Н. Кашкин (1952) считает, что неомицин, будучи сходен по антибактериальному спектру со стрептомицином, имеет ряд преимуществ. В частности, устойчивость к неомицину развивается медленнее, и что было бы очень важно для противочумной практики, в природе заранее резистентные к нему микробы встречаются реже. Неомицин как таковой оказался более токсичным, что относится также к колимицину и мицерину, полученным в СССР, и к фрамицетину, используемому во Франции. Эти антибиотики оказались пригодными для местного применения и для назначения per os при колиэнтеритах у детей (Г. Ф. Гаузе, 1962).

Естественно, что поиски были направлены на получение антибиотиков, которые, обладая ценными свойствами неомицина, были бы менее токсичны. В последние годы за рубежом был внедрен в практику приближающийся к этим требованиям антибиотик — канамицин.

Г. Ф. Гаузе, Т. П. Преображенская, Л. И. Иванйцкая, В. К. Коваленкова (1962), М. Г. Бражникова, М. К. Кудинова, М. Ф. Лаврова, Т. А. Успенская, Р. Н. Трофильева, Л. И. Муравьева (1962) получили и исследовали антибиотик мономицин. Перекрестная активность его сравнительно со стрептомицином была изучена В. А. Шориным, С. П. Шаповаловым (1961). Один из антибиотиков неомицинового ряда уже применялся для лечения первичной легочной чумы (В. И. Горохов, Г. А. Захарова, Ю. А. Сковинский, А. С. Медведев, Н. К. Завьялова, А. С. Фомичева, Н. Н. Жуков-Вережников, 1953). При этом было установлено, что внутримышечное введение колимицина обусловливает снижение температуры и оказывает явный терапевтический эффект. Токсичность препарата не позволила применить его в больших курсовых дозах и тем самым избежать параллельного применения стрептомицина.

В 1954—1955 гг. высокая терапевтическая активность колимицина, а также мицерина была подтверждена в экспериментах на морских свинках, зараженных подкожно и интратрахеально (Д. Г. Савостин, Г. Н. Ленская, Е. И. Коробкова, В. М. Туманский, А. М. Антонов, Н. Н. Ивановский, Н. К. Веренинова, В. И. Кузнецова, Л. А. Урода, Е. И. Смирнова, А. П. Ящук, 1962). При введении морским свинкам интратрахеально 1000 смертельных доз вирулентного штамма чумного микроба и начале лечения через 48 часов после заражения введение стрептомицина обусловило 100% выживания животных, колимицина —80% (суточная доза препаратов 24 мг). Даже по истечении 72 часов от момента заражения, когда наступает финальный этап развития септицемической фазы, введение колимицина спасло 40% животных, введение стрептомицина — 30%.

Таким образом, еще в 1953—1954 гг. проведенные эксперименты показали перспективность антибиотиков неомицинового ряда при лечении пер-

вичной легочной чумы. Поэтому при появлении новых аналогов — канамицина и мономицина, уже гораздо менее токсичных, следовало их испытать в противочумной практике. Особенное внимание привлекал последний из этих препаратов, поскольку он очень хорошо переносится при внутримышечных инъекциях и химически отличается от канамицина.

Экспериментальные испытания мономицина (параллельно с неомицином и стрептомицином) были осуществлены Г. Н. Ленской, Е. И. Смирновой, Н. Р. Ивановым, А. П. Ермиловым, М. В. Зубовым, С. К. Гиззатулиной, А. Ф. Мельниковой, Г. К. Ковалевым, Н. П. Архангельской (1962). Когда препараты вводили после интратрахеального заражения морских свинок вирулентной чумной культурой через 48 часов, то стрептомицин обусловил 80%, а мономицин 60% выживаемости.

Так было при назначении 12 мг препаратов в сутки. Однако при повышении дозы до 24 мг эффективность стрептомицина осталась примерно на прежнем уровне (73,3% выживаемости), в то время как эффективность мономицина повысилась (100% выживаемости). Интересно, что те же соотношения сохранились и в случае начала лечения в поздние сроки (56 часов от момента заражения) при назначении 12 мг в сутки соответственно: стрептомицин — 66,6%, мономицин — 46,6%; при назначении 24 мг в сутки: стрептомицин — 60%, мономицин — 73,3%.

Аналогичные результаты были получены при испытании неомицина. Интересно, что и в этом случае антибиотик неомицинового ряда превосходит стрептомицин при назначении в более поздние периоды развития инфекции, несколько уступая ему при раннем назначении.

Как уже указывалось, мономицин впервые применен в 1964 г. в одной из стран Востока для лечения одного случая бубонной чумы и одного случая первичной легочной чумы, окончившихся выздоровлением. В первом случае при лечении стрептомицином больного Б. длительное время не отмечалось уменьшения размеров бубона. С назначением мономицина бубон стал быстро уменьшаться. Всего было введено 5 млн. ЕД мономицина, разовые дозы — 250 000, суточные — 1 млн. ЕД. В этом случае, где основной терапевтический эффект обусловлен стрептомицином (всего введено 23 млн. ЕД), показано, что мономицин хорошо переносится больными бубонной чумой и никаких противопоказаний к его назначению таким больным нет.

Больной первичной легочной чумой Р. З., *36 лет, мономицин был назначен* на 7-й день болезни в связи с тем, что к этому времени после первой ремиссии вновь поднялась температура (см. рис. 45) и не снижалась, несмотря на введение стрептомицина (чего можно было бы ожидать при наличии чувствительных чумных микробов), а также пенициллина (чего следовало ожидать, если бы началось осложнение за счет кокковых форм, чувствительных к пенициллину).

Рентгеновский снимок, который удалось сделать, показал, что в левом легком в области ранее констатированного специфического поражения отмечается в ограниченном участке изменение оптической плотности ткани, характерное для начинающегося абсцедирования. Так как абсцессы легких вызываются главным образом стафилококками (А. И. Миронов, 1940), мы сочли возможным рекомендовать назначение мономицина. Учитывая, что если отмеченный выше подъем температуры вызван появлением стрептомициноустойчивых чумных микробов, то мономицин будет действовать на этих микробов, если же температура обусловлена стафилококками, то и в этом случае мономицин может оказаться полезным, так как он в отличие от стрептомицина весьма эффективен по отношению к этим микроорганизмам. Однако после паде-

ния температуры начался новый подъем и в дальнейшем пришлось преодолевать тяжелые неспецифические осложнения, которые в качестве примера еще будут разобраны в разделе, посвященном осложнениям. Здесь же отметим лишь, что в этом случае было показано, что мономицин хорошо переносится также больными первичной легочной чумой. Кроме того, смена препаратов стрептомицин — мономицин и наоборот, а также одновременное применение этих препаратов не приводят к неблагоприятным последствиям. Это очень важный момент, так как высказывались опасения, что эти препараты несовместимы.

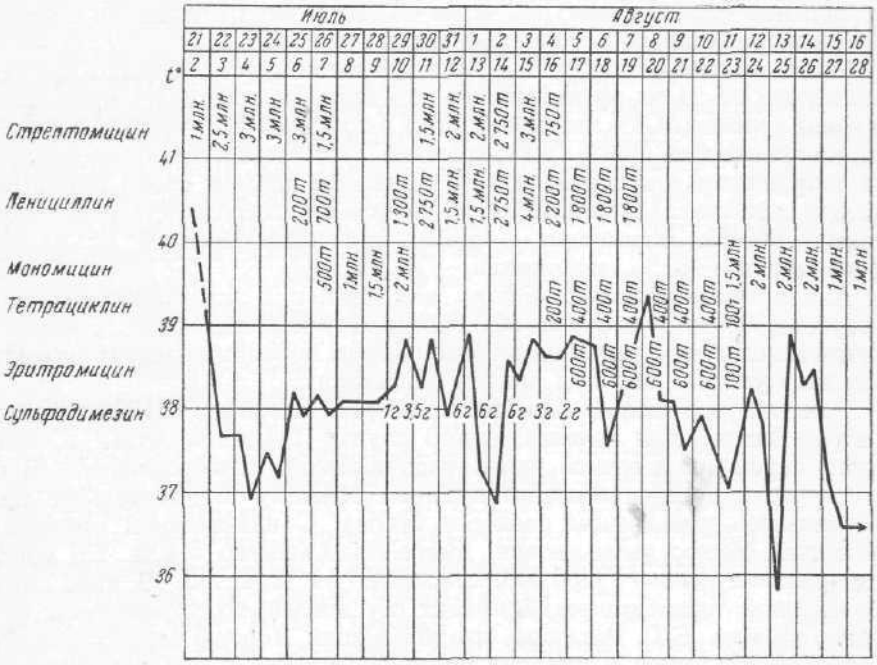


Рис. 45. Температурная кривая больной легочной чумой, леченной рядом препаратов, в том числе стрептомицином и мономицином.

Следует также отметить ряд других препаратов, так или иначе испытывавшихся при чуме в эксперименте. Саназин и альбомицин испытывали недавно Е. Н. Бунтин и Г. А. Захарова (1958). Саназин, примененный в суточных дозах от 0,75 до 2,25 мг, оказался неэффективным при подкожном заражении мышей. Альбомицин в таких же опытах обнаружил признаки некоторой терапевтической активности, однако в значительно меньшей степени, чем, например, испытанный параллельно ауреомицин.

Аналогичным испытанием подвергались аэроспорин (Meyer, 1951, 1952), бактериомицин (Е. Н. Алешина, Л. Н. Макаровская, 1959) и полимиксин (Л. Е. Хунданов, Е. Д. Шкурко и др., 1961). Однако ни один из этих антибиотиков не обнаружил эффективности и безвредности, достаточных для того, чтобы производить дальнейшие испытания.

Все изложенное выше позволяет рекомендовать схему лечения чумы с учетом рекомендаций Г. П. Руднева, Н. И. Николаева, Г. Н. Ленской, Е. И. Коробковой, З. В. Ермольевой, Л. Н. Макаровской, В. Н. Федорова, Н. Р. Иванова и др.

ОБЩАЯ СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ ЧУМЫ [1]

Лечение чумы следует разделить на две категории: а) лечение больных чумой в очагах, где нет стрептомициноустойчивых штаммов чумного микроба; б) лечение в очагах, где установлено наличие устойчивых штаммов возбудителя чумы к стрептомицину или где не проводилось обследования на резистентность к этому антибиотику.

В первом случае лечение нужно начинать с одного стрептомицина в соответствии со схемой. Однако в распоряжении врача должны быть наготове и другие препараты на случай развития резистентности у чумного микроба к стрептомицину в процессе лечения больных.

Во втором случае лечение сразу следует начинать с антибиотиков, заменяющих стрептомицин, или комплекса препаратов. Для этой цели предлагаются следующие варианты лечения:

1) лечение мономицином (с учетом необходимости дальнейших клинических испытаний);

2) комплексное лечение стрептомицином с мономицином или с антибиотиками тетрациклинового ряда;

3) комплексное лечение антибиотиками и сульфаниламидами.

Ниже приводятся особенности, характеризующие использование различных антибиотиков.

1. Лечение стрептомицином

Стрептомицин в настоящее время является наиболее эффективным препаратом для лечения больных чумой.

Разовая, суточная и курсовая дозы стрептомицина определяются клинической формой чумы, тяжестью течения болезни, сроком начала лечения и индивидуальной переносимостью антибиотика больным.

Лечение больных чумой следует проводить большими дозами стрептомицина, начиная с ударной дозы, равной $1^1/_2$—2 разовым дозам. Назначение ударной и больших доз антибиотика в начале лечения создает высокую концентрацию его в крови, способствует быстрому прониканию в очаги воспаления, прекращает размножение чумных микробов и предупреждает прогрессирование патологического процесса. Большие дозы уменьшают возможность затяжного течения болезни и привыкания возбудителя чумы к антибиотику.

Разовая доза стрептомицина колеблется от 500 000 до 1 млн. ЕД в зависимости от клинической формы чумы и тяжести течения болезни; суточная от 2 до 5 млн. ЕД.

При лечении больных бубонной формой чумы стрептомицин следует назначать по 500 000—750 000 ЕД: при раннем начале лечения — по 500 000 ЕД, при позднем — по 750 000 ЕД. Суточная доза — 2—3 млн. ЕД[2]. При бубонной форме чумы стрептомицин нужно вводить в начале лечения через 6 часов, при значительном улучшении состояния больных — через 8—12 часов.

При лечении больных первичной и вторичной легочной формой чумы стрептомицин вводят по 1 млн. ЕД; первые 2 суток через каждые 5 часов, в последующие дни — через 6 часов. Суточная доза — 4—5 млн. ЕД.

---

[1] В основу взяты схемы, составленные Н. Р. Ивановым и В. Н. Федоровым (1957), Л. Н. Макаровской и Е. Н. Алешиной (1963), и собственные наблюдения авторов при лечении больных чумой в восточных странах.

[2] Кроме первого дня лечения, когда при всех формах чумы лечение начинают с ударной дозы.

При лечении больных септической формой чумы стрептомицин назначают по 750 000 — 1 млн. ЕД через 6 часов, т. е. 3—4 млн. ЕД в сутки.

После 5—6 дней лечения больных легочной и септической чумой, при значительном улучшении состояния больных, дозы антибиотика можно уменьшить до 3 млн. ЕД в сутки, а интервалы введения его увеличить до 8—12 часов.

Продолжительность курса лечения стрептомицином определяется терапевтическим эффектом.

Во избежание рецидивов и осложнений лечение следует продолжать даже после снижения температуры до нормальной при бубонной чуме 3—5 дней, при легочной — 5—7 дней.

При лечении детей дозы стрептомицина уменьшают соответственно возрасту:

детям до 2 лет	— $^1/_8$ дозы взрослого
2—4 лет	— $^1/_6$ » »
4—6 »	— $^1/_4$ » »
6—10 »	— $^1/_3$ » »
10—14 »	— $^1/_2$ » »
14—16 »	— $^3/_4$ » »

В случаях плохой переносимости больными стрептомицина он может быть заменен другими антибиотиками этого же ряда: дигидрострептомицином или пасомицином.

2. Лечение мономицином

При лечении больных бубонной формой чумы мономицин следует вводить по 250 000 ЕД через 8 часов, т. е. 750 000 ЕД в сутки.

Мономицин можно назначать и для лечения больных легочной и септической чумой по 500 000 ЕД через 6 часов, т. е. до 2 млн. ЕД в сутки первые 5 дней, а затем по 250 000 ЕД через 8 часов, т. е. 750 000 ЕД в сутки. В случае появления у больных осложнений (нейротоксических) следует перейти на схему лечения другими препаратами.

Считают, что мономицин хорошо переносится только в течение первых 5—7 дней. Однако этот вопрос подлежит дальнейшему изучению, так как препарат уже применялся К. Я. Лавасидис, А. Ф. Мельниковой, Н. И. Шишмановым, Н. К. Завьяловой, Н. Н. Жуковым-Вережниковым и др. более длительное время и в больших дозах, чем предусматривает инструкция, и никаких осложнений не было отмечено.

3. Комплексное лечение антибиотиками

Комплексное лечение больных первичной легочной чумой антибиотиками (стрептомицином и колимицином) было применено в 1953 г. В. И. Гороховым, Г. А. Захаровой, Ю. А. Скавинским, А. С. Медведевым, Н. К. Завьяловой, Н. Н. Жуковым-Вережниковым и др.

В дальнейшем из экспериментальных работ З. В. Ермольевой, Л. Н. Макаровской, И. С. Тинкера, Е. Н. Алешиной и др. стало известно, что сочетанное применение ряда антибиотиков обладает синергидным действием на возбудителя чумы. Там, где один стрептомицин не оказывает действия на резистентные к нему микробы, сочетание его с другими антибиотиками дает хороший эффект.

Клиническому испытанию подлежат следующие сочетания.

а) Сочетание антибиотиков стрептомицинового ряда с хлортетрациклином или тетрациклином для внутримышечных инъекций.

Стрептомицин, дигидрострептомицин и пасомицин вводят внутримышечно, хлортетрациклин — per os, тетрациклин внутримышечно.

При лечении больных бубонной формой чумы антибиотики стрептомицинового ряда можно назначать по 250 000 ЕД и хлортетрациклин — по 500 000 ЕД по 2—3 раза в сутки через 8—12 часов.

При лечении больных легочной и септической чумой этим методом Л. Н. Макаровская и Е. Н. Алешина предлагают дозы антибиотиков оставить те же, что и при бубонной чуме, но вводить их по 3—4 раза в сутки. Таким образом, суточные дозы в этих случаях составляют 750 000—1 млн. ЕД для антибиотиков стрептомицинового ряда и 1,5—2 млн. ЕД для хлортетрациклина.

б) Сочетание мономицина с хлортетрациклином или тетрациклином, *вводимым внутримышечно* [1].

При лечении больных бубонной формой чумы разовая доза мономицина — 250 000 ЕД внутримышечно и хлортетракцилина — 500 000 ЕД per os по 2—3 раза в день, т. е. по 500 000 — 750 000 ЕД мономицина и 1—1,5 млн. ЕД хлортетрациклина в сутки.

При лечении больных легочной и септической чумой дозы антибиотиков остаются те же, но увеличивается кратность введения до 3—4 раз в сутки.

в) Сочетание стрептомицина с мономицином.

Находят, что *стрептомицин несовместим с мономицином*. Однако эти препараты уже испытывали П. И. Шиманюк, К. Я. Лавосидис, А. Ф. Мельникова, С. С. Данков, Н. И. Шишманов, Н. К. Завьялова, М. А. Айкимбаев, Н. И. Николаев, Г. Д. Островский, Н. Н. Жуков-Вережников (1964). Оба препарата применяли при первичной легочной чуме как последовательно, один за другим, так и параллельно (в течение короткого времени).

Для решения этого вопроса нужны дальнейшие наблюдения, так как сочетанное применение этих двух препаратов может быть перспективным при воздействии на специфических и неспецифических микробов.

4. Комплексное лечение антибиотиками и сульфаниламидами

У чумного микроба пока еще не отмечено образования резистентности к *сульфаниламидным препаратам. Поэтому сульфаниламиды можно применять* параллельно со стрептомицином в очагах, когда заведомо существует опасность наличия стрептомициноустойчивых штаммов чумы или когда свойства их неизвестны. Пока определяется чувствительность возбудителя чумы к антибиотикам, сульфаниламидные препараты могут сдерживать развитие инфекции. Это даст возможность переключиться на антибиотик, к которому выделенный штамм будет чувствителен.

а) Лечение стрептомицином и сульфаниламидными препаратами (*сульфадиазин, сульфидин, сульфадимезин, сульфапиридин или аналогичные* препараты).

При лечении больных бубонной формой чумы этим методом стрептомицин следует вводить по 500 000 ЕД внутримышечно через 6—8 часов.

Параллельно с антибиотиком назначают один из сульфаниламидных препаратов per os по 1 г через каждые 4 часа. Суточные дозы стрептомицина 1,5—2 млн. ЕД, сульфаниламидов — 6 г.

---

[1] В порядке испытания с соблюдением соответствующих правил.

При лечении больных легочной и септической чумой разовая доза стрептомицина составляет 750 000 ЕД через 6—8 часов, а сульфаниламидов— 1—1,5 г через каждые 4 часа. Суточные дозы: стрептомицина 2,5—3 млн. ЕД, сульфаниламидов 6—9 г.

б) Лечение мономицином и сульфаниламидными препаратами.

При лечении больных бубонной формой чумы мономицина следует вводить по 250 000 ЕД через 8—12 часов внутримышечно и параллельно сульфаниламидные препараты per os.

Сульфаниламидные препараты нужно назначать в тех же дозах, которые рекомендуются в комплексе со стрептомицином. Суточные дозы: мономицина 500 000—750 000 ЕД, сульфаниламидов 6 г.

При лечении больных легочной и септической чумой мономицин можно назначать по 250 000 ЕД через 6 часов внутримышечно и параллельно сульфаниламиды по 1—1,5 г через 4 часа. Суточные дозы: мономицина 1 млн. ЕД, сульфаниламидов 6—9 г.

Общие принципы лечения больных для всех предложенных схем остаются те же, что и для лечения стрептомицином.

При выздоровлении больные могут быть выписаны из госпиталя после троекратного отрицательного результата бактериологического исследования взятого от них материала. У больных бубонной формой чумы делают пункцию оставшихся лимфатических узлов на 2-й, 4-й и 6-й день после окончания лечения.

У выздоровевших от легочной чумы на исследование берут мокроту; при ее отсутствии делают мазок из зева стерильным тампоном.

ЭКСТРЕННАЯ ПРОФИЛАКТИКА ЧУМЫ

Профилактическое лечение назначают в случаях контакта с больными чумой или согласно режиму работы по поводу аварии при работе с заразным материалом.

Для экстренной профилактики чумы могут быть использованы антибиотики стрептомицинового ряда (стрептомицин, дигидрострептомицин, пасомицин), мономицин, неомицинового ряда (мицерин, колимицин, неомицин), тетрациклинового ряда (хлортетрациклин, дибиомицин) и сульфаниламидные препараты (сульфадимезин и др).

Экстренную профилактику, как и лечение чумы, можно разделить на две категории:

1) экстренную профилактику в очагах, где нет стрептомициноустойчивых штаммов чумного микроба;

2) экстренную профилактику в очагах, где заведомо существует опасность резистентности возбудителя чумы к стрептомицину.

В очагах первой категории нужно применять только стрептомицин как наиболее эффективный антибиотик.

В очагах второй категории следует использовать в первую очередь мономицин и антибиотики неомицинового и тетрациклинового ряда и сульфаниламидные препараты или комплексное применение антибиотиков, а также антибиотиков и сульфаниламидов.

С нашей точки зрения, сульфаниламиды не стоит сбрасывать со счета. Там, где нельзя или трудно применять антибиотики, их надо широко использовать. Так, сульфаниламидные препараты могут быть использованы при массовой профилактике, особенно при подозрении на наличие антибиотикоустойчивого возбудителя.

Применение препаратов с целью профилактики чумы

1. Антибиотики стрептомицинового ряда (стрептомицин, дигидрострептомицин, пасомицин) назначают по 500 000 ЕД 2 раза в сутки через 12 часов или 1 млн. ЕД на введение. Суточная доза равна 1 млн. ЕД.

2. При угрозе заражения стрептомициноустойчивым штаммом можно применять мономицин по 250 000 ЕД внутримышечно 2 раза в сутки через 12 часов.

3. Антибиотики неомицинового ряда (мицерин, колимицин, неомицин) применяют так же, как и мономицин.

4. Антибиотики тетрациклинового ряда (хлортетрациклин, дибиомицин) назначают по 1 млн. ЕД per os 2 раза в сутки.

5. Сульфаниламидные препараты можно назначать по 1 г через 4 часа, т. е. 6 г в сутки.

6. Комплексное сочетание препаратов (см. схему лечения чумы). Профилактическое лечение проводят 6 дней.

В случаях, если профилактическое лечение начато поздно и возникло заболевание, то следует переходить на схему лечения в соответствии с клинической формой чумы.

СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Лечение при чуме должно быть комплексным. Оно должно быть направлено не только на уничтожение возбудителя инфекции, но и на восстановление нарушенных физиологических функций ряда систем организма, вызванных микробами и их токсинами, а также на мобилизацию защитных сил организма. При чуме, как и при других остроинфекционных заболеваниях, возникают токсические поражения центральной нервной системы, нарушение кровообращения, кроветворения и гиповитаминозы.

Методы, направленные на восстановление этих нарушенных физиологических функций, и будут являться методами патогенетической и симптоматической терапии больных чумой.

При наличии явлений токсикоза, выражающихся в виде вялости, резкой физической слабости, адинамии или возбуждения и мучительной головной боли, целесообразно введение сернокислой магнезии или физиологического раствора с глюкозой. Сернокислую магнезию назначают внутримышечно в виде 25% раствора по 10—15 мл в сутки в течение 3—5 дней.

Физиологический раствор вводят подкожно по 500—1000 мл 1—2 раза в день в течение 2—3 дней. Глюкозу применяют в виде 40% раствора по 20 мл или 20% раствора — 30—40 мл в течение 10—15 дней. При появлении симптомов сердечно-сосудистой недостаточности: понижении кровяного давления, глухости сердечных тонов, аритмии, нарушении периферического кровообращения — необходимо назначать сердечно-сосудистые препараты: эфедрин, кордиамин, камфару, кофеин, адреналин, строфантин.

С первых же дней лечения следует применять следующие витамины (Ф. М. Чултурова, 1959): С, B_1, B_{12}. В случаях появления геморрагических явлений, носового кровотечения, кровоизлияний в почку и слизистые оболочки нужно назначать витамин К.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Осложнения при чуме могут быть специфические, вызванные чумными микробами, неспецифические, обусловленные кокковой микрофлорой, а также лекарственные.

1. Специфические осложнения

К числу специфических осложнений следует отнести вторичную септическую форму и вторичную пневмонию при бубонной чуме, вторичную кишечную форму как осложнение септической или легочной форм чумы, чумной менингит и образование прикорневых лимфатических узлов при первичной легочной чуме.

При вторичной септической форме чумы возбудитель из очага проникает в кровь, затем локализуется в печени и селезенке, где образуются множественные очаги. В этих очагах возбудитель чумы размножается и снова поступает в ток крови. Клинически вторичная септическая форма чумы характеризуется резким ухудшением состояния больного. Бактериологически она может быть подтверждена исследованием крови больного.

Вторичная чумная пневмония ухудшает прогноз болезни и эпидемиологическую опасность для окружающих. Клинически она характеризуется ухудшением состояния больного, подъемом температуры, появлением кашля с мокротой и алой кровью, а затем и патологическими изменениями в легких.

Менингит при современных методах лечения стал редким специфическим осложнением. Ему свойственны: повышение температуры, появление мучительной головной боли, ригидности мышц затылка, положительных симптомов Кернига и Брудзинского. Пункция и исследование спинномозговой жидкости с выделением возбудителя чумы подтверждают специфику чумного менингита.

Образование прикорневых лимфатических узлов в легких — «вторичных легочных бубонов» — при первичной легочной чуме было отмечено Н. Н. Жуковым-Вережниковым и др. в случаях позднего начала лечения больных. Образование «вторичного легочного бубона» у корня легкого доказано рентгенографически. В этих лимфатических узлах возбудитель чумы сохраняется длительное время, как и во всяком лимфатическом узле, и при раннем прекращении лечения может проникнуть в кровь и легочную ткань с образованием новых очагов. Поэтому при лечении больных легочной чумой необходимо рентгенографически контролировать процесс в легких.

Лечение специфических осложнений. Если осложнения вызваны чувствительными к стрептомицину микробами, то лечение следует проводить стрептомицином в дозах, указанных в схеме, в соответствии с клинической формой чумы. При менингите стрептомицин (хлоркальциевый комплекс) нужно вводить эндолюмбально, параллельно с внутримышечным методом, 1 раз в сутки по 50 000—100 000 ЕД в течение 2—3 дней. В случае устойчивости возбудителя к стрептомицину необходимо испытать лечение мономицином при внутримышечном его введении или сочетание антибиотиков стрептомицинового ряда (стрептомицин, дигидрострептомицин, пасомицин) с хлортетрациклином или мономицин с хлортетрациклином или же сочетание указанных антибиотиков с сульфаниламидами.

II. Неспецифические осложнения

К числу неспецифических осложнений, вызванных вторичной инфекцией, следует отнести: нагноение бубонов, неспецифические пневмонии, плевриты, абсцессы легкого, бронхоэктазы, абсцессы печени и менингит.

1. Нагноение бубонов. Нагноение бубонов, вызванное вторичной инфекцией, возникает в случаях поздно начатого лечения больных,

когда бубоны достигают больших размеров. В момент самоизъязвления таких бубонов происходит их инфицирование. Клинически нагноение бубона характеризуется появлением воспалительной реакции и боли в бубоне, резким подъемом температуры при общем вполне удовлетворительном состоянии больного.

2. Неспецифическая пневмония. У ослабленных чумой больных, особенно после первичной легочной формы, может возникнуть неспецифическая пневмония. Пневмония, вызванная пневмококками, диплококками, стафилококками, отличается от чумной пневмонии более медленным развитием и доброкачественным течением. При неспецифической пневмонии не бывает такой тяжелой интоксикации организма больного, которая свойственна чумной пневмонии.

Установить этиологию пневмонии позволит исследование мокроты больного.

3. Плеврит. Плеврит у больных легочной чумой изредка наблюдается в процессе развития неспецифической пневмонии. При сухом плеврите возникают боли в боку и прослушивается шум трения плевры. При гнойном плеврите бывают температура гектического характера, озноб, пот, боли в боку, одышка. При перкуссии отмечается тупость перкуторного звука, при аускультации — резко ослабленное дыхание. Пункция плевры и рентгенография подтверждают клинический диагноз.

4. Абсцесс легкого. При чуме могут быть мелкое абсцедирование в пневмонических очагах или значительные абсцессы легкого. Мелкое абсцедирование легких трудно выявляется клинически и обнаруживается с помощью рентгенографии. Абсцесс легкого характеризуется повышением температуры ремиттирующего характера, ознобом, потоотделением, болью в боку, обильным количеством зловонной трехслойной мокроты. При объективном исследовании больного отмечается отставание грудной клетки при дыхании на пораженной стороне. При аускультации выслушиваются бронхиальное или амфорическое дыхание, тимпанит над абсцессом и большое количество влажных хрипов вокруг него.

5. Абсцесс печени. При появлении абсцесса в печени повышается температура с ознобом и потом, появляется чувство давления в правом подреберье или боли в печени с отдачей в правое плечо. При пальпации определяются болезненность печени и высокое стояние правого купола диафрагмы.

6. Менингит. Менингит характеризуется повышением температуры, появлением резкой мучительной головной боли, ригидности мышц затылка, положительными патологическими рефлексами Кернига и Брудзинского. Этиология менингита может быть установлена исследованием спинномозговой жидкости и выделением культуры.

Лечение неспецифических осложнений. В процессе лечения больных чумой в случаях ухудшения их состояния очень трудно (особенно в первые часы) отличить рецидив от неспецифического осложнения. Это затруднение усугубляется тем, что при лечении больных стрептомицином быстро исчезает характерная для чумы клиническая картина, особенно у больных легочной и септической чумой. Только исследование материала от больного позволяет с точностью определить этиологию процесса. Однако при такой грозной инфекции, как чума, нельзя ждать выделения культуры. При малейшем подозрении на неспецифическое осложнение следует в лечебный комплекс ввести пенициллин, мономицин (если лечение проводят стрептомицином) и другие антибиотики в соответствии с характером осложнений.

При выделении культуры необходимо проверить ее чувствительность к антибиотикам, чтобы правильно назначить лечение неспецифического осложнения.

Нагноение бубонов, вызванное стафилококками, стрептококками, хорошо поддается лечению пенициллином.

Неспецифическую пневмонию, вызванную пневмококками, диплококками, стафилококками, лучше лечить комбинированно пенициллином со стрептомицином или мономицином, а также сочетанием других антибиотиков (биомицина, альбомицина, тетрациклина и эритромицина), к которым чувствителен данный возбудитель.

В целях предупреждения неспецифических пневмоний у больных легочной чумой следует одновременно со стрептомицином назначать пенициллин.

Особую трудность составляет лечение абсцессов легких. В зависимости от микрофлоры, вызвавшей этот процесс, абсцессы могут быть:

1) поддающиеся лечению пенициллином, 2) не поддающиеся лечению пенициллином, 3) не поддающиеся лечению другими антибиотиками.

В тех случаях, когда лечение пенициллином оказывается неэффективным, необходимо назначать сочетание антибиотиков. Там, где одни антибиотики не дают эффекта, следует назначать их вместе с сульфаниламидами.

Лечение бронхоэктазов, абсцессов легких и печени нужно проводить пенициллином по 100 000—250 000 ЕД через каждые 3—4 часа в сочетании со стрептомицином по 250 000 ЕД через 6 часов. При отсутствии лечебного эффекта необходимо применять биомицин, террамицин по 200 000—300 000 ЕД через 6 часов. При устойчивости микрофлоры к этим антибиотикам следует назначать мономицин по 250 000 ЕД через 6—8 часов или пасомицин. В случаях неэффективности примененных антибиотиков рекомендуют испытать их комплексное сочетание (см. схему комплексного лечения).

При отсутствии положительных результатов лечения одними антибиотиками следует комбинировать их с сульфаниламидами, так как, по мнению многих зарубежных и советских специалистов, комплексное лечение указанных выше осложнений антибиотиками с сульфаниламидами в ряде случаев более эффективно, чем одними антибиотиками (Meyer, Quan, 1949; А. Ф. Билибин, 1958; А. Н. Шабанов, 1964).

Лечение менингита. Гнойные менингиты при чуме теперь крайне редки. При появлении их необходима интенсивная терапия первичного гнойного очага (нагноение бубона и т. д.). Для лечения гнойного менингита назначают антибиотики: пенициллин, стрептомицин, биомицин или сочетание их с сульфаниламидными препаратами (сульфадимезин, сульфазол, норсульфазол). Пенициллин (натриевую соль) следует дополнительно вводить эндолюмбально по 20 000—50 000 ЕД. Применяют также внутривенно 40% раствор глюкозы с уротропином, витамины B_1 и С.

Лекарственные осложнения и их предупреждение

При лечении больных большими дозами стрептомицина (4—6 млн. ЕД в сутки) или при длительном его применении (20—25 дней) могут быть нейротоксические осложнения, проявляющиеся в расстройстве слуха и равновесия.

При лечении больных мономицином (свыше 7 дней) могут также возникнуть осложнения со стороны слуха, равновесия и в редких случаях со стороны почек.

Сульфаниламиды очень часто вызывают у больных рвоту. При длительном применении больших доз сульфаниламидов возможны осложнения со стороны почек (выпадение кристаллов). Возможны также аллергические реакции. Предупредить эти осложнения можно назначением сульфаниламидов с содовым раствором.

В целях предупреждения побочных действий антибиотиков рекомендуется назначать витамин B_1 в виде 5% раствора по 1 мл внутримышечно 1 раз в день, димедрол по 0,03—0,05 г 2 раза в день, а также хлористый кальций в виде 5—10% раствора по 1 столовой ложке 3—4 раза в день в течение 10—15 дней. При появлении расстройства равновесия, понижения слуха, аллергических сыпей дозы антибиотика могут быть снижены, если позволяет состояние больного. При тяжелом состоянии больных стрептомицин и мономицин следует сочетать с другими антибиотиками или с сульфаниламидами.

ЛИТЕРАТУРА

Алешина Е. Н., Макаровская Л. Н., Тинкер И. С. и Хахина З. Д. Труды Ростовского-на-Дону противочумного ин-та. Ростов н/Д, 1959, стр. 3.

Антибиотик колимицин и его применение в клинике. Под ред. Г. Ф. Гаузе. М., 1959.

Белова И. П. Антибиотики, 1960, т. 5, № 4, стр. 29.

Билибин А. Ф. В кн.: Многотомное руководство по микробиологии, клинике и эпидемиологии инфекционных болезней. М., 1964, т. 4, стр. 167.

Биргер О. Г., Зац Р. М. Ж. микробиол., 1952, № 7, стр. 41.

Бунтин Е. В. и Захарова Г. А. Труды ин-та «Микроб». Саратов, 1958, т. 2, стр. 234.

Гаузе Г. Ф. Мономицин и его применение в клинике. М., 1962.

Гильзин М. А. В кн.: Многотомное руководство по микробиологии, клинике и эпидемиологии инфекционных болезней. М., 1964, т. 4, стр. 574.

Гольдберг Л. Е. Антибиотики, 1958, т. 3, № 3, стр. 69.

Домарадский И. В. и др. Методика быстрого обнаружения чумного микроба при помощи бактериофага. Иркутск, 1957.

Домарадский И. В. Известия Иркутского противочумного ин-та Сибири и Дальнего Востока. Иркутск, 1960, т. 23.

Домарадский И. В. Успехи соврем. биол., 1962, т. 54, № 1, стр. 57.

Домарадский И. В. и Климова И. М. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1962, т. 53, № 5, стр. 69.

Домарадский И. В., Климова И. М. и Токарева А. А. Доклады Иркутского противочумного института. Улан-Удэ, 1961, в. 1, стр. 43.

Ермольева З. В. и Равич И. В. В кн.: Многотомное руководство по микробиологии, клинике и эпидемиологии инфекционных болезней. М., 1964, т. 4, стр. 460.

Ермольева З. В. и Лазарева Е. Н. В кн.: Многотомное руководство по микробиологии, клинике и эпидемиологии инфекционных болезней. М., 1964, т. 4, стр. 629.

Жуков-Вережников Н. Н. Ж. микробиол., 1945, № 4—5, стр. 34.

Жуков-Вережников Н. Н. и Завьялова Н. К. Клин. мед., 1959, т. 37, № 12, стр. 33.

Жуков-Вережников Н. Н. и Пехов А. П. Генетика бактерий. М., 1963.

Жуков-Вережников Н. Н., Ящук А. И., Евдокимов Н. И. Ж. микробиол., 1946, № 3, стр. 80.

Захарова Г. А. Труды ин-та «Микроб». Саратов, 1960, в. 4, стр. 272.

Захарова Г. А. В кн.: Особо опасные и природноочаговые инфекции. М., 1962, стр. 86.

Иванов Н. Р. и Федоров В. Н. Наставление по лечению больных чумой и экстренной профилактике у соприкасавшихся с ними. Саратов, 1958.

Коробкова Е. И. Труды ин-та «Микроб». Саратов, 1958, вып. 2, стр. 220.

Карташева А. Л. и Архангельская Т. М. Труды Средне-Азиатского противочумного ин-та. Алма-Ата, 1959, т. 5, стр. 99.

Карташева А. Л. и Семенова Е. Л. Труды Средне-Азиатского противочумного ин-та. Алма-Ата, 1959, т. 5, стр. 93.

Кашкин П. Н. Антибиотики и их практическое использование. Л., 1952.

Кивман Г. Я. и Харитонова А. М. Антибиотики, 1957, т. 2, № 1, стр. 49.

Кратинов А. Г. В кн.: Вопросы патологии и иммунологии чумы. Ставрополь н/К. 1959, стр. 150.

Кратинов А. Г. и Гольмов В. П. В кн.: Вопросы патологии и иммунологии чумы. Ставрополь н/К, 1959, стр. 251.
Кратинов А. Г. и Харькова Н. М. В кн.: Вопросы патологии и иммунологии чумы. Ставрополь н/К, 1959, стр. 259.
Кунрат И. А. Антибиотики, 1961, т. 6, № 2, стр. 121.
Кунрат И. А., Станиславская М. С. и Певзнер Н. С. В кн.: Антибиотик колимицин и его применение в клинике. М., 1959, стр. 116.
Лалазаров Г. А. Труды Астраханской противочумной станции. Астрахань, 1958, т. 2, стр. 109.
Легочная чума в Манчжурии в 1910—1911 гг. Под ред. Д. К. Заболотного. Т. 1—2. Пг., 1915.
Ленская Г. Н., Смирнова Е. И., Иванов Н. Р. и др. В кн.: Особо опасные и природноочаговые инфекции. М., 1962, стр. 70.
Майский И. Н. Ж. микробиол., 1949, № 1, стр. 85.
Майский И. Н. Сов. мед., 1950, № 2, стр. 5.
Макаровская Л. Н. Предупредительное и лечебное действие антибиотиков при экспериментальной чуме. Дисс. канд. Ростов н/Д, 1955.
Макаровская Л. Н. Тезисы докладов межинститутской научной конференции по вопросам микробиологии, иммунологии, лабораторной диагностики. Саратов, 1955, т. 1, стр. 43.
Макаровская Л. Н., Алешина Е. Н. и Лазарева Е. Н. Антибиотики, 1960, т. 5, № 1, стр. 70.
Макаровская Л. Н., Тинкер И. С. и Алешина Е.Н. Антибиотики, 1959, т. 4, № 6, стр. 81.
Макаровская Л. Н., Тинкер И. С. и Алешина Е. Н. Антибиотики, 1960, № 2, стр. 63.
Малинина З. Е. Труды ин-та «Микроб». Саратов, 1958, вып. 2, стр. 210.
Муравейская В. С. Антибиотики, 1960, т. 5, № 4, стр. 24.
Нечецкая Р. М. Труды Ростовского-на-Дону научно-исслед. противочумного ин-та. Ростов н/Д, 1956, т. 11, стр. 17.
Певзнер Н. С. Антибиотики, 1960, т. 5, № 5, стр. 72.
Планельес Х. Х. В кн.: Многотомное руководство по микробиологии, клинике и эпидемиологии инфекционных болезней. М., 1964, т. 4, стр. 538.
Руднев Г. П. Зоонозы. М., 1950.
Руднев Г. П. В кн.: Многотомное руководство по микробиологии, клинике и эпидемиологии инфекционных болезней. М., 1964, т. 4, стр. 159.
Руфанов И. Г., Говорович Е. А., Маршак А. М. и Галанова Н. В. Антибиотики, 1960, т. 5, № 4, стр. 33.
Савостин Д. Г., Коробкова Е. И., Ленская Г. Н. и др. Труды ин-та «Микроб». Саратов, 1958, в. 2, стр. 195.
Савостин Д. Г., Ленская Г. Н., Коробкова Е. И. и др. В кн.: Особо опасные и природноочаговые инфекции. М., 1962, стр. 80.
Семенова Е. Л., Карташова А. Л., Абрамова Г. Ф. и Лопатухина Л. Г. Ж. микробиол., 1957, № 3, стр. 119.
Урода Л. А. Труды ин-та «Микроб». Саратов, 1958, в. 2, стр. 239.
Файбич М. М. Ж. микробиол., 1947, № 3, стр. 64.
Файбич М. М. Ж. микробиол., 1947, № 4, стр. 75.
Хунданов Л. Е., Шкурко Е. Д., Купцевич И. Е. и Смирнова Л. А. Антибиотики, 1961, т. 6, № 11, стр. 1039.
Черкасова К. И. Труды ин-та «Микроб». Саратов, 1958, в. 2, стр. 228.
Чернух А. М. и Кивман Г. Я. Антибиотики группы тетрациклинов. М., 1962.
Чултурова Ф. М. Труды Средне-Азиатского противочумного ин-та. Алма-Ата, 1959, т. 5, стр. 83.
Шаповалова С. П. Антибиотики, 1960, т. 5, № 4, стр. 21.
Шорин В. А. и Шаповалова С. П. Антибиотики, 1961, т. 6, № 1, стр. 67.
Юдинцев С. Д. и Кунрат И. А. Антибиотики, 1960, т 5, № 4, стр. 16.
Bouillat. Bul. Soc. path. exotique, 1951, v. 44, p. 807.
Chen R. T. S. Ref.: Trop. Dis. Bull., 1950, v. 47, N 4, p. 356.
Clark B. M. a. Goldberg S. South African med. J., 1943, v. 17, p. 57.
Estrade F. Ref.: Bull Inst. Pasteur, 1952, v. 50, N 1, p. 41.
Ghosh P. K. Ref.: Trop. Dis. Bull., 1951, v. 48, N 5, p. 461.
Girard G. Trop. Dis. Bull., 1953, v. 50, N 2, p. 111.
Girard G. An. Rev. Microbiol., 1955, v. 9, p. 253.
Gupta A. K. Datt. Ref.: Trop. Dis. Bull., 1949, v. 46, N 1, p. 35.
Haddad Ch. a. Valero A. Ref.: Zbl. f. Bakt. 1 Abt. Ref., 1950, Bd. 148, N 19/20, S. 448.

Herbert D. Ref.: Ж. микробиол., 1948, N 7, стр. 94.
Van Hoof L. Ref.: Trop. Dis. Bull., 1941, v. 38, N 11, p. 623.
Hornibrook J. W. Pub. Health Rep., 1946, v. 61, p. 535.
Huang C. H., Huang C. Y., Chu L. W. a. Huang T. F. Am. J. Trop. Med., 1948, v. 28, p. 361.
Jospin, Robert, Rajaonarivelo. Bul. Soc. path. exotique, 1951, v. 44, p. 805.
Karamchandani P. V. a. Sundar, Ra O. K. Ref.: Ж. микробиол., 1950, № 10, стр. 88.
(Lasagna L., Zubrod C.) *Ласагна Л. и Цуброд С. В кн.:* Ауреомицин и террамицин. М., 1953, стр. 97.
Le Gall R. Ref.: Trop. Dis. Bull., 1945, v. 42, N 4, p. 280.
(Lepper M. H., Wolf C. K., Zimmerman H. J. a. oth.) Леппер М. Х., Вольф К. К., Циммерман Х. Дж. и др. В кн.: Ауреомицин и террамицин. М., 1953, стр. 110.
(Lepper M. H., Zimmerman H. J., Carroll G. a. oth.) Леппер М. Х., Циммерман Х. Дж., Карролл Г. и др. В кн.: Ауреомицин и террамицин. М., 1953, стр. 119.
Lewin W., Becker B. J. P. a. Horwitz B. Ref.: Trop. Dis. Bull., 1949, v. 46, № 3, p. 255.
Mathur W. a. Goyal R. Ref.: Trop. Dis. Bull., 1946, v. 43, N 3, p. 217.
Mc Crumb F. R., Larson A. a. Meyer K. F. J. Infect. Dis., 1953, v. 92, p. 273.
Mercier, Mc Crumb. Bul. Soc. path. exotique, 1952, v. 45, p. 701.
Mercier S. Ref.: Bull. Inst. Pasteur, 1954, v. 52, N 4, p. 379.
Meyer K. F. Ref.: Bull. Inst. Pasteur, 1952, v. 50, N 1, p. 41.
Munter E. J. *Ref.: Trop. Dis. Bull., 1945, v. 42, N 10, p. 805.*
Pollitzer R. Plaque. Geneva, 1954.
Quan S. F., Mc Manus A. G. a. Meyer K. F. Ref.: Trop. Dis. Bull., 1956, v. 53, N 8, p. 991.
Ramachandran K. Ref.: Trop. Dis. Bull., 1952, v. 49, N 6, p. 618.
Ranson J. P. et Krieger A. P. Ref.: Bull. Inst. Pasteur, 1953, v. 53, N 8, p. 1897.
Roux A. H. et Mercier C. Bull. Soc. path. exotique, 1946, v. 39, p. 173.
Savino E. et Villazon N. Ref.: Trop. Dis. Bull., 1943, v 40, N 4, p. 306.
Seal S. C. Ind. med. Gaz., 1949, v. 84, p. 162.
Smith P. N., Mc Camish J., Seely J. a. Cooke G. M. J. Infect. Dis., 1957, v. 100, N 3, p. 215.
Sokhey S. S. a. Habbu M. K. Ref.: Bull. Inst. Pasteur, 1952, v. 50, N 1, p. 39.
Sokhey S. S., Wagle P. M. a. Habbu M. K. Ref., Trop. Dis. Bull., 1954, v. 51, N 4, p. 379.
Than-Aung. Ind. med. Gaz., 1947 v. 82, p. 275.
Tieh T. H. a. oth. J. Infect. Dis., 1948, v. 82, p. 52.
Wagle P. M. Ref.: Trop. Dis. Bull., 1949, v. 46, N 2, p. 141.
Wagle P. M. a. Bedarcar M. K. Indian Med. Gaz., 1948, v. 83, p. 406. Ref.: Trop. Dis. Bull., 1949, v. 46, N 4, p. 358.

ГЛАВА IV

ТУЛЯРЕМИЯ

Н. Г. Олсуфьев и Г. П. Руднев

Туляремия относится к группе зооноз, характеризующихся природной очаговостью. Источниками инфекции являются главным образом дикие грызуны и зайцы, а переносчиками — кровососущие членистоногие, в особенности иксодовые клещи. У человека туляремия определяется как острое лихорадочное заболевание, обычно заканчивающееся выздоровлением и не представляющее опасности заражения для окружающих. Возбудителем болезни является очень мелкая грамотрицательная бактерия Francisella tularensis, изолированная впервые в 1911 г. McCoy и Chapin в Калифорнии (США) от больных сусликов (Citellus beecheyi). Возбудитель получил видовое название в честь округа Туляре, на территории которого впервые были обнаружены больные животные. Позднее, когда выяснилось, что болезнь, обусловливаемая этим же микроорганизмом, свойственна и людям, Francis (1921) предложил для нее название «туляремия», использовав видовое наименование возбудителя.

Долгое время возбудителя туляремии относили к роду Bacterium, а некоторые авторы объединяли с бруцеллами или пастереллами, но в 1947 г. К. А. Дорофеев, учитывая многие особенности этого микроорганизма, предложил выделить в самостоятельный род и назвал его Francisella в честь Francis.

В СССР возбудитель туляремии был впервые выделен в 1926 г. С. В. Суворовым, А. А. Вольферц и М. М. Вороновой при обследовании больных людей в дельте Волги (под Астраханью). Однако имеются основания полагать, что на территории нашей страны туляремия встречалась и раньше, но проходила под другими диагнозами.

ЭТИОЛОГИЯ

Н. Г. Олсуфьев

Возбудителя туляремии Francisella tularensis по современной классификации относят к семейству Brucellaceae в отряде Eubacteriales; род Francisella ставят рядом с родами Pasteurella и Brucella. Бактерии туляремии делятся на две географические расы или разновидности: 1) американскую, или неарктическую, Francisella tularensis McCoy et Chapin (1912) и 2) европейско-азиатскую, или палеарктическую, F. tularensis palaearctica Olsufjev, Emelianova et Dunaeva (1959). Американская разновидность высокопатогенна для домашних кроликов и ферментирует глицерин, европейско-азиатская разновидность малопатогенна для кроликов и не ферментирует глицерин. Имеется указание, что американская разновидность в отличие от европейско-азиатской имеет фермент цитрул-

лин-уреидазу (Marchette и Nicholes, 1961). Для людей американская разновидность значительно более патогенна, чем европейско-азиатская: при кожном пути заражения она обусловливает (без лечения) до 6% летальности, тогда как европейско-азиатская разновидность при этом пути заражения практически не вызывает летальности.

Туляремийные бактерии имеют очень мелкие размеры — 0,3—0,5 μ, но встречаются и мельчайшие клетки диаметром 0,1—0,2 μ, способные

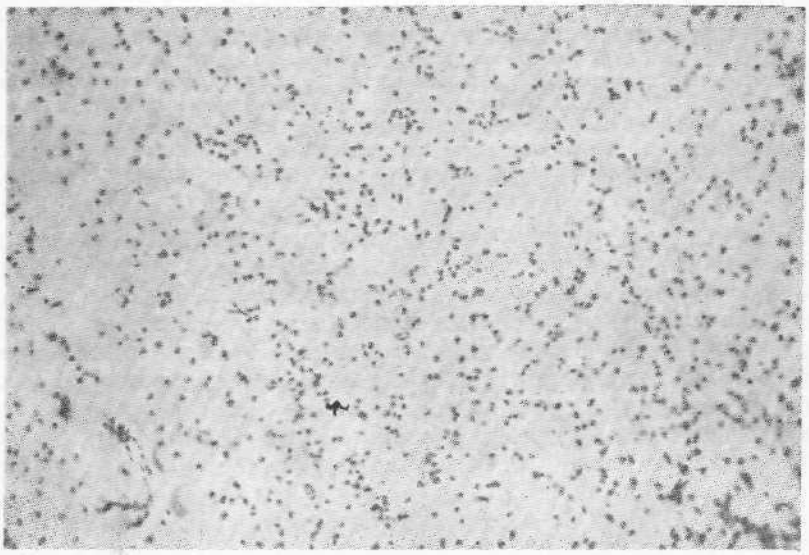


Рис. 46. Бактерии туляремии из культуры на плотной желточной среде (по О. С. Емельяновой). Увеличено.

проходить через бактериальные фильтры (например, фильтр Зейтца). Foshay и Hesselbrock (1945) считают, что туляремийные микробы задерживаются на фильтрах с величиной пор 400—500 μ и проходят через фильтры с величиной пор 900 μ. При культивировании на искусственных питательных средах микроб туляремии обычно имеет форму очень мелкого кокка (рис. 46), а в органах животных чаще встречается в виде коккобактерий. В культурах на питательных средах туляремийные бактерии обнаруживают полиморфизм, особенно резко выраженный у американской разновидности (О. С. Емельянова, 1960). Микроб неподвижен, спор не образует, имеет небольшую капсулу. В культурах характерно образование бактериями слизи, легко обнаруживаемой при изготовлении мазков на стекле. Туляремийные бактерии окрашиваются всеми красками, обычно применяемыми в лабораторной практике, но заметно бледнее, чем многие другие бактерии, грамотрицательны. В мазках-отпечатках из органов павших от туляремии животных туляремийные бактерии хорошо окрашиваются по Романовскому — Гимзе, приобретая сиреневый цвет. При окраске в тканях туляремийные бактерии не окрашиваются биполярно, что значительно отличает их от Pasteurella.

Микроб туляремии прихотлив в отношении выращивания на искусственных питательных средах. Он, например, не растет на обычном мясопептонном агаре или бульоне. Его удается культивировать на желточных

средах, а на агаровых средах он размножается лишь при добавлении цистина и других питательных веществ, особенно крови.

Оптимум выращивания туляремийных бактерий 36—37°. Бактерии представляют собою строгих аэробов. Для культивирования микроба туляремии наиболее часто применяют свернутую желточную среду, предложенную McCoy.

Ее готовят из желтков куриных яиц — 60% и физиологического раствора — 40%, смесь разливают в пробирки по 4—5 мл и свертывают в скошенном положении при 80° в течение часа. Готовую среду ставят на сутки в термостат при 37° для проверки ее стерильности, затем сохраняют на холоде для предотвращения высыхания. При обильном засеве туляремийные бактерии растут на желточной среде в виде тонкого блестящего налета с извилистой («шагреневой») поверхностью, не отличающегося по цвету от среды и заметного невооруженным глазом лишь при внимательном рассмотрении; при скудном засеве вырастают небольшие, блестящие, выпуклые, с ровным краем отдельные колонии или группы колоний. На свежеприготовленной и правильно свернутой желточной среде минимальная посевная доза составляет 1—10 микробных клеток, хотя при этом появление роста в пробирках может затянуться до 10 суток (О. С. Емельянова, 1960).

Изолированные колонии удобно получать при посеве на чашки со средой Емельяновой (кровяной рыбно-дрожжевой агар с глюкозой и цистином). Вырастающие на этой среде колонии имеют беловатый цвет с голубоватым оттенком; они круглые, с ровным краем, выпуклые, гладкие, блестящие, при разреженном посеве достигают в диаметре 1—2 мм и более (рис. 47). На среде приживаются даже единичные посеянные туляремийные бактерии, но рост колоний становится заметным с 3—5-го дня выращивания. Колонии вирулентных туляремийных бактерий и по морфологии и по биологическим свойствам вполне отвечают характеристике S-формы.

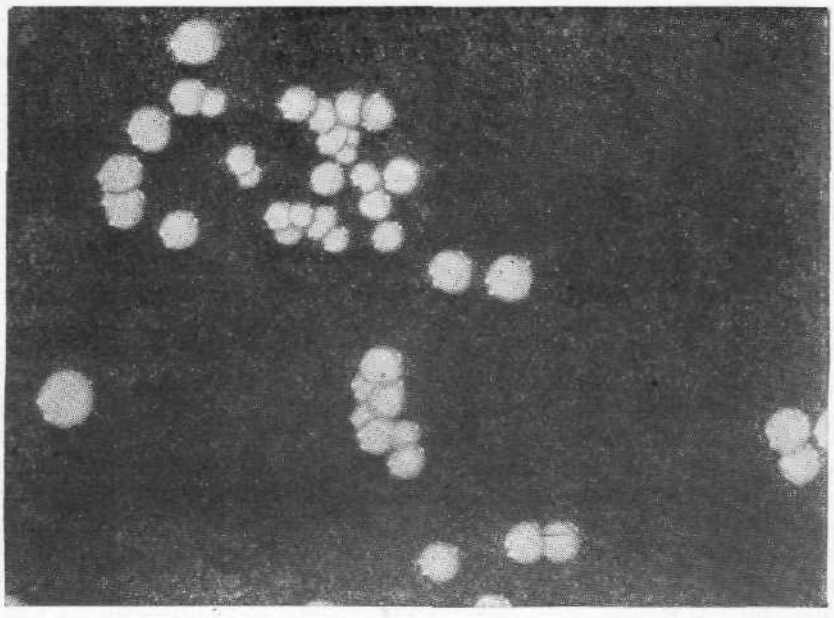


Рис. 47. Колонии туляремийных бактерий на среде Емельяновой (по О. С. Емельяновой). Увеличено.

В жидких питательных средах туляремийный микроб размножается значительно хуже, нежели на плотных, причем рост отмечается лишь на поверхности среды, что, видимо, связано с аэрофильностью бактерий. Удовлетворительные результаты выращивания получаются либо при добавлении к средам коллоидов (желтков, агара и т. д.), либо при аэрации среды. Выращивать туляремийных бактерий можно в куриных эмбрионах, но этот метод значительно уступает по простоте культивированию на искусственных питательных средах и в обычной практике работы с туляремийным микробом не применяется. В зарубежных работах имеются указания о возможности применения для выращивания туляремийного микроба синтетических сред (Tamura и Gibby, 1943; Traub с соавторами, 1955; Giesken, 1955; Fleming и Nishimoto, 1955, и др.).

Способность сбраживать углеводы и спирты у микроба туляремии ограничена и может быть достоверно выявлена лишь при применении специальных плотных сред с ограниченным содержанием белка и точно определенным pH. Среды Гисса для этой цели непригодны, так как в них туляремийные бактерии не размножаются. Туляремийные бактерии ферментируют до кислоты глюкозу, мальтозу, в ряде случаев левулезу и маннозу, а американские штаммы — дополнительно еще глицерин. Лактозу, сахарозу, рамнозу, маннит и ряд других веществ туляремийные бактерии не ферментируют.

Туляремийные бактерии образуют сероводород, не образуют индол и обладают способностью редуцировать некоторые краски, например тионин, метиленовую голубую, малахитовую зеленую и др. У туляремийных бактерий обнаружены ферменты: каталаза, глутаминаза, аспарагиназа, дезаминаза и трансамидаза, а у вирулентных американских штаммов — еще цитруллин-уреидаза.

У туляремийного микроба установлено наличие фибринолизинов и фактора диффузии, но природа последнего не выяснена, так как исследования с целью обнаружения у микроба фермента гиалуронидазы оказались безуспешными (Н. К. Веренинова, 1951).

Болезнетворные свойства туляремийных бактерий в основном связаны с токсическими веществами, по-видимому, представляющими особой эндотоксин. Извлечение этих веществ в чистом виде из бактериальной клетки затруднено вследствие их нестойкости. Размножение туляремийных бактерий в организме восприимчивого к туляремии животного вызывает ответные воспалительные реакции, характеризующиеся сосудистыми расстройствами, а также явлениями экссудации и пролиферации (П. П. Движков, 1930; А. В. Машков, 1952, и др.).

Пролиферативные изменения носят характер специфических гранулем, имеющих много общего с туберкулезными бугорками. Гранулемы образуются в местах оседания и размножения туляремийных бактерий и состоят из эпителиоидных и лимфоидных клеток с примесью полиморфноядерных лейкоцитов и гистиоцитов. У чувствительных к туляремии животных образовавшиеся в тканях гранулемы некротизируются, при далеко зашедшем процессе в очаге воспаления образуются обширные некрозы. Размножение бактерий, а также образование гранулем происходит в основном в лимфатических узлах, а также в селезенке, печени, костном мозгу и легких.

Микроб туляремии патогенен для многих видов млекопитающих, но степень его патогенности не для всех видов одинакова. Наибольшую восприимчивость и инфекционную чувствительность к туляремии (первая группа) проявляют полевки, водяные крысы, зайцы, хомяки, песчанки, домовые мыши, землеройки и некоторые другие грызуны и насекомоядные. Для них доза в 1 микробную клетку (по оптическому бактерийному стандарту ГКИ)

при подкожном введении является безусловно смертельной (DCLM). У этих животных заболевание протекает по типу острой септицемии, и они погибают на 6—10-й день, редко позднее. На вскрытии выявляется необычайно интенсивное обсеменение бактериями внутренних органов и крови. Значительно менее чувствительны к туляремии (вторая группа) суслики, серые крысы, ежи и др., для которых наименьшая полная смертельная доза (DCLM) обычно равняется 1 млрд. микробных клеток. Но восприимчивость животных второй группы значительна — их удается заразить дозой всего в 1 микробную клетку, при этом у них развивается доброкачественная инфекция с умеренным обсеменением бактериями паренхиматозных органов и крови; через 6—8 дней начинается очищение внутренних органов от возбудителя, животные выздоравливают, в это время у них обнаруживается высоконапряженный иммунитет к реинфекции. Наконец, у хищных животных, таких, как кошка, лисица, хорек и др. (третья группа), даже при заражении массивными дозами заболевание может протекать без видимых клинических явлений, тогда как небольшими дозами их вообще не удается заразить. Для копытных животных, а также для птиц и холоднокровных туляремийный микроб в большинстве случаев малопатогенен.

Высокую чувствительность к туляремии проявляют белые мыши и морские свинки (первая группа), они погибают при явлениях септицемии спустя 3—10 суток (реже позднее) после подкожного заражения. Этих животных широко используют для биологической пробы с целью лабораторной диагностики туляремии. Белые крысы и домашние кролики малочувствительны к туляремии (вторая группа) и погибают от нее только при введении массивных доз возбудителя. К американским штаммам домашние кролики так же высокочувствительны, как белые мыши и морские свинки, при подкожном введении DCLM для них составляет всего 1 микробную клетку (по оптическому бактерийному стандарту ГКИ).

Лабораторных животных используют также для определения вирулентности туляремийных культур. Путем подкожного заражения разными дозами определяют DCLM или неполные смертельные дозы (например, LD_{50}). Наиболее точные результаты получают при одновременном испытании культуры на высокочувствительных и малочувствительных к туляремии животных: белых мышах, морских свинках и белых крысах (или кроликах).

Штаммы туляремийных бактерий, выделяемые в природных очагах от грызунов, клещей и других объектов, а также от больных людей, обладают в высокой степени сходными признаками, включая вирулентность. Различия обнаруживаются лишь между штаммами, относящимися к разным географическим разновидностям возбудителя: американской и европейско-азиатской. Это указывает на то, что в природе происходят изменения свойств туляремийного микроба, но темпы этого процесса замедленные.

При культивировании на искусственных питательных средах происходит аттенуация туляремийных бактерий и превращение их из вирулентной S-формы в авирулентную и неиммуногенную R-форму. Этот процесс соответствует тем новым условиям существования, которые искусственно создаются для микроба вне организма животного. Изменчивость охватывает ряд признаков — колонии становятся менее выпуклыми и более прозрачными, клетки утрачивают Vi-антигенный комплекс, они становятся несколько крупнее (приблизительно в $1^1/_2$—2 раза), но кокковидная форма у них сохраняется. Трипафлавиновая проба с R-культурой положительна. Но основные культуральные свойства, в частности требовательность к питательным средам, характер роста на них, ферментация углеводов и спиртов и т. д.,

сохраняются у R-культур примерно такими же, как у S-культур. Вакцинные штаммы представляют собой промежуточную форму изменчивости от вирулентной S-формы к авирулентной R-форме и могут быть обозначены как SR-вариант. Они обладают остаточной вирулентностью для чувствительных к туляремии животных (первая группа), по строению колоний стоят ближе к S-форме, имеют остаточное количество Vi-антигенного комплекса, но клетки их заметно крупнее, чем клетки вирулентных бактерий. Пассажи SR-форм через организм чувствительных животных постепенно повышают вирулентность бактерий.

Явление бактериофагии у микроба туляремии изучено очень слабо. А. А. Вольферц (1935) удалось получить бактериофаг со старой желточной культуры. Бактериофаг обусловливал негативные колонии на газоне из туляремийных бактерий, засеянных на кровяном агаре с глюкозой и цистином. В дальнейшем отдельные исследователи (Л. С. Колядицкая с соавторами, 1959; М. С. Дрожевкина, 1960) также наблюдали явления бактериофагии в туляремийных культурах, но до сих пор никому не удалось получить высокоактивные лабораторные расы этого бактериофага.

В отличие от других грамотрицательных патогенных бактерий туляремийный микроб сравнительно долго сохраняется (но не размножается) в воде, а также в других объектах внешней среды при условии низкой температуры. Так, при 4° туляремийные бактерии (европейско-азиатская разновидность) могут сохраняться в воде или влажной почве свыше 4 месяцев без снижения вирулентности, а при 1° сохраняются в воде до 9 месяцев (Н. Г. Олсуфьев и О. С. Емельянова, 1964). При повышении температуры сроки хранения соответственно уменьшаются. Например, при 20—25° микробы отмирают в воде в течение 30—60 дней. В зерне и соломе туляремийные бактерии сохраняются при температуре ниже 0° до 6 месяцев, при 8—12° — до 56 дней, а при 20—30° — не более 20 дней (Л. А. Поманская, 1957). В молоке и сливках при 8—10° возбудитель сохраняется не менее недели, а при замораживании этих продуктов — до 3 месяцев. В замороженных трупах животных, павших от туляремии, возбудитель может сохраняться до 6 месяцев (Т. Н. Дунаева, 1964), при более высокой температуре сроки хранения соответственно уменьшаются. В шкурках животных, павших от туляремии, возбудитель сохраняется при 8—12° более месяца, а при 32—33° — лишь в течение недели.

Туляремийные бактерии при известных условиях сравнительно долго противостоят высушиванию. Так, на хлопчатобумажной ткани, пропитанной кровью и тканевой жидкостью мышей, погибших от туляремии, и высушенной при 13—21° (при влажности 39—68%), микробы оставались жизнеспособными до 35 дней (срок наблюдения). При отсутствии защитных субстанций туляремийные микробы нестойки к высушиванию и погибают через 1—3 дня. Под действием прямых солнечных лучей туляремийные бактерии погибают через 20—30 минут, на рассеянном же свету жизнеспособность их сохраняется до 3 дней. Ультрафиолетовые лучи почти мгновенно убивают туляремийных бактерий при условии ничтожной толщины слоя жидкости (0,1 мм), в которой они находятся; но облучение слоя зерна толщиной в 1—$1^1/_2$ см не обезвреживает его в течение 5 часов (50 биодоз).

Микроб туляремии разрушается под действием ультразвука и нестоек к обычным дезинфицирующим веществам — лизолу, фенолу, хлору, сулеме и т. д. Обычное хлорирование питьевой воды полностью обезвреживает возбудителя туляремии. Особенно чувствительны туляремийные бактерии к этиловому спирту, при его воздействии они погибают менее чем за 1 минуту.

Возбудитель туляремии обнаруживает высокую чувствительность к многим антибиотикам. В опытах in vitro полная задержка роста туляремийных бактерий обусловливается добавлением на 1 мл питательной среды 25—50 γ (единиц) биомицина (хлортетрациклина), тетрациклина, окситетрациклина, стрептомицина, неомицина (фрамицина, мицерина, колимицина), мономицина, канамицина, синтомицина и левомицетина. В опытах на лабораторных животных перечисленные антибиотики, за исключением синтомицина и левомицетина, оказывают высокоэффективное лечебное действие при туляремии. Туляремийные бактерии нечувствительны к пенициллину и сульфаниламидам.

ИММУНОЛОГИЯ

Н. Г. Олсуфьев

До сих пор неизвестно расчленение F. tularensis на какие-либо серотипы, в том числе не найдено серологических отличий между американской и европейско-азиатской разновидностью этого микроба. Но в опытах перекрестной проверки иммунитета на лабораторных животных иммунизирующие свойства этих разновидностей оказались не идентичными. Американская разновидность иммунизирует примерно одинаково и против себя, и против европейско-азиатской разновидности, тогда как европейско-азиатская разновидность у некоторых видов животных (морских свинок, кроликов) создает менее напряженный иммунитет против американской разновидности, чем против себя (Н. Г. Олсуфьев и О. С. Емельянова, 1963).

Бактерии туляремии содержат два антигенных комплекса: оболочечный (Vi) и соматический (О). Каждый из комплексов состоит из отдельных фракций, в частности Vi-комплекс богат липидами и белками, а О-комплекс — нуклеопротеидами. Вирулентные и иммуногенные свойства бактериальной клетки связаны лишь с оболочечными антигенами, с их утратой бактерии туляремии становятся авирулентными и неиммуногенными.

По наблюдениям Г. К. Шипициной (1955), из вирулентных (S) туляремийных бактерий удается извлечь методами Буавена, Уайта и другими методами антигенные вещества сложного строения, состоящие из белка, полисахарида, липидов, а также нуклеопротеидов. В составе извлеченных антигенных веществ были определены следующие 5 фракций: I — белок (6%); II — прочный комплекс белок — полисахарид — нуклеиновые кислоты (31%); III — прочный комплекс белок — полисахарид (13%); IV — липиды (35%); V — остаток низкомолекулярных продуктов гидролиза (14%). Антигенные вещества, извлеченные из авирулентной и неиммуногенной (R) культуры, отличались отсутствием I и III фракций и ничтожным количеством IV фракции (0,4%). Наконец, антигенные вещества, извлеченные из вакцинной культуры, по своему составу занимали промежуточное положение — I, III и IV фракции в них были обнаружены, но в значительно меньшем количестве (8%), чем в вирулентной культуре, где эти фракции составляют более 50% антигенного комплекса (Г. К. Шипицина и О. С. Емельянова, 1956; Г. К. Шипицина, 1960). При исследовании химического состава целой бактериальной клетки изученных трех культур Г. К. Шипицина показала, что в вакцинной культуре содержится примерно в $1^1/_2$ раза больше редуцирующих веществ, чем в вирулентной и авирулентной культурах, в которых содержание этих веществ существенно не отличается. Было отмечено, что с ослаблением вирулентности культур уменьшается количество гексозамина в бактериальной клетке, но увеличивается суммарное количество нуклеиновых кислот.

Следует подчеркнуть, что выяснение антигенной структуры туляремийных бактерий и ее изменений, в том числе химических, в процессе аттенуации этого возбудителя целиком принадлежит советским исследователям.

Оболочечный и соматический комплексы обладают антигенными и аллергизирующими свойствами и способны вызывать ответную аллергическую реакцию у сенсибилизированного соответствующим антигеном животного (Н. Г. Олсуфьев и О. С. Емельянова, 1957). При Vi-агглютинации на дно пробирки в осадок выпадает стойкий агглютинат, который при встряхивании распадается на крупные хлопья, тогда как жидкость остается прозрачной. При О-агглютинации в осадок выпадает нестойкий агглютинат, при встряхивании легко разбивающийся на мелкие хлопья или почти гомогенную взвесь. Бактерии туляремии обнаруживают антигенную близость с бруцеллами, в результате чего с ними наблюдаются перекрестные серологические реакции, но в низких титрах.

Так, Vi-, О-туляремийные кроличьи антисыворотки с агглютинационными титрами по отношению к гомологичным культурам 1:1280 — 1:2560 агглютинируют бруцелл в предельных разведениях 1:160 — 1:640 (О. С. Емельянова, 1960).

Моделирование иммунологических опытов обычно осуществляют на белых мышах и морских свинках, а при работе с американскими штаммами — и на домашних кроликах. Для некоторых опытов используют также более устойчивых к туляремии белых крыс. Опыты обычно сопровождаются проверкой напряженности иммунитета путем заражения многими смертельными дозами вполне вирулентной культуры. Ввиду особой чувствительности белых мышей и морских свинок к туляремийным штаммам любой разновидности, а домашних кроликов — к штаммам американской разновидности (смертельная доза при подкожном введении составляет для этих животных всего 1 микробную клетку по стандарту ГКИ) такая проверка дает возможность получать особенно убедительные результаты. Иммунологические реакции используют лишь как косвенные показатели иммунитета.

У перенесших туляремию людей и животных в крови обнаруживаются антитела, легко выявляемые реакцией агглютинации и другими способами. Под влиянием переболевания происходит также значительная сенсибилизация (аллергизация) организма к антигенам возбудителя. При туляремии установлен параллелизм между аллергической реактивностью организма и иммунитетом (Б. Я. Эльберт и Н. А. Гайский, 1941; Н. А. Гайский, 1944). Эта реактивность обнаруживается при внутрикожном, ингаляционном и других способах введения антигена в организм. В коже аллергическая воспалительная реакция морфологически сходна с таковой при инфекционном процессе, но протекает более доброкачественно (Т. А. Калитина и А. П. Гиндин, 1955).

С целью искусственной иммунизации против туляремии были проведены многочисленные исследования по получению убитой корпускулярной вакцины, однако они оказались безуспешными (Francis, 1929; Kudo, 1934; Б. Я. Эльберт и Н. А. Гайский, 1941, и др.). Слабо иммуногенными (в опытах на животных) оказались также антигены, извлеченные из туляремийных бактерий методами Буавена, Ларсона и т. д. Блестящим решением проблемы вакцинопрофилактики туляремии было предложение Б. Я. Эльберта и Н. А. Гайского использовать для получения у людей и животных высоконапряженного иммунитета живую вакцину, приготовленную из бактерий туляремии, аттенуированных до определенного уровня (Б. Я. Эльберт и Н. А. Гайский, 1941; Н. А. Гайский, 1944). Вакцинная культура

обладает остаточной вирулентностью для белых мышей, в ее клетках обнаруживается оболочечный (Vi) антиген, но в значительно меньшем количестве, чем в клетках вполне вирулентной культуры. Н. А. Гайский получил в 1941 г. весьма активный вакцинный штамм — № 15, внедренный в практику и используемый с большим успехом по настоящее время. Важным усовершенствованием явилась разработка Б. Я. Эльбертом (1945) накожного (чрескожного) метода вакцинации, а Н. А. Гайским (1944) и М. М. Файбичем с сотрудниками (1946) — лиофильной сушки препарата.

Критерии туляремийного вакцинного штамма впервые были подробно разработаны Н. А. Гайским и затем дополнены И. Н. Майским (1953) и О. С. Емельяновой (1957).

Согласно ныне действующей инструкции по изготовлению и контролю противотуляремийной вакцины, полноценные вакцинные штаммы обладают следующими свойствами (О. С. Емельянова, 1957).

Они представляют собой грамотрицательные мелкие кокки, несколько более крупные, чем бактерии вирулентных штаммов, обладающие слизью, бледно окрашивающиеся всеми обычными красками. Вакцинная культура хорошо агглютинируется специфической сывороткой с образованием стойкого агглютината, разбивающегося при встряхивании на крупные хлопья (Vi-агглютинация). Количество неиммуногенных клеток в популяции не должно превышать 20%; остаточная вирулентность для белых мышей не менее 30% и не свыше 50%, что означает средний процент гибели при подкожном введении от 100 до 1 млн. микробных клеток по бактерийному стандарту ГКИ. Не менее 90% выживших мышей устойчивы к подкожному заражению 1000 смертельными дозами высоковирулентного штамма. Вакцинные штаммы в дозе 1 млрд. клеток при подкожном введении безвредны для морских свинок весом не менее 400 г. Штаммы вызывают у морских свинок при накожном (путем скарификации) введении взвеси, содержащей в 1 мл 1 млн. микробных клеток по стандарту ГКИ, местную прививочную реакцию, выражающуюся в гиперемии и инфильтрации ткани диаметром не менее 0,5 см. Скарификации делают на коже в двух местах в виде двух параллельных насечек длиной 1 см каждая, тщательно втирая в них вакцину. Кожная прививочная реакция проявляется не позднее 2—3 дней после прививки.

При испытании на людях взвесь высушенной вакцинной культуры, содержащая (после разведения) в 1 мл 1 млрд. микробных клеток (по стандарту ГКИ), должна обеспечить при накожном применении прививаемость не менее чем у 24 человек из 25 привитых. Вакцинальный процесс должен протекать доброкачественно, сопровождаясь умеренной местной кожной реакцией при отсутствии, как правило, общей реакции. Через 30 дней у привитых должна быть положительной аллергическая проба с тулярином и реакция агглютинации в разведении сыворотки 1 : 20 и выше.

Для вакцинации людей в настоящее время применяют высушенную в ампулах в условиях вакуума вакцинную культуру. Такая вакцина полностью сохраняет свои свойства в течение года при хранении при температуре от 4 до 10°. Иммунизация живой вакциной осуществима не только подкожно и чрескожно, но и другими способами, например аспирационным, назальным или алиментарным, но эти методы не имеют преимуществ по сравнению с накожным, а для иммунизации алиментарным путем нужны большие дозы вакцины и результат непостоянный (И. Ф. Михайлов, 1952).

Длительность иммунитета у большинства привитых (накожно) людей до 5 лет и более, причем иммунитет защищает от заболевания туляремией при любых естественных путях передачи инфекции. Лишь при массивном ингаляционном заражении иммунитет может оказаться преодоленным. У привитых живой туляремийной вакциной обнаруживается аллергическая перестройка организма, а в крови — антитела, но в меньшем количестве, чем у переболевших туляремией. Иммунологические реакции, в особенности кожную аллергическую пробу, широко используют в практике для косвенного определения развития и угасания иммунитета (В. С. Сильченко, 1952; В. А. Юденич, 1954, и др.).

Ревакцинация, проводимая в период, когда иммунитет после первичной иммунизации еще сохранился, приводит к частичному повышению

иммунитета и удлинению сроков его сохранения. При ревакцинации лиц, полностью утративших иммунитет, последний восстанавливается примерно до исходного уровня (Л. С. Матвеец, 1960).

Ассоциированная или одновременная вакцинация возможна живой туляремийной вакциной в сочетании с живой брюцеллезной и живой чумной вакцинами (В. Г. Пилипенко с соавторами, 1959, и др.), живой туляремийной вакциной в сочетании с туберкулезной (БЦЖ) или оспенной вакцинами (Р. А. Савельева, 1964) без заметного угнетения выработки иммунитета к тому или иному компоненту. Имеются указания о возможности одновременного применения живой туляремийной вакцины и убитой вакцины против вирусных энцефалитов (Н. В. Рыжов, 1962) и других убитых вакцин, а также живой туляремийной вакцины и живой вакцины против желтой лихорадки (С. А. Ананян и Г. И. Медведева, 1959).

Антисыворотки, вводимые в организм с целью купирования инфекционного процесса, при туляремии оказались малоэффективными.

Механизмы иммунитета при туляремии изучены недостаточно. Высказывалось мнение, что при туляремии имеет место нестерильный иммунитет (Б. Я. Эльберт и Н. А. Гайский, 1941), однако проверочные опыты этого не подтвердили (Л. М. Хатеневер, 1946, и др.). В основе противотуляремийного иммунитета, по-видимому, лежат те же закономерности, что и при других бактериальных инфекциях, а именно специфическая мобилизация естественных защитных сил (воспаление, фагоцитоз) под влиянием образовавшихся антител при ведущем значении клеточных элементов макроорганизма в сложных механизмах защиты.

Реакции иммунитета при туляремии разнообразны. Антитела в сыворотке крови могут быть обнаружены реакцией агглютинации, реакцией связывания комплемента, реакцией непрямой гемагглютинации и т. д. Для обнаружения антигена прибегают к реакции преципитации. Наконец, для выявления аллергической перестройки организма прибегают к реакции аллергии (кожная проба). Перечисленные реакции служат основой лабораторной диагностики туляремии и более подробно излагаются на стр. 212.

ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Г. П. Руднев

Возбудитель туляремии может быть занесен в организм человека различными путями: через кожные покровы, слизистые глаз, дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и комбинированно. Локализация ворот инфекции оказывает несомненное влияние на клинические проявления туляремии. Но было бы неправильно оценивать этот фактор как единственный или решающий. Способы заражения человека в сочетании с иммунобиологическими реакциями макроорганизма и патогенными особенностями возбудителя обусловливают развитие тех или иных клинических форм туляремии, то или иное клиническое течение болезни.

Сравнительно редко возникают первичные воспалительные изменения кожных покровов на месте входных ворот инфекции. Кожа является барьером, легко преодолимым для возбудителя болезни.

После фазы адаптации возбудителя туляремии дальнейшее его продвижение происходит, как правило, с током лимфы или гораздо реже — непосредственно с током крови. В кровеносное русло возбудитель туляремии чаще попадает уже позже, что создает бактериемию и угрожает генерализацией процесса.

Итак, в патогенезе туляремийной инфекции у человека фаза лимфогенного заноса обычно предшествует поступлению возбудителя в кровь, т. е. фазе бактериемии, а тем более фазе генерализации.

Патогенетически в основе образования туляремийных бубонов лежит сумма реактивных локальных изменений в ответ на воздействие занесенных сюда лимфогенно бактерий туляремии. Последние задерживаются в лимфатическом узле при фильтрации лимфы, а главное, при фагоцитозе. В лимфатическом узле эти бактерии размножаются, а часть из них, которая погибает, действует эндотоксинами на узел и окружающие его ткани, что вызывает аденит, а позже и периаденит (правда, последний слабее выражен, чем при чуме). Итак, вслед за второй фазой лимфогенного первичного заноса наступает третья — фаза очаговых, особенно лимфаденических, реакций, ведущая к развитию туляремийных бубонов. Последние патогенетически делят (как при чуме) на первичные и вторичные, причем первичные возникают метастатически лимфогенно и всегда поэтому связаны территориально с локализацией входных ворот.

Как и при чуме, при туляремии первичные бубоны делят на бубоны первого порядка, второго и т. д., учитывая последовательность их возникновения и развития. Практически очень важно обозначать бубоны и топографически (подчелюстные, шейные, бедренные, паховые и др.), ибо частота поражения адекватна определенным путям заражения людей. Туляремийный бубон — это, как правило, регионарный полиаденит, а не моноаденит, так как обычно вовлечена в процесс вся группа лимфатических желез, составляющих данный регионарный лимфатический узел.

Вторичные туляремийные бубоны возникают гематогенно и территориально не связаны с локализацией входных ворот инфекции. Клинически они выражены гораздо слабее, а по срокам — более поздние и в отличие от первичных обычно не дают гноевидных некрозов.

Любая форма туляремии является общей болезнью всего организма, хотя интенсивность и характер местных (кожа — лимфатический узел — глаз — миндалины и др.) изменений различны, что важно подчеркнуть и патогенетически и диагностически. В основе общих проявлений болезни лежит специфическая эндотоксинемия и сумма реактивных проявлений со стороны сердечно-сосудистой системы, нервной системы, обмена веществ и др.

Поскольку в ходе туляремийного процесса у заболевшего человека происходят прорывы возбудителей из локальных очагов инфекции в лимфоток и кровоток, а также происходит повторное поступление эндотоксинов, на фоне формирующегося иммунитета развивается этап (фаза) реактивно-аллергических изменений. Это, как известно, широко используется в целях диагностики — так называемая туляриновая проба, сроки появления положительных результатов которой должны быть тесно сопоставлены и с иммуногенезом.

Бактериемические прорывы палочек туляремии с последующими метастазами в легкие, печень, селезенку, костный мозг и другие органы лежат в основе специфических патоморфологических изменений и развития множественных очагов, что составляет основу для возможного развития септического туляремийного процесса. Подобными же метастазами обусловливается наличие у некоторых больных таких специфических осложнений в т о р и ч н о г о характера, как, например, вторичная туляремийная пневмония, туляремийный менингит и др. В наиболее тяжелых случаях с нарастающим токсикозом и развитием септикопиемии возможны летальные исходы (тяжелый вторичный туляремийный сепсис и др.).

Сравнительно реже при туляремии отмечается наличие первичной генерализации, что лежит в основе выделяемой Г. П. Рудневым и др. первично генерализованной (или первично септической) формы. Конечно, это возможно лишь при определенном комплексе условий (массивность дозы инфекта, высокая патогенность штамма, слабость макроорганизма и т. д.).

Исходя из материалов, накопленных и за военный период, следует думать, что первично генерализованная форма (называемая ранее септической и тифоидной) встречается гораздо чаще, чем распознается. Одновременно отметим, что ошибочно неоднократно к этой форме относили случаи легочной, абдоминальной форм и др.

Резюмируя, мы представляем следующую оригинальную (Г. П. Руднев) схему патогенеза.

СХЕМА ПАТОГЕНЕЗА ТУЛЯРЕМИИ

1. Внедрение и первичная адаптация возбудителя.
2. Фаза лимфогенного заноса.
3. Фаза первичных регионарно-очаговых и общих реакций.
4. Фаза бактериемических прорывов, гематогенных метастазов и (возможно) генерализации.
5. Фаза вторичной полиочаговости.
6. Фаза реактивно-аллергических изменений.
7. Фаза обратного метаморфоза и выздоровления.

Надо отметить, что все указанные последовательные фазы патогенеза туляремии нельзя считать обязательными в каждом отдельном случае болезни. Инфекционный процесс может остановиться на первых же этапах, что практически важно и для задач рациональной терапии.

Патологоанатомически характерно образование во внутренних органах некротических очагов в виде бело-желтых узелков, напоминающих узелки туберкулеза. Они состоят из полиморфноядерных лейкоцитов, фибрина, плазматических и эозинофильных клеток, подвергающихся в последующем дегенерации, некрозу и распаду (Ф. И. Пожарисский). Селезенка увеличена, напоминает септическую; в ней находят массу упомянутых узелков. Их меньше в печени, где обнаруживают мелкоочаговое поражение с казеозным перерождением или фибролизацией и находят явления застоя, мутного набухания, жирового перерождения. Подобных узелков также много в пораженных регионарных лимфатических узлах, в которых позже наступает гноевидное размягчение. Сходные изменения иногда отмечаются в лимфатических узлах — забрюшинных, мезентериальных, медиастинальных и др. Со стороны сердечно-сосудистой системы обнаруживают мутное набухание перикарда, набухание и мелкозернистое перерождение мышечных волокон, разрастание межмышечной соединительной ткани, скопления лимфоидных элементов вокруг сосудов, пролиферацию интимы, средней оболочки, а иногда и некроз стенки сосуда. В почках — дегенеративные изменения, реже скудные мелкие очаги некроза и гранулемы. Со стороны центральной нервной системы возможны туляремийные менингиты и энцефалиты с наличием гранулем, мелкоочаговых некрозов и иногда с поражением сосудов.

В легких, кроме поражения бронхиальных, трахеальных и других лимфатических узлов, отмечаются поражения бронхов и легочной паренхимы с гранулемами и явлениями некробиоза и творожистого перерождения, как при туберкулезе. Отдельные узелки, сливаясь, захватывают широ-

кие участки, иногда целую долю. В иных случаях резко выражен творожистый распад. Доказана возможность воспалительных изменений первичного характера со стороны легких вплоть до некробиоза (А. А. Вольферц, Г. П. Руднев, В. С. Колесник, З. Д. Хахина и др.). Необходимо различать первичные и вторичные туляремийные пневмонии, причем последние по сути дела являются лишь индивидуальными осложнениями. В плевральных полостях может обнаруживаться экссудат, иногда геморрагический.

Таким образом, при туляремии в организме человека образуются мелкие диссеминированные гранулемы и некротические очажки. Процесс характеризуется изменениями септикопиемического типа. По А. С. Бобровой и Ф. И. Пожарискому, в морфологическом отношении реакции организма на туляремийную инфекцию выражаются в следующих компонентах воспалительного процесса: альтеративном или некротическом (развитие первичных некрозов ткани), экссудативном (развитие экссудата) и продуктивном (развитие гранулем). В остром периоде наблюдаются альтеративные и экссудативные воспалительные явления. Для туляремийного экссудата характерны мононуклеарные клетки. В подостром периоде наблюдается образование специфических гранулем. Гранулемы при туляремии отличаются быстрым и обширным ростом, имеют неправильную ландкартообразную форму, часто сливаются между собой, распространяясь, могут поражать капсулу лимфатических узлов и окружающую жировую клетчатку. При дифференциальной патологоанатомической и патологогистологической диагностике нередки трудности в различии туляремии и туберкулеза (Ф. И. Пожариский, А. С. Боброва).

КЛИНИКА

Г. П. Руднев

Инкубационный период чаще колеблется в пределах от 3 до 7 суток. Однако имеются указания, что этот срок может растягиваться до 3 недель и сокращаться до нескольких часов.

Классификация клинических форм туляремии, выдвинутая американскими авторами, различающими четыре основные формы: 1) язвенно-железистую, 2) чисто железистую, 3) глазо-железистую, 4) тифоподобную, не только устарела, но и явно непригодна как не отражающая ряда важных форм болезни. Еще в 1934 г. Г. П. Руднев предложил различать следующие клинические формы заболевания:

1) бубонную (с подразделением на кожно-бубонную, просто бубонную, ангинозно-бубонную, глазо-бубонную и абдоминальную с мезентериальными бубонами);

2) генерализованную (по прежней терминологии септическую, тифоидную, псевдотифозную);

3) легочную (особенно часто встречается бронхитический, или «гриппоподобный», ее вариант, реже встречается пневмонический, более тяжелый клинически). При пневмоническом варианте легочной формы туляремии отмечается поражение легочной паренхимы, а при бронхитическом — крупных (часто верхних) дыхательных путей.

В настоящее время некоторые авторы, учитывая частоту заражения людей через рот, расценивают абдоминальную, или желудочно-кишечную, форму как одну из основных форм болезни.

Анализируя литературные данные и собственные материалы, считаем рациональным в клинико-патогенетическом и эпидемиологическом отношении различать следующие формы туляремии:

1) бубонную, 2) язвенно-бубонную, 3) глазо-бубонную — при заражении через кожу и слизистые глаза
4) ангинозно-бубонную, 5) абдоминальную или кишечную — при заражении через рот
6) легочную (бронхитический и пневмонический варианты) — при заражении через дыхательные пути
7) генерализованную или первичную септическую форму (встречается при любом пути заражения, особенно у ослабленных лиц).

При туляремии, как и при других инфекциях, различают легкие, средней тяжести и тяжелые случаи. При этом к категории легких относятся атипичные, стертые, афебрильные и абортивные случаи. По длительности течения рационально деление на острые и затяжные формы (до 6 месяцев и дольше).

Схематически все течение болезненного процесса при туляремии можно разделить на три периода: 1) начальный; 2) период разгара болезни; 3) период выздоровления. Начальный период по своим клиническим симптомам является в основном общим для всех форм туляремии. Он особо важен для целей ранней диагностики.



Рис. 48. Температурная кривая при туляремии. Бубонная форма.

При любой клинической форме туляремия начинается, как правило, остро, внезапно, без продромального периода. Заболевание проявляется многократным познабливанием, реже ознобом. Температура быстро поднимается до 38—39° и выше. Больная жалуется на головную боль, общую разбитость, мышечные боли, чаще в области икр и поясницы, головокружение и отсутствие аппетита. В более тяжелых случаях отмечается рвота и кровотечение из носа, позже — помрачение сознания и бред. Нередки тягостные или болевые ощущения за грудиной. Наиболее упорны и длительны головные боли. Объективно отмечается гиперемия лица, иногда зева, часто конъюнктивит. Кровяное давление несколько снижается. Катаральные явления обычно отсутствуют. В картине крови нормальный или слегка повышенный лейкоцитоз с умеренным сдвигом нейтрофилов. В моче наличие белка и цилиндров. Через несколько дней у значительного числа больных появляется сухой кашель, отмечаются скудные сухие хрипы (при легочной форме их прослушивается значительно больше).

Поскольку начальный период заболевания туляремией не имеет патогномоничных симптомов, большое диагностическое значение придается эпидемиологическому анамнезу, который должен отличаться четкостью, досто-

верностью и исчерпывающей полнотой. Общая продолжительность начального периода туляремии 2—3 дня.

Период разгара болезни. Из общих симптомов особого внимания заслуживает температурная реакция (рис. 48) и реакция со стороны нервной и сердечно-сосудистой систем. Характерно относительное учащение и резкая лабильность пульса, которая длительно держится даже в периоде выздоровления. Электрокардиографически установлено наличие хотя и неглубоких, но довольно длительно отмечаемых изменений в мышце сердца.

Температура в начале болезни обычно круто повышается до сравнительно высокого уровня. В дальнейшем по характеру температурной кривой можно различать ремиттирующий, неправильно интермиттирующий, постоянный и ундулирующий типы (здесь возможны не только две, а три и иногда четыре волны, правда, более короткие). Наиболее часты ремиттирующий и неправильно интермиттирующий типы лихорадки. Падение температуры, как правило, происходит литически. Присоединившиеся осложнения или наличие патологических процессов иной природы изменяют ход туляремийной температурной кривой. Встречаются случаи и афебрильной туляремии.

Длительность лихорадки при туляремии может колебаться от 5—7 до 30 и более дней, но чаще ограничивается 2—3 днями. В периоде выздоровления типичен длительный и беспорядочный субфебрилитет. Изложенное может быть иллюстрировано следующими средними цифрами, полученными при обширных наших наблюдениях за ряд лет:

Начало болезни:		
острое	91,6%	
постепенное	8,4%	
Типы температурных кривых по их частоте:		
ремиттирующая	56,5%	
неправильно интермиттирующая	34%	
волнообразная	6,1%	
субфебрильная	3,4%	
Длительность лихорадки:		
до 10 суток	15,7%	
от 11 до 15 суток	36,3%	66,5%
» 16 » 20 »	30,2%	
» 21 » 30 »	15%	
» 31 суток и выше	2,8%	
Длительность всего заболевания:		
до 10 суток	1%	
от 11 до 15 суток	15,7%	
» 16 » 20 »	31,9%	71,9%
» 20 » 30 »	40%	
» 31 » 40 »	8,1%	
» 41 » 50 »	2,6%	
» 50 суток и выше	0,7%	

Из приведенных цифр ясно, что более чем в 70% случаев заболевание туляремией длилось от 16 до 30 суток, при этом в 40% длительность заболевания колебалась от 3 недель до 1 месяца. При заболеваниях с преобладанием, например, бубонных форм этот срок удлинялся до 2—3 и более месяцев (без лечения стрептомицином).

Гематологически при туляремии отмечается лейкопения, умеренный сдвиг влево, лимфоцитоз и моноцитоз, ускорение РОЭ. Наслоение осложнений и развитие нагноительных процессов соответствующим образом изменяют данные гемограммы (лейкоцитоз, нейтрофилез, усиление сдвига влево и т. д.).

Бубонная форма туляремии характеризуется образованием воспалительного процесса в регионарном лимфатическом узле. Здесь бубон (лимфаденит) является непременным и кардинальным признаком болезни. Патогенетически бубоны следует рассматривать как воспалительный процесс в месте концентрации возбудителя. По аналогии с чумой мы различаем бубоны первичные и вторичные. Первичные бубоны возникают лимфогенно и связаны с местом внедрения возбудителя, причем возможны случаи наличия многих бубонов. Вторичные бубоны такой территориальной связи с локализацией входных ворот не имеют и возникают, как правило, гематогенно,



Рис. 49. Двусторонние туляремийные паховые бубоны.

что связано с септицемическим характером туляремийного процесса. Частота и локализация бубонов при разных вспышках неодинаковы, что зависит от путей заражения. При промысловых вспышках преобладают подмышечные бубоны (у охотников), при водных и алиментарных вспышках — шейные и подчелюстные. Бубоны бывают одиночные и множественные, односторонние и двусторонние, значительно варьируя по величине — от мелкого ореха до куриного яйца и больше. Как правило, в процесс вовлекается не отдельный регионарный узел, а целая группа лимфатических узлов данной области и отчасти прилежащие ткани (рис. 49). Частота поражения того или другого лимфатического узла должна быть сопоставлена также с площадью области тела, от которой оттекает лимфа в данный узел. При этом локализация бубонов прогностического значения при туляремии (в отличие от чумы) не имеет.

Клинически надо различать следующие этапы в течении туляремийных бубонов: 1) начальный период, 2) период полного сформирования (расцвет бубона), 3) период угасания или обратного развития (Г. П. Руднев).

Исходы туляремийных бубонов бывают разные: рассасывание, нагноение, изъязвление с последующим рубцеванием при заживлении и, наконец, склеротизация — стойкое уплотнение вследствие замены ткани узла соединительной тканью с последующим ее сморщиванием. Рассасывание бубонов идет медленно и волнообразно, со сменой периодов улучшения и обострения. Это отражается на общей продолжительности туляремии, которая при бубонной форме может затягиваться до 3—4 месяцев и более. Величина и локализация бубонов отражаются на характере болезненных проявлений, иррадиации болей и нарушении функций (Б. Л. Угрюмов).

У некоторых больных отмечаются воспалительные изменения кожи на месте входных ворот инфекции (рис. 50, 51). Эти изменения первичного характера обосновывают выделение кожно-бубонной или язвенно-железистой формы туляремии, так как в этих случаях, как правило, присоединяется

регионарный лимфаденит. На коже можно последовательно отметить пятно, папулу, везикулу, пустулу, язву. Язвы заживают медленно и обычно путем рубцевания.

Кроме описанных кожных изменений первичного порядка, при туляремии может наблюдаться вторичная сыпь, чаще аллергического характера: эритемы, папулы, везикулы, петехии и т. д. с разнообразной локализацией, нередко симметричной, чаще во втором периоде болезни. При исчезновении



Рис. 50. Кожно-бубонная форма туляремии — переднешейный бубон и черный струп (у носа справа).



Рис. 51. Кожно-бубонная форма туляремии.

высыпаний обычно наблюдается шелушение, иногда отрубевидное, а иногда крупнопластинчатое. Такая вторичная сыпь особенно часто наблюдается при генерализованной форме туляремии (Г. П. Угловой).

Если возбудитель проникает через слизистые оболочки глаза, возникает бубонная форма туляремии с первичными изменениями со стороны органа зрения (так называемая железисто-глазная или глазо-бубонная форма) (рис. 52). При этой форме, помимо регионарного лимфаденита (поражение околоушных, переднешейных, подчелюстных и других узлов), характерен резкий конъюнктивит, иногда наличие папул и язвочек на оболочках глаза (А. Н. Крутова, 1947). При анализе воспалительных изменений глаз у больных туляремией находят много общего с так называемым конъюнктивитом Парино (1889). Изредка наблюдается полная потеря зрения, что никем никогда не отмечалось при чуме.

При ангинозно-бубонной форме характерны местные изменения со стороны миндалин: гиперемия, гиперплазия, наличие налетов серовато-белого цвета, чаще на одной стороне, боли и затруднения при глотании. Дужки и язычок нередко отечны и гиперемированы. Налеты могут сначала располагаться островками, позже сливаться, напоминая картину дифтерии зева. В дальнейшем часто развивается некротический процесс с образованием глубоких, медленно заживающих язв. Миндалины в этих случаях (по Б. Н. Страдомскому), очевидно, и являются местом первичного

внедрения возбудителя. Эти случаи чаще встречаются при пищевых и особенно водных вспышках туляремии. У таких больных позже появляются шейные, околоушные, подчелюстные и другие бубоны с их обычным течением (рис. 53).

При абдоминальной (Г. П. Руднев, Е. Д. Полумордвинова) форме туляремии типичны сильные боли в животе в связи с лимфаденитом, главным образом мезентериальных лимфатических узлов. Этот вариант не следует отождествлять с генерализованной формой, так как при нем явно преобладает поражение лимфатических узлов определенной (адбоминальной) области. У некоторых больных боли в области живота могут быть настолько сильными, что весьма напоминают картину «острого живота» и могут повлечь хирургическое вмешательство из-за ложного диагноза («аппендицит», «холецистит» и т. п.). Клинические явления при абдоминальном варианте бубонной формы зависят от воспалительных изменений (гиперемия, набухание и т. п.) в мезентериальных лимфатических узлах, что вызывает раздражение брюшины с последующими острыми болями, тошнотой, рвотой и т. д.

Для генерализованной (тифоидной или септической) формы туляремии типично развитие общих симптомов болезни без предшествующих локальных изменений, которые в дальнейшем, как правило, отсутствуют. Это единственная клиническая форма туляремии без первичной местной и регионарной реакции. При ней характерны упорные и тяжкие головные боли, резко выраженные адинамия и мышечные боли, стойкое снижение аппетита. Лихорадка длится до 3 недель и более, а температурная кривая часто волнообразная. При этой форме гораздо чаще, чем при других, наблюдается сыпь типа экссудативной полиморфной эритемы. Сыпь появляется обычно во второй половине заболевания, нередко симметрическими высыпаниями на нижних и верхних конечностях, а у отдельных больных — на лице, шее, груди (в виде «перчаток», «гетр», «носков», «воротника», «маски»). Сыпь имеет чаще розово-красный цвет, затем принимает багрово-медный оттенок, под конец с синеватым отливом и держится 8—12 дней. Исчезая, сыпь нередко дает шелушение. Само высыпание может сопровождаться припуханием суставов (например, кисти, стопы), их болезненностью, отечностью пальцев, что затрудняет движение (Г. П. Угловой).

Выделенная советскими авторами (Г. П. Руднев, 1934; А. А. Вольферц) и признанная теперь большинством исследователей первичная легочная (торакальная) форма (поражение дыхательных путей) патогенетически возникает при аспирационном пути заражения и характеризуется развитием первичного воспалительного процесса в легких. От первичной легочной формы следует отличать вторичную, которая может как осложнение присоединиться к любой другой клинической форме туляремии, возникая метастатически в более поздние дни и ухудшая течение болезни.

Последняя в свою очередь имеет два патогенетических варианта: а) собственно альвеолярно-метастатический при метастазах (гематогенных) в паренхиму легкого; б) бронхоаденитический при лимфогенных заносах в бронхопульмональные узлы с последующим продвижением процесса от пораженных лимфатических узлов на паренхиму.

Альвеолярно-метастатический вариант вторичных туляремийных пневмоний (гематогенно возникающий) отличается большим полиморфизмом в смысле топики процесса, наличия многоочаговости в легких и присоединения осложнений. Бронхоаденитический вариант связан с так называемой «лимфотропностью» возбудителя. Патогенетически же здесь определяется большая частота бронхоаденитов, которые иногда являются отправными очагами для вторичных туляремийных пневмоний.

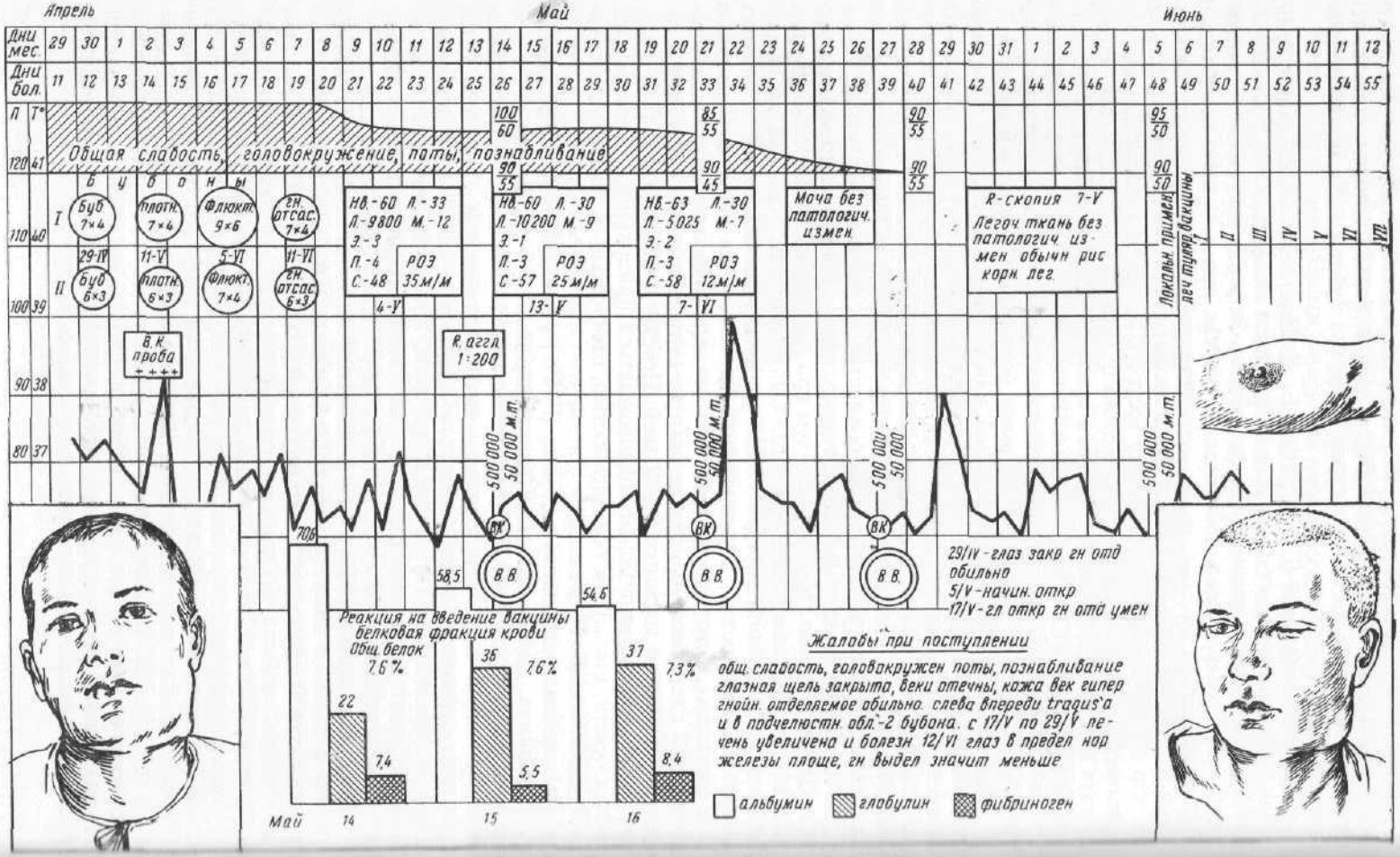


Рис. 89. Глазо-бубонная форма туляремии.

Рис. 52. Глазо-бубонная форма туляремии.

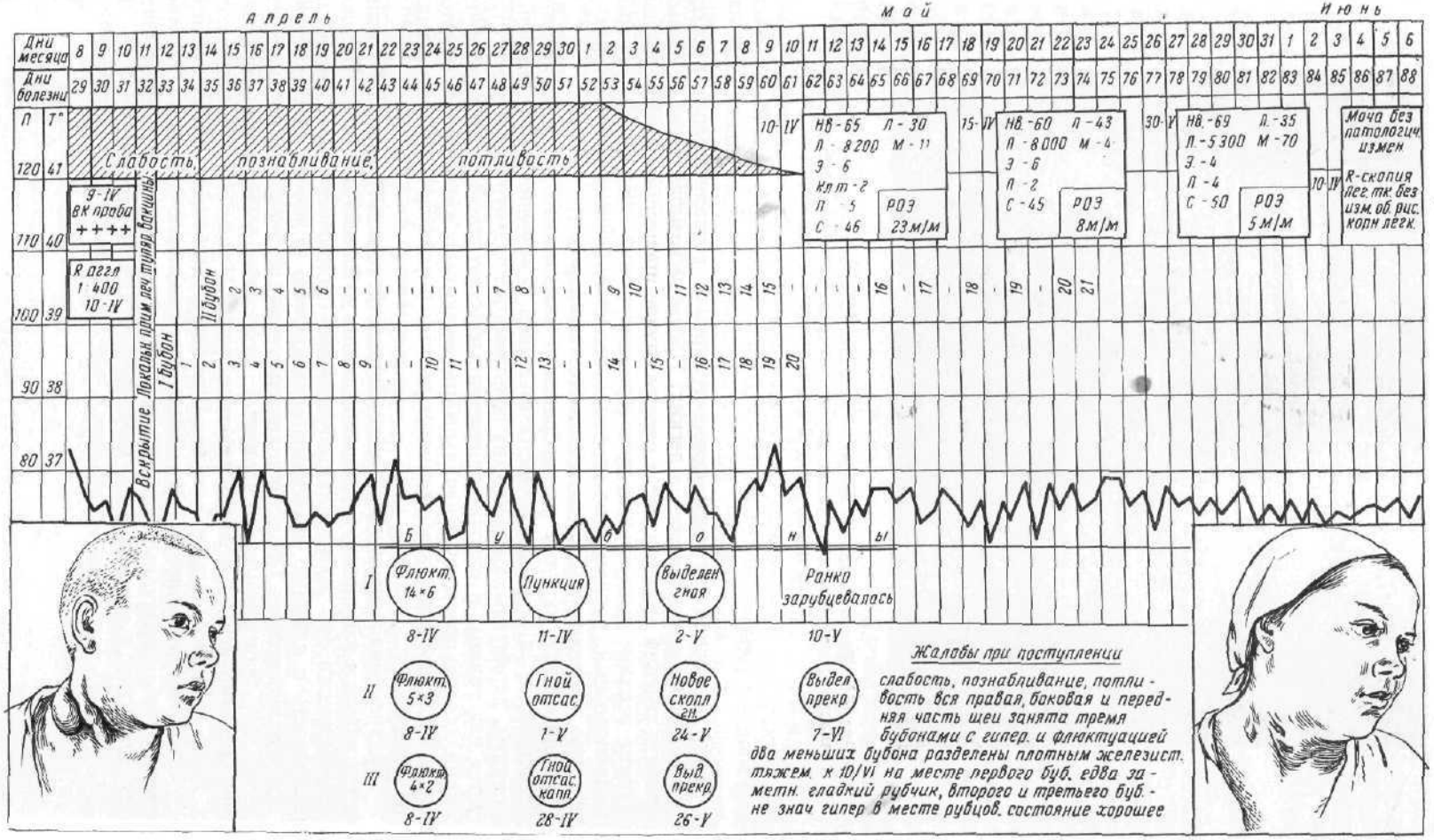


Рис. 53. Ангинозно-бубонная форма туляремии.

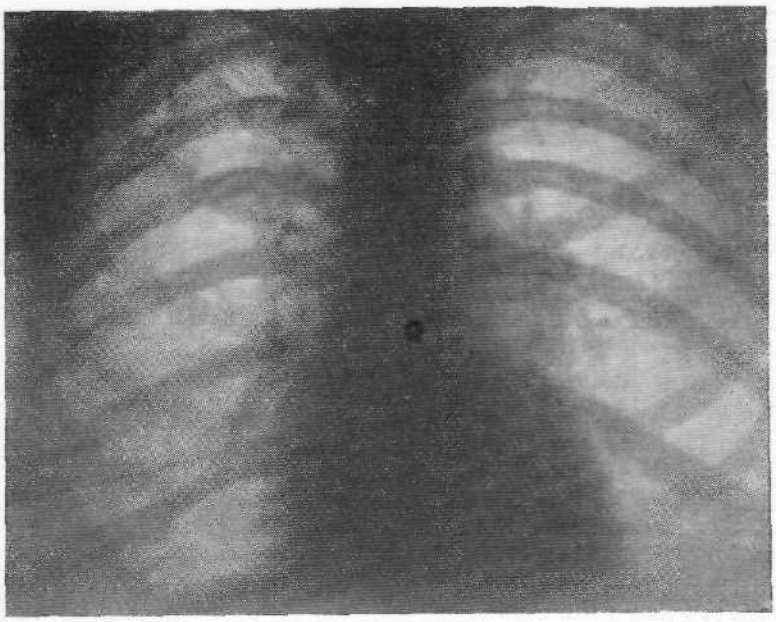


Рис. 54. Рентгенограмма легких — легочная форма туляремии. Гиперплазия лимфатических узлов корня левого легкого, рассасывающаяся пневмония нижней доли левого легкого.

При первичной легочной форме туляремии воспалительный процесс с начала болезни развивается в легких. При этом возможны два основных варианта течения заболевания: в первом случае процесс захватывает лишь крупные верхние дыхательные пути (бронхитический, или так называемый гриппоподобный, вариант), во втором — более глубокие разделы легких — легочную паренхиму (бронхопневмонический вариант).

Клиническая картина разнообразна в зависимости от локализации, интенсивности и сочетания воспалительных изменений (туляремийные бронхиты, ларингиты, трахеиты, их сочетание и т. д., что чаще диагностируется как грипп). В отличие от гриппа здесь нет капельной передачи инфекции, обычно отсутствует начальный период острых катаральных симптомов, отмечается скудость объективных данных и наблюдается более затяжное течение.

Туляремийная пневмония (пневмонический вариант) (рис. 54) отличается вялым и изнуряющим течением, длится до 2 месяцев и более. Патологоанатомически это лобулярная, очажковая бронхопневмония. Типичная наклонность к слиянию отдельных очажков, что может создать сходство с долевой пневмонией. Объективно, помимо сухих хрипов (что наблюдается всегда при бронхитическом варианте), ясно обнаруживаются влажные, чаще крепитирующие и мелкопузырчатые хрипы. У иных они прослушиваются даже в период выздоровления. Благодаря глубокому расположению легочных очагов клинически распознать туляремийную пневмонию обычно нелегко. По литературным данным, совпадение клинических и анатомических диагнозов в этих случаях наблюдалось в 36% случаев.

Пневмония протекает тяжело, не имеет циклического течения, обнаруживает наклонность к рецидивам и образованию различных специфических и иных осложнений (бронхоэктазии, гангрена легких, абсцессы, плевриты сухие и экссудативные, иногда геморрагические и т. д.). Некротизация в пораженных участках легкого может вести к образованию полостей различной величины или туляремийных каверн (Г. П. Руднев, 1950).

Осложнения резко затягивают течение болезни и могут вести к смерти (А. Ф. Билибин).

Так называемый гриппоподобный, или, правильнее, бронхитический, вариант легочной формы туляремии характеризуется поражением крупных воздухоносных путей (трахея, крупные и средние бронхи). Объективно это разлитой бронхит, редко большой интенсивности.

Из специфических осложнений, кроме упомянутых вторичных пневмоний, наиболее тяжелыми, но редкими являются осложнения со стороны центральной нервной системы (туляремийный вторичный менингит, менингоэнцефалит и т. п.). В период выздоровления нарушения со стороны нервной и особенно сердечно-сосудистой системы продолжаются длительное время (вегетативные неврозы, миодегенерация сердца и т. п.). Остаточные явления в легких после туляремийных пневмоний удается подтвердить рентгенологически через 3—4 месяца и позже. Наслоение обострений и рецидивы в свою очередь отражаются на общей длительности процесса. При этом, кроме обострений и ближних рецидивов (через 3—5 недель), возможны поздние рецидивы (спустя ряд месяцев и даже свыше года), т. е. затяжные или так называемые хронические формы туляремии.

При дифференциальном диагнозе туляремии важно прежде всего учитывать следующие заболевания: сибирскую язву, сыпной и брюшной тифы, бруцеллез, малярию, грипп, туберкулез, дифтерию, ангину Винцента, листериоз, вульгарные лимфадениты и лимфангоиты, паротит и особенно чуму. При дифференциальном диагнозе туляремийного бубона с чумным надо учитывать более резкие контуры первого, сравнительно меньшую болезненность его и относительную редкость периаденита, данные анализа крови, артериального давления, отсутствие грозных осложнений и благоприятный исход болезни. Однако окончательно решает вопрос бактериологическое исследование. Язвы на коже при туляремии отличаются от таковых при чуме меньшей болезненностью, часто наличием лимфангоита, отсутствием опасных осложнений и значительно меньшей общей тяжестью болезни. От легочной формы чумы туляремийная пневмония отличается неконтагиозностью, отсутствием в подавляющем большинстве случаев кровавой мокроты, более длительным, но сравнительно легким течением и обычно благоприятным исходом. От сибиреязвенных язвы на коже при туляремии отличаются своей чувствительностью, чаще меньшей величиной, обычно отсутствием черного струпа и отечности окружающих тканей.

В отличие от банальных лимфаденитов (стрепто- или стафилококковых) гноевидное размягчение и нагноение туляремийных бубонов наступают сравнительно поздно и температурная реакция выражена значительно слабее. В отличие от дифтерии ангина при туляремии характеризуется более острым началом, чаще односторонней локализацией и редкостью распространения налетов за пределы миндаликов. Однако здесь клинически может наблюдаться столь большое сходство, что решающее значение остается за лабораторными данными и аллергической пробой. Почти то же приходится сказать и в отношении ангины Винцента, при которой также надо ориентироваться на более слабые, чем при туляремии, общие (температура) и местные (боли при глотании легче, лимфадениты выражены слабее и т. д.)

проявления. Клинически туляремийные бубоны у некоторых больных очень похожи на туберкулезные лимфадениты по внешнему виду и течению. Распознаванию помогают наличие положительной туляриновой пробы и другие лабораторные исследования, включая данные биопсии и результаты заражения подопытных лабораторных животных.

При генерализованной форме иногда наблюдается тифоподобное состояние больных, наличие высыпаний, что может повести к смешению с брюшным или сыпным тифом. Сыпь при туляремии менее фиксирована, чем при сыпном или брюшном тифах, как в смысле срока появления, так и по локализации. Кроме того, туляремийные высыпания чаще симметричны и более полиморфны. Наконец, в отличие от тифов интенсивность и характер высыпания при туляремии, как правило, не имеют прогностического значения (при тяжелых формах сыпного тифа чем обильнее геморрагическая сыпь, тем хуже прогноз). Необходимо учитывать и другие клинические (например, характер температуры, осложнений), а особенно лабораторные и эпидемиологические данные.

От крупозной пневмонии туляремийная отличается менее бурным началом, более слабыми общетоксическими явлениями, отсутствием циклического течения и, в частности, стадии кризиса, позже выявляющимися и сравнительно скудными перкуторными и аускультативными данными, иногда отставанием пульса от температуры, отсутствием типичной ржавой мокроты, сравнительно небольшим лейкоцитозом и вялым затяжным течением, а также клиникой осложнений.

Опуская сопоставление с рядом других заболеваний (малярия, сепсис, сифилис, туберкулез, паротит и др.), мы еще раз укажем, что трудность распознавания туляремии по клиническим признакам подчеркивает необходимость комплексного метода диагностики (эпидемиологического, клинического, лабораторного). Прогноз при туляремии, как правило, благоприятный. Летальность, по отечественным материалам, ниже 1%, по американским авторам она составляет 5—7%.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА У БОЛЬНЫХ ЛЮДЕЙ

Г. П. Руднев

Согласно официальной инструкции Министерства здравоохранения СССР, основными методами лабораторной диагностики туляремии являются следующие.

1. Биологический метод с выделением возбудителя из исследуемого патологического материала (пунктат из бубона, гнойное отделяемое слизистой глаза, содержимое пустулы или кожной язвы, слизь из зева, кровь и т. д.) путем заражения лабораторного животного (белая мышь, морская свинка) с последующей идентификацией микроба туляремийной агглютинирующей сывороткой. *Материал надо брать в ранней стадии заболевания:* из бубона — до 14—20-го дня, из слизистой глаза — до 17-го дня, из кожной язвы на месте входных ворот — до 8-го дня, кровь для исследования — до 6-го дня болезни (Г. Я. Синай и др.).

2. Серологический метод с постановкой реакции агглютинации с исследуемой сывороткой больного и туляремийным диагностикумом. По наблюдениям Г. Я. Синая, положительная реакция агглютинация на первой неделе болезни отмечена в 12,5%, на 2-й — в 62,3%, на 3-й — в 81%, на 4-й — в 93,2%. Положительной реакция агглютинации считается при регистрации ее невооруженным глазом и разведении исследуемой сыворотки 1:100 и боль-

ше. При более слабых титрах необходима повторная постановка реакции для обнаружения нарастания титра. Подтверждением диагностики туляремии является также положительная реакция аллергии (внутрикожная проба).

К числу ускоренных методов относится так называемая кровянокапельная реакция. Помещенную на предметное стекло каплю антигена туляремии и каплю свежевзятой из мякоти пальца крови смешивают при помощи стеклянной палочки. При этом происходит гемолиз красных кровяных телец, так как антиген приготовлен на дистиллированной воде (убитая взвесь микробов в 0,5% растворе формалина в дистиллированной воде при стандарте антигена 5 млрд. микробных тел в 1 мл). При наличии антител агглютинация наступает немедленно.

3. Аллергическая внутрикожная проба с тулярином — практически ценный метод для ранней диагностики туляремии у людей. Проба вполне специфична (надо учитывать возможность прививочной и анамнестической реакции) и позволяет установить заболевание обычно с 5-го дня после его начала. В подозрительных случаях необходима повторная постановка реакции (с 8-го по 10-й день), так как вначале у некоторых больных проба оказывается отрицательной. Выделение культуры от больного человека непосредственным посевом на искусственные питательные среды чрезвычайно трудно. В клинической обстановке преобладающее значение имеют серологический (реакция агглютинации) и особенно аллергический (внутрикожная проба) методы. Постановка реакции агглютинации производится обычным методом (как при реакции Видаля); результаты следует учитывать после двухчасового стояния в термостате и последующего выдерживания при комнатной температуре в течение 18—20 часов. Но реакция агглютинации чаще появляется лишь через 10—15 дней заболевания, причем она может оказаться положительной и при некоторых других инфекциях (бруцеллез, тяжелый сыпной тиф), поэтому преимущество отдается внутрикожной пробе. Антигеном здесь является тулярин (Л. М. Хатеневер, И. Н. Майский), т. е. убитая нагреванием при 70° в течение часа взвесь F. tularensis в физиологическом растворе с 3% глицерином, содержащая около 100 млн. микробных тел в 1 мл. Тулярин вводят строго внутрикожно (в кожу на передней поверхности предплечья) в дозе 0,1 мл. Этот метод диагностики основан на специфических особенностях организма человека, заболевшего или переболевшего туляремией, на протяжении ряда лет отвечать местной аллергической реакцией в виде гиперемии и отека или инфильтрата на внутрикожное введение антигена, приготовленного из культуры.

Внутрикожная проба получается при всех клинических формах туляремии. Учет реакции следует производить динамически через 24—36—48 часов после ее постановки. Наличие выраженного отека или инфильтрата оценивается как положительная аллергическая реакция. Наличие же гиперемии без отека, исчезающей через сутки, оценивается как отрицательный результат (неспецифическая реакция). При протоколировании положительной реакции регистрируются размеры (длина и ширина) отека и болезненность.

Лишь наличие выраженного отека или инфильтрата (а не гиперемии, которая отнюдь не обязательна) позволяет оценить пробу как положительную. Результаты положительной пробы определяются так: + (слабо положительная), ++ (ясно положительная), +++ и ++++ (резко положительная). Проба эта может быть применена и для ретроспективной диагностики. Однако следует особо подчеркнуть возможность положительных результатов пробы у человека, переболевшего туляремией в прошлом. Эту особенность реакции надо всегда учитывать, чтобы не допустить нежела-

тельных ошибок. Тулярин надо беречь от вредного воздействия холода (например, зимой), снижающего его эффективность.

Взамен внутрикожной пробы можно пользоваться (А. А. Вольферц) накожной пробой (по типу реакции Пирке). На предварительно обработанный дезинфицирующим раствором участок кожи ладонной поверхности предплечья наносят одну — две капли антигена, содержащего 2 млрд. микробных тел в 1 мл, затем делают поверхностные насечки и слегка втирают антиген. При положительной реакции спустя 24—36 часов наблюдаются гиперемия и отечность, которые держатся 2—3 дня. Интенсивность реакции обозначается крестами соответственно яркости и размерам (в сантиметрах) зоны гиперемии и отечности.

ЛЕЧЕНИЕ

Г. П. Руднев

Ведущим пока является лечение инъекциями стрептомицина от 500 000 до 1 000 000 ЕД в сутки в течение 8—10 дней. Левомицетин и биомицин назначают в обычных дозах внутрь в виде курсового лечения, но результаты слабее, чем в случае применения стрептомицина (Г. П. Угловой). Изучают терамицин и другие антибиотики.

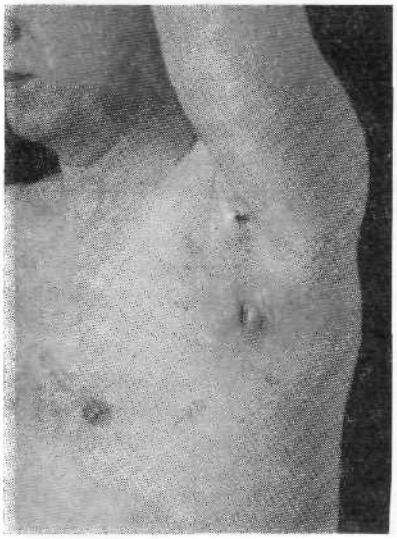


Рис. 55. После инцизии туляремийных бубонов.

В 1942—1944 гг. советские авторы (Л. М. Хатеневер, Е. М. Цветкова, Г. П. Руднев, А. Ф. Билибин и др.) ввели вакцинотерапию как специфический метод. Лечебную вакцину изготовляли из убитой нагреванием в физиологическом растворе с 3% содержанием глицерина взвеси F. tularensis в количестве 50 млн. микробных тел в 1 мл. На введение этой вакцины реагируют только больные туляремией. Различают реакцию: 1) местную (локально-инъекционную); 2) очагово-регионарную (бубон); 3) общую, которая выражается ознобом, чувством жара, подъемом температуры до 38° и выше, затем обильным потом и сопровождается временным обострением болей. Лечебную вакцину можно вводить подкожно, внутримышечно, но лучше всего внутривенно. При последнем способе местной реакции не наблюдается. Примерная дозировка 1—5—10—15 млн. микробных тел на инъекцию с интервалами в 5—6 суток. Дозу повышают, если в ответ на предыдущее вливание больной реагировал слабой общей реакцией и температура у него не поднималась выше 38°; в противном случае доза остается прежняя. На курс применяют 6—8—12 вливаний. Противопоказаниями к вакцинотерапии считаются: декомпенсация сердечной деятельности, активный туберкулез, беременность, заболевания почек.

Применение нами (Г. П. Руднев, Л. Г. Ухалова) двухэтапного введения вакцины внутривенно, т. е. с промежутком в 1½—2 часа, позволило очень резко снизить суточные дозы — до 200—500 микробных тел, сохранив эф-

фективность лечения. Дозу следует постепенно увеличивать. Вакцинотерапию можно сочетать с лечением антибиотиками и кортикостероидами.

При наличии бубонов и язв мы считаем целесообразными местные лечебные мероприятия: мазевые компрессы (серая ртутная мазь), тепловые процедуры. При появлении в бубонах флюктуации необходимо хирургическое вмешательство (рис. 55), иначе нагноившиеся бубоны могут самопроизвольно вскрыться с образованием глубоких, медленно заживающих свищей и с возможностью гораздо более широкого доступа вторичной инфекции.

Серьезное внимание необходимо обращать на лечение больных и в период реконвалесценции. В остром периоде больной должен соблюдать постельный режим и хорошо питаться.

Выписка выздоравливающих проводится по исчезновении клинических проявлений болезни. При переходе туляремийного бубона в стадию склеротизации наличие плотного затвердения в течение неопределенно долгого времени при прочих благоприятных признаках выздоровления не является противопоказанием к выписке. Учитывается, конечно, возможность близких рецидивов (через 3—4 недели). Трудоспособность у некоторых больных восстанавливается очень медленно. Описаны изредка случаи рецидивов туляремии через несколько месяцев и даже через 1—2 года и более.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Н. Г. Олсуфьев

Основными источниками туляремийной инфекции для человека служат грызуны, в особенности обыкновенные полевки (Microtus arvalis), водяные крысы (Arvicola terrestris), домовые мыши (Mus musculus), отчасти ондатры (Ondatra zibethica) и хомяки (Cricetus cricetus и другие виды), а также зайцы, в особенности русак (Lepus europaeus), беляк (L. timidus) и толай (L. tolai). Заражение людей туляремией происходит либо в результате соприкосновения с больными или павшими грызунами и зайцами, либо вследствие укусов инфицированных кровососущих членистоногих (комаров, слепней, клещей), либо через воду, пищевые продукты, солому и другие субстраты, загрязненные выделениями больных туляремией зверьков. Известны случаи заражения людей туляремией при забое на мясокомбинатах овец и крупного рогатого скота, на которых в большом количестве находились инфицированные бактериями туляремии клещи.

Способы (механизмы) заражения туляремией человека от инфицированных грызунов, кровососущих членистоногих или объектов внешней среды могут быть следующими: контактный (через кожные покровы или слизистую оболочку глаза), инокулятивный (через кожные покровы при укусе членистоногого), алиментарный (через пищеварительный тракт) и аспирационный (через дыхательные пути). Установлено (в опытах на лабораторных животных, а в США — и на людях), что заражение туляремией путем инокуляции или ингаляции может быть достигнуто введением в организм единичных бактерий. Заражение лабораторных животных через конъюнктиву глаза происходит при нанесении на нее сотен микробов, тогда как для заражения через желудочно-кишечный тракт или неповрежденную кожу нужны миллионы бактерий (Р. А. Савельева, 1958; Е. В. Ананова и Р. А. Савельева, 1964).

Заболевания людей туляремией возникают почти исключительно в сельской местности. В больших городах условия для заражения людей туляремией практически отсутствуют. Но известны заболевания на окраинах го-

родов, расположенных вблизи пойменно-болотных очагов, а также случаи заражения горожан при поездках за город. Наблюдались также случаи завоза инфекции в отдаленные точки путем транспортировки зерна и других продуктов из неблагополучной по туляремии местности. Заболевания туляремией могут наблюдаться в виде разрозненных случаев или эпидемических вспышек той или иной интенсивности. Частота заболеваний людей зависит от колебаний численности грызунов и зайцев — источников инфекции (биологический фактор), а также от количества неиммунных лиц и их трудовой деятельности. Заражаются любые возрасты, включая детей и стариков, при этом отмечается почти 100% восприимчивость к инфекции. По роду занятий заболевшие могут относиться к самым разнообразным группам населения — *сельскохозяйственным рабочим, рабочим боен, охотникам, рыбакам, домашним хозяйкам, школьникам* и т. д. (*И. Н. Майский, 1960*). В соответствии с разнообразием условий заражения и механизмов передачи инфекции различают следующие эпидемиологические типы заболеваемости людей туляремией: 1) трансмиссивный, 2) промысловый, 3) водный, 4) сельскохозяйственный, 5) домовый (бытовой), 6) охотничье-пищевой, 7) продуктовый, 8) производственный и 9) траншейный (окопный) (см. табл. 9).

Заболевания трансмиссивного типа возникают в результате передачи инфекции комарами и слепнями, реже иксодовыми клещами и отмечаются исключительно в теплый период года. Форма заболеваний чаще язвенно-бубонная. Промысловые заболевания возникают среди лиц, занятых охотой на водяных крыс, ондатру и других грызунов, являющихся объектами промысла. Известны также случаи заражения при промысле крота. Сезон заболеваний различен, но чаще это весна и осень, когда промысел максимально развит. У больных отмечается язвенно-бубонная или чисто бубонная форма.

Заболевания водного типа связаны с употреблением для питья или умывания воды, взятой из ручья, неблагоустроенного колодца и т. д. после попадания в них больных туляремией грызунов. Заражение через воду колодцев чаще наблюдается зимой, через воду ручьев — чаще в летнее время. Форма заболевания ангинозно-бубонная, реже абдоминальная и еще реже глазно-бубонная. Заболевания сельскохозяйственного типа могут возникнуть при переборке соломы, зерна и овощей, транспортировке сена, даче корма скоту и т. д., если перечисленные объекты окажутся загрязненными выделениями больных туляремией грызунов. Заболевания возникают преимущественно поздней осенью, зимой и весной, и, так как заражение происходит главным образом аспирационным путем, у заболевших преобладает торакальная (легочная) форма туляремии.

Заболевания домового (бытового) или продуктового типа чаще всего бывают связаны с домовыми мышами, проникающими в жилье человека или в продовольственные магазины, склады и т. д. и загрязняющими своими выделениями предметы домашнего обихода, пищевые продукты и т. д. Эти типы заболеваемости приходятся на позднюю осень и зиму и наблюдаются одновременно с сельскохозяйственными вспышками. При бытовом заражении преобладает аспирационный путь передачи, поэтому наиболее частой является торакальная форма заболевания, тогда как при заражении от продуктов преобладает алиментарный путь передачи и чаще встречается ангинозно-бубонная форма туляремии.

Заболевания охотничье-пищевого типа связаны с охотой на зайцев, разделкой их тушек и употреблением их мяса в пищу в недостаточно термически обработанном виде. Они наблюдаются осенью, зимой и весной. Наиболее частые формы болезни при заражении от зайцев — язвенно-бубонная, ангинозно-бубонная и абдоминальная.

Таблица 9

Эпидемиологические типы туляремийной заболеваемости (вспышек) (по И. Н. Майскому и Н. Г. Олсуфьеву)

Эпидемиологический тип заболеваемости (по условиям заражения и факторам передачи)	Варианты	Основные источники инфекции	Преобладающий механизм заражения	Преобладающая клиническая форма болезни	Тип природного очага, с которым наиболее часто связан данный тип заболеваемости
Трансмиссивный	а) Заражение через комаров и слепней	а) Водяная крыса, зайцы	Инокулятивный	Язвенно-бубонная	а) Пойменно-болотный
	б) Заражение через иксодовых клещей	б) Обыкновенная полевка, *хомяки* и другие грызуны, а также зайцы			б) Степной, луго-полевой, лесной
Промысловый		Водяная крыса, ондатра, *хомяки*	Контактный	Бубонная, язвенно-бубонная	Пойменно-болотный, степной, тугайный
Охотничье-пищевой		Зайцы	Контактный, алиментарный	Ангинозно-бубонная, абдоминальная	Степной, луго-полевой, тугайный, лесной
Водный	а) Заражение через воду ручьев и других открытых водоисточников	а) Водяная крыса	Алиментарный	Ангинозно-бубонная, абдоминальная	а) Предгорно-ручьевой, пойменно-болотный
	б) Заражение через воду колодцев	б) Домовая мышь, обыкновенная полевка			б) Луго-полевой, степной
Сельскохозяйственный		Обыкновенная полевка	Аспирационный	Торакальная[1]	Луго-полевой, степной
Бытовой (домовый)		Домовая мышь, обыкновенная полевка	Аспирационный	Торакальная	Степной, луго-полевой, тугайный
Продуктовый		Домовая мышь	Алиментарный	Ангинозно-бубонная, абдоминальная	Степной, луго-полевой
Производственный	а) Заражение при переработке сельскохозяйственных продуктов	а) Обыкновенная полевка и домовая мышь	а) Аспирационный	а) Торакальная	Заболевания возникают вне природного очага (завоз)
	б) Заражение при забое животных и разделке мяса	б) Овцы и клещи на них, зайцы	б) Контактный	б) Бубонная	
Траншейный (окопный)		Обыкновенная полевка, домовая мышь	Аспирационный	Торакальная	Степной, луго-полевой

[1] Предложенный немецкими авторами термин «торакальная форма» (по аналогии с абдоминальной формой) устраняет неудобство пользования таким длинным обозначением, как «туляремия с преимущественным поражением дыхательных путей», применявшимся до сих пор.

Заболевания производственного типа возникают при первичной переработке на промышленных предприятиях сельскохозяйственного сырья (зерна, сахарной свеклы и т. д.), загрязненного выделениями больных туляремией грызунов, или же при забое на мясокомбинатах скота, пораженного инфицированными клещами. Сюда же относятся случаи заражения людей на пищевых предприятиях при переработке заячьих или кроличьих тушек. Преобладает аспирационный или контактный способ заражения.

Наконец, заболевания траншейного (окопного) типа, наблюдавшиеся в годы Великой Отечественной войны, возникали во фронтовых условиях в связи с массовым заселением окопов, траншей, блиндажей и других военных сооружений, используемых для размещения войск в период военных действий, больными туляремией домовыми мышами и обыкновенными полевками. Заболевания людей наблюдались осенью, зимой и весной, заражение происходило преимущественно аспирационным путем, преобладала торакальная форма туляремии.

В СССР за последние годы преобладали заболевания трансмиссивного типа, реже встречались заболевания водного и промыслового типов и совсем редко других типов. В годы Великой Отечественной войны и в первые послевоенные годы среди гражданского населения преобладали заболевания сельскохозяйственного и бытового типов, что было связано с массовыми размножениями грызунов из-за агротехнических нарушений в ведении сельского хозяйства, особенно на территориях, подвергавшихся временной оккупации немецкими захватчиками. По мере укрепления сельского хозяйства и снижения численности полевых грызунов заболевания этих типов почти прекратились.

В большинстве зарубежных стран, в том числе и в США, заражение людей туляремией происходит главным образом в результате соприкосновения с больными зайцами, но в Швеции люди заражаются туляремией почти исключительно трансмиссивным путем (через комаров и, вероятно, слепней). В Чехословакии и Австрии за последние годы отмечены вспышки туляремии сельскохозяйственного и производственного типов.

ЭПИЗООТОЛОГИЯ (ПРИРОДНАЯ ОЧАГОВОСТЬ)

В природе туляремией болеют главным образом грызуны и зайцы. Переносчиками инфекции являются кровососущие членистоногие. Среди диких животных туляремия может распространяться не только членистоногими, но и через инфицированную воду, пищевые продукты, трупы грызунов и зайцев и т. д. В СССР естественная зараженность возбудителем туляремии установлена для 58 видов диких позвоночных, в том числе 33 видов грызунов, 3 видов зайцев, 5 видов насекомоядных, 6 видов хищных, 8 видов птиц, 2 видов амфибий и 1 вида рыб. Экспериментально выяснена восприимчивость к туляремии еще 36 видов диких млекопитающих и 3 видов птиц (Н. Г. Олсуфьев и Т. Н. Дунаева, 1960).

Несмотря на широкий круг возможных носителей (на земном шаре спонтанное заражение туляремией зарегистрировано у 98 видов диких позвоночных животных), поддержание природных очагов туляремии обеспечивается лишь немногими массовыми видами животных, высокочувствительных к этой инфекции (первая группа). На территории СССР таковыми являются водяные крысы (рис. 56), обыкновенные полевки, зайцы, хомяки, отчасти домовые мыши и некоторые другие виды. Для них туляремия — тяжелое септическое заболевание, от которого они погибают спустя 5—12



Рис. 56. Водяные крысы, спасающиеся от паводка на ветках деревьев в очаге туляремии пойменно-болотного типа. Из материалов экспедиции Саратовского института «Микроб» и Астраханской противочумной станции в дельту Волги (фото Постникова).

дней после заражения. Органы и кровь больных или павших зверьков содержат огромное количество туляремийных бактерий, что и обусловливает первостепенное значение этих видов животных как источников инфекции (Т. Н. Дунаева, 1954).

У павших от естественной туляремии водяных крыс (а также у полевок и других мелких грызунов) на вскрытии обнаруживают характерные изменения: общее полнокровие сосудов, включая сосуды подкожной клетчатки, резкое увеличение и уплотнение селезенки, а также изменение ее цвета (вместо обычного вишневого цвета она становится малиновой или грязно-розовой), увеличение и уплотнение печени. Отмечают также увеличение и гиперемию, а иногда и некротизацию регионарных лимфатических узлов. Некротические узелки в селезенке, обнаруживаемые макроскопически, бывают редко и они мелкие. При бактериоскопии мазков из крови и отпечатков из органов павших водяных крыс обнаруживают огромное количество туляремийных бактерий в каждом поле зрения препарата (рис. 57). Посевы от таких крыс на свернутую желточную среду при достаточной свежести материала удаются легко, но посевы часто бывают смешаны с мелким стрептококком. У павших от туляремии зайцев наряду с увеличением и уплотнением селезенки и печени в этих органах в ряде случаев имеются очажки некроза.

Некоторые виды грызунов, например суслики, белки, серая и черная крысы, полевая мышь и т. д., а также многие другие виды позвоночных животных, малочувствительны к туляремии (вторая группа). Они подвергаются заражению лишь спорадически, и их роль как источников инфекции ограничена.

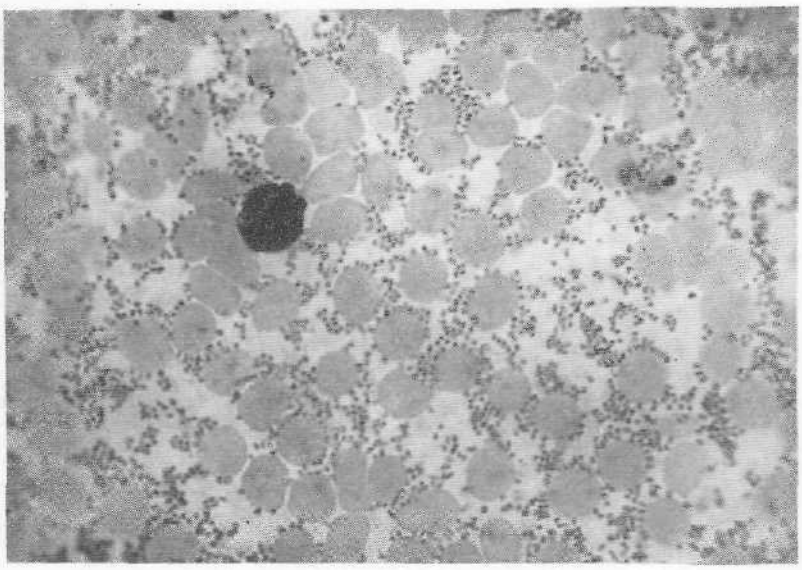


Рис. 57. Туляремийные бактерии в крови водяной крысы, найденной мертвой в природе (фото с препарата В. В. Кучерука).

Еще менее чувствительны к туляремии хищники — лисицы, хорьки, еноты, а из домашних животных— кошки и собаки. Даже при заражении массивными дозами возбудителя они практически не болеют туляремией и не могут быть источниками инфекции (третья группа). Но хищные животные в отдельных случаях могут механически передать туляремийную инфекцию при укусе, если их ротовая полость и зубы инфицированы в результате недавнего поедания больного туляремией грызуна или зайца.

В природных очагах туляремии инфицированию могут подвергаться овцы, свиньи, крупный рогатый скот и другие домашние копытные животные, но болезнь у них протекает легко (чаще скрытно), с малым обсеменением бактериями тканей, и они не поддерживают естественного круговорота инфекции в очагах. В США известны случаи гибели от туляремии овец и других домашних животных при условии массового присасывания зараженных клещей.

Среди грызунов и зайцев передача туляремии чаще всего осуществляется кровососущими членистоногими, особенно иксодовыми клещами, вшами и комарами, и в меньшей степени — блохами и гамазовыми клещами. В иксодовых клещах возбудитель туляремии способен интенсивно размножаться и длительно сохраняться, вследствие чего клещи играют роль основных хранителей туляремии в ее природных очагах; трансовариальная передача инфекции у клещей отсутствует. На территории СССР естественная зараженность бактериями туляремии установлена у 74 видов беспозвоночных животных, в том числе у 17 видов иксодовых клещей, 6 видов гамазовых клещей, 16 видов блох, 11 видов комаров, 5 видов слепней, 2 видов мошек, 4 видов других насекомых, а также 13 видов гидробионтов (пиявки, ручейники, моллюски, ракообразные). Естественная зараженность некровососущих гидробионтов связана с обитанием в воде, загрязненной бактериями туля-

ремии. Среди иксодовых клещей спонтанное носительство и способность к передаче инфекции установлены у видов рода Dermacentor, Ixodes, Rhipicephalus, Haemaphysalis и Hyalomma. Зараженность половозрелых клещей в природных очагах колеблется от 0,1 до 1—2% и более (Н. Г. Олсуфьев и Е. Н. Толстухина, 1949; В. П. Бородин с соавторами, 1959). Кровососущие двукрылые являются лишь механическими переносчиками туляремии, тем не менее их роль в распространении этой инфекции может быть существенной, особенно комаров Aëdes, Culex и Anopheles. Во время эпизоотии туляремии среди водяных крыс (1—3% больных зверьков) число выделяемых от комаров культур микроба туляремии может составлять 1 на 4000 исследованных насекомых (М. И. Анциферов, 1963). В передаче инфекции человеку важную роль играют также слепни, особенно златоглазки Chrysops и дождевки Chrysozona.

В западноевропейских странах естественное заражение микробов туляремии обнаружено лишь у 2 видов иксодовых клещей, 1 вида комара и 1 вида блохи, а в США — у 10 видов иксодовых клещей, 1 вида блох и 1 вида слепней. Американские виды переносчиков не совпадают с таковыми в СССР, тогда как западноевропейские те же, что в СССР.

Наряду с трансмиссивным путем передачи туляремии, который в природных очагах инфекции является основным, дополнительную роль играют также алиментарный (особенно при поедании трупов грызунов) и водный пути заражения животных. Последнему способствует значительная устойчивость туляремийного микроба в воде, в которой он может сохраняться при низких температурах до 9 месяцев (европейско-азиатская разновидность).

Разлитые эпизоотии туляремии отмечаются в популяции грызунов и зайцев лишь при высокой численности зверьков, и чем она выше, тем они бывают интенсивнее. В популяции водяных крыс эпизоотии туляремии обычно наблюдаются летом, но могут начаться еще весной. Число больных туляремией зверьков в разгар эпизоотии составляет в среднем 1—3% (В. Г. Пилипенко, 1949; В. С. Сильченко, 1962; М. И. Анциферов, 1963), но на отдельных участках может достигать 30% (Г. И. Зархи, 1930; Н. Г. Олсуфьев с соавторами, 1959). Среди обыкновенных полевок интенсивные эпизоотии туляремии обычно наблюдаются в зимнее время, а среди домовых мышей — поздней осенью и в начале зимы (А. Н. Формозов, 1947). В скирдах и ометах в разгар эпизоотии число обнаруживаемых павших от туляремии полевок может составлять 30—50% и более к числу живых зверьков (М. А. Рубина с соавторами, 1955). Среди ондатр интенсивные эпизоотии туляремии отмечались главным образом осенью и зимой.

В годы пониженной или низкой численности грызунов туляремию обычно не удается обнаружить в их популяции даже при исследовании нескольких тысяч зверьков.

Возбудитель туляремии циркулирует в природе только в вирулентной форме, причем неизвестны сколько-нибудь значительные колебания вирулентности возбудителя в разные сезоны года и при разных уровнях эпизоотического процесса. Для распространения туляремии по территории характерны пространственные изменения, связанные с сезонными и многолетними колебаниями численности грызунов.

Различные ландшафты и биоценозы в них не равноценны по своим условиям для существования природных очагов туляремии. Оптимальными являются лесостепь, степь и отчасти широколиственные леса, а также поймы и дельты рек, побережья озер и болота. На территории СССР выделяют по совокупности биоценотических, эпизоотологических и эпидемиологических особенностей 6 типов природных очагов туляремии: 1) пойменно-болот-

ный, 2) предгорно-ручьевой (водный по С. П. Карпову, 1955), 3) луго-полевой, 4) лесной, 5) степной и 6) тугайный (долин пустынных рек). Каждому типу очага свойственны определенные виды животных, играющие роль основных источников инфекции, а также свои виды кровососущих членистоногих, участвующие в передаче возбудителя. В очагах двух первых типов важную роль в циркуляции инфекции играет передача ее через воду. Типирование очагов позволяет дифференцированно осуществлять эпизоотологические и эпидемиологические прогнозы и профилактические мероприятия. В пределах очаговых территорий выделяют более мелкие участки — так называемые микроочаги (или «элементарные очаги»), в которых инфекция удерживается с относительным постоянством, включая межэпизоотические периоды (Н. П. Наумов, 1955). Эти очаги обычно приурочены к участкам с относительно постоянной численностью грызунов и клещей, причем чаще такие очаги бывают полигостальными и поливекторными.

Большое влияние на природные очаги туляремии оказывает хозяйственная деятельность человека. За исторический период под влиянием человека произошли значительные изменения в структуре некоторых типов очагов, в их размещении в пространстве и т. д. (А. А. Максимов, 1960). Это воздействие также велико и в настоящее время, в одних случаях оно может вести к ослаблению или подавлению очагов, а в других —к их временному усилению. Например, луго-полевые очаги туляремии центральных областей Европейской части СССР, проявив себя весьма активно в годы, предшествовавшие Великой Отечественной войне, и особенно в годы войны, подверглись постепенному затуханию в послевоенные годы. Оздоровление очагов было связано с изменением форм ведения сельского хозяйства, в частности с улучшением обработки полей, своевременной и качественной уборкой урожая, изменением структуры посевных площадей и т. д. (Н. Г. Олсуфьев, В. В. Кучерук, В. Г. Петров с соавторами, 1964). В условиях степной полосы полезащитное лесоразведение, по мнению некоторых авторов (В. В. Кучерук, В. Г. Петров и др., 1955), может способствовать поддержанию природных очагов туляремии.

Накопленные данные о туляремии, ее распространении по земному шару, свойствах возбудителя, основных носителях и переносчиках инфекции, ландшафтной и биоценотической приуроченности природных очагов и т. д. позволили поставить вопрос о палеогенезе микроба туляремии. Высказано мнение (Н. Г. Олсуфьев, 1964), что этот микроорганизм, по-видимому, возник во второй половине третичного периода (конец миоцена — начало плиоцена), отделившись от общего предка с бруцеллами, причем происхождение туляремийного микроба и формирование его первоначальных очагов были связаны в основном с зайцами семейства Leporidae и иксодовыми клещами (особенно Dermacentor) в биоценозах лесостепи и степи умеренного пояса северного полушария.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА (У ДИКИХ И ДОМАШНИХ ЖИВОТНЫХ, КРОВОСОСУЩИХ ЧЛЕНИСТОНОГИХ И В ОБЪЕКТАХ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ)

Н. Г. Олсуфьев

В отличие от лабораторной диагностики туляремии у человека при обследовании диких животных, кровососущих членистоногих и объектов внешней среды в основном применяют бактериологические методы с обяза-

тельным выделением культуры возбудителя (Н. Г. Олсуфьев, 1963). Лишь при обследовании домашних животных и некоторых видов диких животных, для которых туляремия обычно не смертельна (суслики, хищные млекопитающие и т. д.), могут быть использованы серо-аллергические методы, применяемые для диагностики туляремии у человека.

Микроба туляремии относят к группе возбудителей особо опасных инфекций, вследствие чего его выделение и идентификацию можно осуществлять только в специально оборудованных лабораторных помещениях отделов особо опасных инфекций областных (краевых) санитарно-эпидемиологических станций, противочумных станций и научно-исследовательских институтов или в надлежаще оснащенных походных лабораториях и лишь персоналом, соответствующим образом подготовленным и привитым против туляремии. Доставку материала (грызунов, кровососущих членистоногих и т. д.) в лабораторию для бактериологического исследования производят с соблюдением предосторожностей, предусмотренных правилами работы с особо опасными инфекциями. Серологические исследования на туляремию можно проводить в любой диагностической лаборатории.

Объектами исследования на туляремию являются: а) грызуны и другие мелкие дикие животные, найденные мертвыми или пойманные живыми; б) кровососущие членистоногие, в особенности иксодовые клещи; в) домашние животные или их трупы; г) вода из естественных или искусственных водоисточников; д) гнезда грызунов, солома, зерно и другие субстраты из предполагаемых очагов инфекции.

Для выявления возбудителя туляремии в перечисленных объектах применяют следующие основные методы: 1) бактериоскопию (включая люминесцентную), 2) посев и 3) биологическую пробу.

При исследовании трупов диких животных дополнительно могут быть применены реакция преципитации и реакция нейтрализации антител при гемагглютинации.

Бактериоскопия. Ввиду очень мелких размеров туляремийного микроба он может быть с достоверностью обнаружен в препаратах только при обильном обсеменении исследуемого материала. Бактериоскопия может быть применена *при исследовании органов павших диких или лабораторных животных*, но обычно бесполезна при исследовании зверьков, пойманных живыми и затем умерщвленных. Она не применима также при исследовании воды, смывов с пищевых продуктов и т. д.

Мазки-отпечатки делают на предметном стекле из селезенки, увеличенного лимфатического узла, печени и крови, хорошо просушивают, фиксируют в смеси Никифорова (спирт и эфир пополам) или в метиловом спирте и окрашивают по Романовскому — Гимзе. В правильно окрашенном мазке микробы туляремии имеют интенсивный сиреневый цвет. В мазках-отпечатках из селезенки, печени, лимфатических узлов и в мазках крови павших от туляремии животных первой группы при достаточной свежести органов туляремийные бактерии обычно обнаруживаются в виде большого количества крупных и мелких кучек микробов в каждом поле зрения. Наиболее четкие результаты обычно получаются при бактериоскопии селезенки. В загнивших трупах вследствие лизиса бактерий обнаружение их методом бактериоскопии становится затруднительным. У павших от туляремии животных второй группы бактериоскопия мазков из органов часто дает сомнительный или отрицательный результат.

Путем бактериоскопии (в сочетании с реакцией преципитации) может быть получен быстрый (через 2—3 часа) положительный ответ при исследовании доставленных трупов грызунов, однако его следует считать лишь предварительным, так как положительные результаты бактериоскопического исследования (и реакции преципитации) должны быть подтверждены выделением культуры. Сделанные на стекле мазки-отпечатки из органов животных могут быть исследованы с помощью люминесцентной микроскопии

при наличии соответствующих специфических сывороток. Обнаружение в мазках бактерий со специфическим свечением дает основание для предварительного диагноза туляремии. Окончательный ответ может быть дан на основании выделения культуры возбудителя.

Люминесцентный метод при туляремии значительно чувствительнее, чем метод обычной бактериоскопии окрашенных по Романовскому — Гимзе мазков-отпечатков из органов животных, и может быть приравнен по чувствительности к методу обнаружения туляремийного микроба при помощи посевов на питательные среды (Е. В. Ананова и О. С. Емельянова, 1964).

Посев. Этот метод в основном применяют для выделения культуры туляремийных бактерий из органов доставленных павших диких животных, а также павших или забитых лабораторных животных, использованных для биологической пробы. Для посева используют кусочки селезенки, печени, увеличенного лимфатического узла, а также кровь.

С меньшим успехом посев может быть применен при исследовании иксодовых клещей ввиду частого загрязнения посевов посторонними бактериями. Нецелесообразно применять посев при исследовании добытых живыми диких животных, у которых при вскрытии не обнаружены заметные патологоанатомические изменения; органы таких животных подлежат лишь биологическому исследованию (инокуляцией восприимчивому животному). Воду, почву, смывы с пищевых продуктов и т. д. не исследуют посевом ввиду загрязнения их посторонними бактериями, заглушающими рост микроба туляремии.

Наиболее практичной и вместе с тем достаточно чувствительной для выращивания туляремийных бактерий в обычных лабораторных условиях является свернутая желточная среда. (Приготовление этой среды см. выше в разделе «Этиология».) В желточную среду (так же, как и в другие среды, используемые для выращивания туляремийных бактерий) полезно добавлять (до ее свертывания) пенициллин из расчета 100—1000 ЕД на 1 мл среды, что уменьшает рост посторонней флоры. В первую очередь посев делают из селезенки, печени и увеличенного лимфатического узла.

Наиболее удобно производить посев методом отпечатков (В. Г. Пилипенко, 1949), для чего кусочек органа поверхностью среза прикладывают последовательно к поверхности среды, начиная с нижней части пробирки. Метод отпечатков имеет то преимущество, что в случае загрязнения посева посторонней флорой все же часто можно обнаружить характерный рост микроба туляремии рядом с колониями сопутствующей флоры. Посев может быть произведен и путем тщательного втирания кусочка органа по всей поверхности среды. В этом случае посев также начинают с нижней части пробирки.

Посевы выращивают при 37°. При обильном засеве рост туляремийных бактерий на свернутой желточной среде появляется уже через 18—24 часа инкубирования в термостате и через 2—3 суток достигает максимума. При скудном засеве разрозненные небольшие, блестящие, округлые колонии становятся заметными на 3—5-й день выращивания и позднее. Поэтому посевы следует выдерживать в термостате до 10 дней.

При доставке в лабораторию вполне свежих трупов грызунов (например, зимой) культуру возбудителя туляремии можно получить посевом на свернутую желточную среду уже на следующий день. Выделение культуры служит основанием для окончательного ответа.

Биологическая проба. Этот способ самый чувствительный и надежный для обнаружения туляремийных бактерий в любом исследуемом материале. Биологическим методом можно исследовать органы павших или забитых диких млекопитающих, кровососущих членистоногих, воду, смывы с различных субстратов.

Используемые в качестве биопробных животных белые мыши и морские свинки заболевают туляремией со смертельным исходом при подкожном введении суспензии, содержащей даже единичных туляремийных микробов. Недостаток метода заключается в том, что ответ может быть получен в ряде случаев лишь по истечении 5—7 дней и более. Найденных в природе мертвыми животных подвергают индивидуальному исследованию.

Для биопробы берут кусочек селезенки размером 3×3 мм и измененные (увеличенные или гиперемированные) лимфатические узлы (подчелюстные, шейные, паховые и т. д.), кладут в стерильную ступку, тщательно раздавливают и растирают пестиком (не пересушить!), добавляют физиологический раствор и растирают до гомогенной взвеси. Количество приливаемого в ступку физиологического раствора колеблется от 0,5 до 5 мл в зависимости от количества и величины кусочков органов (из приблизительного расчета 0,5 мл физиологического раствора на 0,1 г органов). Белым мышам вводят подкожно 0,5 мл, а морской свинке 1—2 мл взвеси. Часть неиспользованной селезенки и лимфатических узлов кладут в стерильную пробирку и несколько дней сохраняют на холоде, пока не выяснятся результаты посева и биологического исследования. Если использованное для биопробы животное погибнет преждевременно по другой причине, а посев неудачен, то сохраненные в леднике органы используют для повторного биологического исследования. При обнаружении в органах вскрытого животного признаков разложения для биологического исследования используют костный мозг из трубчатой кости, тогда как при далеко зашедшем разложении применяют накожный метод заражения биопробного животного. В последнем случае измельченные ножницами кусочки селезенки (или какого-либо другого, менее разложившегося органа) кладут животному на выстриженный (у свинок шерсть выщипывают) в области живота участок кожи и тщательно втирают (до появления красноты) лезвием скальпеля. Можно также втирать взвесь из органа. Необходимо иметь в виду, что при туляремии метод заражения втиранием во много раз менее чувствителен, чем подкожный метод, и к нему следует прибегать только в случае крайней необходимости.

При постановке биопробы необходимо соблюдать строгие меры предосторожности во избежание переноса бактерий туляремии из одного анализа в другой.

Каждое павшее животное (найденное в природе или погибшее в лаборатории) вскрывают отдельными инструментами, физиологический раствор для каждого анализа набирают заранее в стерильные шприцы, а не наливают в ступки из флакона или пипеткой после растирания взятого материала. Приготовление суспензии для инокуляции и заражение биопробного животного производят прежде, чем начинают вскрытие следующего зверька. Доску для вскрытия и края кюветы тщательно прожигают при помощи спиртового тампона, руки (перчатки) обтирают спиртом и только тогда приступают к следующему вскрытию.

Подопытных биопробных животных содержат поодиночке в высоких стеклянных или металлических банках, закрытых крышками с металлической сеткой. Извлечение из банок погибших животных, а также подстилки необходимо производить с предосторожностями, исключающими возможность распространения по воздуху «пылевой» инфекции и заражения аспирационным путем содержащихся рядом подопытных животных, а также обслуживающего персонала.

Если исследуемые органы павших диких животных массивно обсеменены туляремийными бактериями, то подопытные белые мыши после подкожной инокуляции суспензии из этих органов погибают от туляремии на 3—4-е сутки, а морские свинки на 4—6-е сутки; при меньшей инфицированности вводимого материала гибель животных может наступить лишь через 7—9 и даже 15—18 суток (у морских свинок крайне редко до 25 суток). У павших животных, в особенности у морских свинок, обнаруживают характерные для туляремии патологоанатомические изменения органов и тканей, что позволяет при известном навыке уже на вскрытии ставить предварительный диагноз. В мазках-отпечатках из селезенки, печени, регионарного лимфатического узла и крови павшей от туляремии белой мыши обычно обнаруживается огромное количество туляремийных бактерий, тогда как бактериоскопия мазков из тканей тех же органов морских свинок часто бывает отри-

цательной или сомнительной. Культуру туляремийных бактерий от павших биопробных животных выделяют посевом на свернутую желточную среду. При посевах из органов павших от туляремии белых мышей рост на среде обычно появляется через 18—24 часа инкубации в термостате, при посевах из органов морских свинок — через 2—3 суток и позднее, что связано с различием в степени обсемененности органов этих животных туляремийными бактериями к моменту гибели. Можно умерщвлять животных в агонии, что облегчает получение чистой культуры туляремийных бактерий. Бактериоскопия мазков из органов белых мышей, забитых в последние дни заболевания, бывает положительной, но обнаруживается меньшая интенсивность обсеменения, чем у павших.

Выживших белых мышей забивают на 15-е сутки, а морских свинок — на 25-е сутки от начала опыта; из органов делают контрольные посевы на свернутую желточную среду. При исследовании органов павших диких животных (особенно полежавших трупов) следует забить белую мышь на 10-й день и сделать новый пассаж, так как могут быть случаи выживания первичной биопробы при введении ей вместе с живыми большого количества отмерших туляремийных бактерий, частично иммунизирующих биопробное животное (Т. Н. Дунаева, 1964).

В особых случаях для ускорения получения культуры туляремийных бактерий рекомендуют для анализа использовать несколько белых мышей и забивать их в первые дни после заражения, оставив одну мышь для контроля (М. С. Дрожевкина и Т. И. Пучкова, 1956). От забитых мышей делают тщательные посевы на свернутую желточную среду или, еще лучше, на среду Емельяновой (рыбно-дрожжевой агар с цистином, глюкозой и дефибринированной кроличьей кровью) из регионарного к месту введения материала (пахового) лимфатического узла и селезенки. На среду Емельяновой (в чашках или пробирках) наносят растертые ткани, взвешенные в небольшом объеме физиологического раствора. При использовании для биопробы морских свинок рекомендуют брать у них через 1—2 суток после подкожного заражения пунктат из ткани с места введения и регионарного лимфатического узла и сеять этот пунктат на питательные среды.

Идентификация микробов, выделенных при бактериологическом исследовании. Идентификацию свежевыделенной туляремийной культуры осуществляют на основании совокупности следующих признаков: 1) морфологии и окраски бактерий в мазках; 2) характера роста на свернутой желточной среде; 3) отсутствия роста на мясо-пептонном агаре и бульоне; 4) агглютинации специфической сывороткой; 5) способности вызвать гибель белых мышей и морских свинок при их заражении испытуемой культурой с характерными для туляремии изменениями в органах и последующим выделением чистой культуры.

Для выяснения морфологии и тинкториальных свойств микроба из полученной культуры изготовляют на предметном стекле мазок, фиксируют его на пламени и окрашивают по Граму. Для проверки неспособности бактерий к размножению на простых питательных средах используют мясо-пептонный агар и бульон; среды Хоттингера или Мартена для этой цели непригодны, так как в отдельных случаях при густом засеве на них может наблюдаться рост туляремийных бактерий. Специфичность выделенной культуры проверяют при помощи реакции агглютинации. Культура должна агглютинироваться до титра или до половины титра диагностической агглютинирующей сыворотки, а сама реакция должна быть вполне четкой (Vi-агглютинация). Отсутствие четкой агглютинации должно вызвать сомнение в специфичности или чистоте выделенной культуры (Н. Г. Олсуфьев, 1963).

При серологической диагностике выделенной культуры необходимо учитывать возможные случаи пара- и гетероагглютинации туляремийной сывороткой посторонних бактерий, в том числе некоторых представителей кишечной группы. Это может зависеть от наличия у этих бактерий общих с туляремийным микробом антигенов, а также от недостаточной чистоты в отношении посторонних антител применяемой серии туляремийной сыворотки. Поэтому идентификация выделенных культур должна основываться на изучении не только их серологических свойств, но обязательно комплексно и других признаков — морфологических, тинкториальных, культуральных, патогенных и т. д. В случае пара- или гетероагглютинации взаимодействие испытуемой культуры с туляремийной сывороткой обычно наблюдается лишь в низких разведениях последней (1 : 40—1 : 160, редко выше).

Для диагностики свежевыделенных туляремийных культур перспективен метод люминесцентной микроскопии мазков из культуры. Применение этого метода ускоряет диагностику культуры и делает излишним проверку ее культуральных и агглютинабильных свойств.

Развернутую проверку вирулентности свежевыделенной культуры (или культур) проводят лишь при наличии для этого необходимых условий и осуществляют минимум на двух или трех видах животных — белых мышах, морских свинках и белых крысах. Дополнительное испытание вирулентности на домашних кроликах позволяет дифференцировать европейско-азиатские штаммы от американских. Первые маловирулентны для кроликов (DCLM = 1 млрд. микробных клеток и более), тогда как американские штаммы так же высоковирулентны для кроликов, как для белых мышей и морских свинок (DCLM = 1 микробной клетке по стандарту ГКИ).

Желательно также произвести посев на среду с глицерином для дифференциации европейско-азиатской разновидности от американской (О. С. Емельянова, 1964).

Реакция преципитации. Эта реакция бывает положительной главным образом при исследовании грызунов первой группы, павших с интенсивным обсеменением органов туляремийными бактериями. При малой обсемененности органов бактериями реакция преципитации бывает отрицательной. В отдельных случаях может иметь место неспецифическая реакция.

Реакцию преципитации ставят с агглютинирующей сывороткой высокого титра (1 : 6000—1 : 8000).

При исследовании павшего грызуна обычно берут кусочки селезенки и печени (весом до 1 г), растирают в ступке, добавляют 3 мл физиологического раствора, размешивают в относительно равномерную суспензию и сливают в стерильную пробирку. Полученную суспензию кипятят в течение 15—20 минут в водяной бане и фильтруют через асбестовую вату до получения вполне прозрачного экстракта. В маленькую (преципитационную) пробирку наливают 0,2—0,3 мл агглютинирующей сыворотки с высоким титром и осторожно по стенке приливают пастеровской пипеткой такое же количество полученного экстракта.

В положительном случае в течение 3—5 минут на границе двух жидкостей появляется кольцо помутнения беловатого цвета, ясно различимое простым глазом. Для проверки правильности получения реакции ставят контрольные опыты: 1) исследуемый экстракт + нормальная сыворотка; 2) физиологический раствор + нормальная сыворотка; 3) физиологический раствор + преципитирующая сыворотка; 4) туляремийный антиген (экстракт туляремийного диагностикума) + преципитирующая сыворотка. Положительная реакция преципитации в сочетании с положительной бактериоскопией может служить для предварительной ориентации в диагнозе, но обязательно должна быть подтверждена выделением культуры туляремийных бактерий.

Реакция нейтрализации антител (РНА). Эта реакция была предложена М. И. Леви с соавторами (1963) для диагностики туляремии при исследовании трупов грызунов (в том числе загнивших или мумифицированных). В отличие от реакции пассивной гемагглютинации РНА основана не на выявлении специфических антител, а на обнаружении и измерении специфического микробного антигена.

РНА ставят с разведениями профильтрованного термоэкстракта (100° в течение 2 минут) из трубчатых костей или внутренних органов трупа и с предварительно оттитрованным предельным разведением (содержащим 1—4 сывороточные единицы) туляремийной антисыворотки, к которым после их взаимодействия в течение 1—2 часов при 37° добавляют по 1 капле взвеси формалинизированных эритроцитов, сенсибилизированных подным антителом туляремийного микроба; объем разведений 0,5 мл. Антисыворотку перед постановкой реакции инактивируют в течение 30 минут при 56°. Для разведения ингредиентов применяют 1% раствор нормальной сыворотки кролика, которую перед использованием также инактивируют в течение 30 минут при 56°. Контроль ставят с антигеном (сенсибилизированные эритроцитами) и применяемой антисывороткой. Реакцию удобно ставить в полистироловых пластинах с углублениями, равными дну бактериологической пробирки. Готовые суспензии осторожно встряхивают для получения равномерной взвеси эритроцитов и оставляют при комнатной температуре (но не ниже 20°) до следующего утра, после чего учитывают результат.

В положительных случаях не происходит агглютинация эритроцитов, так как антитела сыворотки вступают во взаимодействие с антигеном, содержащимся в исследуемом материале.

Имеется указание об успешном применении РНА в полевых условиях для ретроспективного диагноза эпизоотии туляремии, причем реакция с экстрактами из органов, а также гнездовой массы с остатками трупов грызунов, погибших от туляремии, получалась в бо́льших титрах, чем с экстрактами из костей этих животных (Д. Т. Ширяев с соавторами, 1964). Необходимы дальнейшие наблюдения для апробации этого метода в полевых условиях.

Исследование домашних животных. Домашние животные принадлежат к видам, малочувствительным к туляремии; при их обследовании могут быть использованы реакция агглютинации и внутрикожная проба с тулярином (используют препарат, имеющий концентрацию 1 млрд. микробных тел в 1 мл). Свиньям вводят тулярин в объеме 0,2 мл в кожу основания уха, овцам — в кожу в область подхвостовой складки или в подмышечную область. Реакцию учитывают через 24 часа и окончательно через 48 часов путем осмотра и ощупывания участка кожи, куда был введен тулярин. При исследовании сыворотки крови домашних животных на туляремию следует обязательно ставить параллельную реакцию агглютинации с бруцеллезным диагностикумом. В случае совпадения реакции (по высоте титра) необходимо прибегнуть к истощению сыворотки по Кастелляни. При обследовании павших или забитых больных животных применяют посевы из органов и биологические пробы. Исследуют в первую очередь патологически измененные лимфатические узлы, а также селезенку.

ПРОФИЛАКТИКА

Н. Г. Олсуфьев

Все мероприятия по профилактике туляремии могут быть сведены к следующему: 1) вакцинация населения; 2) оздоровление природных очагов инфекции путем уничтожения грызунов, клещей и т. д.; 3) обеспечение санитарного состояния источников водоснабжения, складов продовольствия и т. д.; 4) санитарно-просветительная работа среди населения (Ю. А. Мельников, 1960).

Главное значение в настоящее время имеет вакцинопрофилактика, которую осуществляют путем прививки людей живой противотуляремийной вакциной Эльберта — Гайского [1]. В энзоотичных по туляремии районах прививки проводят как плановое мероприятие, охватывая ими население, подвергающееся риску заражения туляремией (В. С. Сильченко, 1952). Прививку делают на плече путем скарификации кожи и втирания вакцины. Местная кожная реакция в виде гиперемии, инфильтрации и других воспалительных изменений появляется обычно через 4—5 дней после прививки, носит умеренный характер и угасает через 3—4 недели (рис. 58 и 59). К этому времени в организме уже имеется напряженный иммунитет. При правильном хранении вакцины, своевременном ее использовании и соблюдении техники вакцинации прививаемость вакцины в среднем составляет 98% и более. Сопутствующие реакции в виде повышения температуры тела, недомогания и регионарного лимфаденита наблюдаются у немногих привитых и быстро заканчиваются. Ревакцинацию проводят через 5 лет, применяя ту же технику, что и при вакцинации. Допускается одновременная или ассоциированная вакцинация против туляремии и бруцеллеза, туляремии и чумы, а также некоторых других инфекций. Вакцинация, проведенная в начале или в момент развившейся вспышки, полностью прекращает в течение ближайших 12—15 дней заболеваемость людей туляремией. Плановые прививки, проведенные заблаговременно, до возникновения среди грызунов эпизоотии туляремии, полностью предупреждают заболевания среди привитых (В. С. Сильченко, 1960).



Рис. 58. Кожная реакция на 5-й день после вакцинации (фото Г. П. Углового).

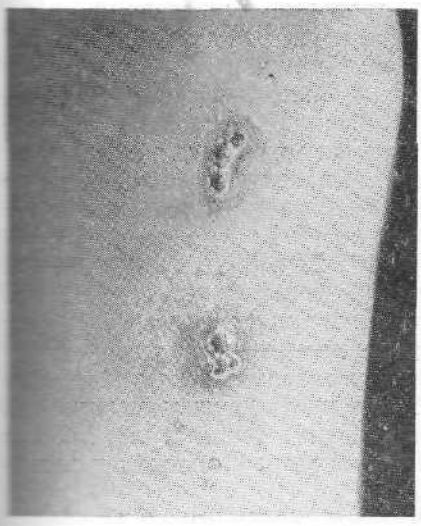


Рис. 59. Образование корочек на месте кожной прививки на 15-й день после вакцинации (фото Г. П. Углового).

В энзоотичных районах иммунная к туляремии прослойка среди населения, подлежащего прививкам, должна составлять 80% и более, а в особо активных природных очагах — 90% и более при определении ее по аллергической реакции. Для проверки пользуются накожной туляриновой пробой. Дополнительно прибегают также к реакции агглютинации.

[1] Более подробно о вакцине см. в разделе «Иммунология».

С целью оздоровления природных очагов туляремии проводят борьбу с грызунами и клещами. Для истребления водяной крысы применяют зерновые и овощные приманки, отравленные фосфидом цинка. Этот же яд, а также другие используют для истребления обыкновенной полевки, опыливая входные отверстия нор грызунов (Н. П. Наумов с соавторами, 1951). На полях основу борьбы с грызунами составляют агротехнические мероприятия, в частности своевременная и тщательная уборка урожая, осенняя вспашка полей, уничтожение сорняков и т. д. Систематический промысел или охота на зайцев, водяную крысу, хомяков и других носителей туляремии, разрежая популяцию животных, предупреждает появление среди них разлитых эпизоотий туляремии. Иксодовые клещи доступны истреблению в половозрелой фазе, когда они паразитируют на домашних животных. Клещей уничтожают, обрабатывая животных акарицидами. Эти же препараты применяют для уничтожения клещей на пастбище. С целью профилактики туляремии следят также за санитарным состоянием источников водоснабжения, магазинов, складов и жилищ, не допуская заселения их грызунами, проводят санитарно-просветительную работу среди населения и т. д.

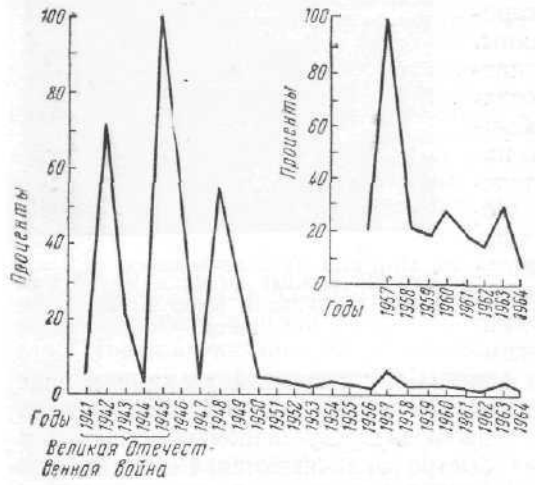


Рис. 60. Движение заболеваний людей туляремией в СССР с 1941 по 1964 г. За 100% принята заболеваемость в 1945 г. Справа вверху—то же с 1957 по 1964 г; за 100% принята заболеваемость в 1957 г.

Систематическая вакцинация населения в очагах туляремии, проводимая в сочетании с другими мероприятиями, дала ощутимый профилактический эффект, резко снизив заболеваемость людей (рис. 60). Так, ежегодная заболеваемость людей туляремией в СССР за пятилетия с 1950 по 1954 г., с 1955 по 1959 г. и с 1960 по 1964 г. была соответственно в 19, 27 и 65 раз ниже, чем за пятилетие с 1945 по 1949 г., когда вакцинацию только начали применять.

Радикальным решением задачи профилактики туляремии является ликвидация ее природных очагов, что может быть достигнуто проведением мелиоративных работ на основе коренного преобразования природы. Постановлением ЦК КПСС и Совета Министров СССР в числе других мероприятий выдвинута задача ликвидации в СССР заболевания людей туляремией в ближайшие годы, и она осуществляется на основе разработанных профилактических мероприятий.

ГЕОГРАФИЧЕСКОЕ РАСПРОСТРАНЕНИЕ И СТАТИСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ

Н. Г. Олсуфьев

Туляремия с достоверностью известна лишь в Америке, Европе и Азии в пределах северного полушария (рис. 61). Наличие туляремии в Африке не может считаться доказанным. В южном полушарии туляремия не извест-

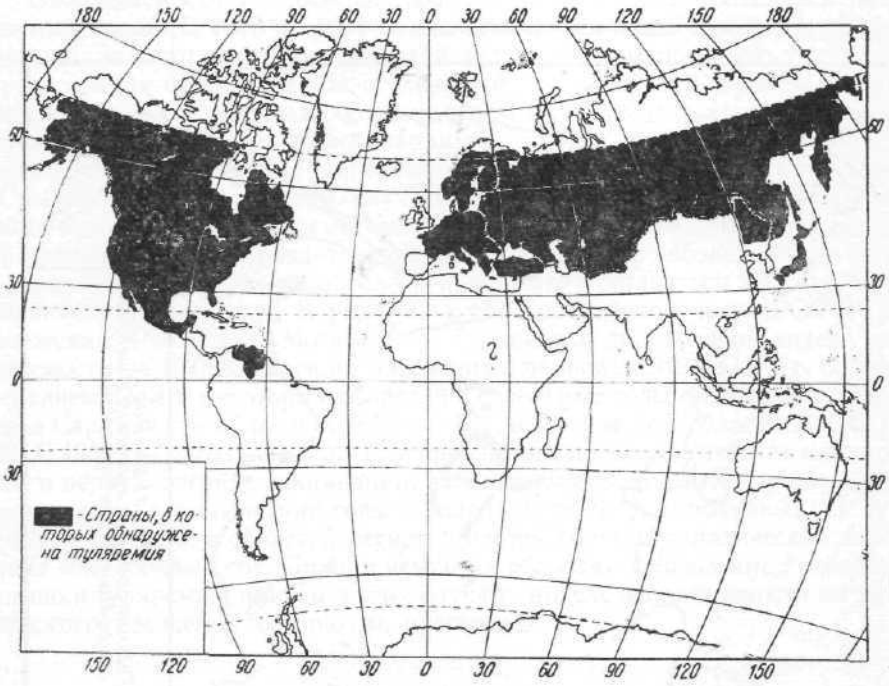


Рис. 61. Мировое распространение туляремии

на. В Америке туляремия, кроме США (включая Аляску), обнаружена в Канаде, Мексике, Венесуэле и Эквадоре. Наибольшее число заболеваний регистрируется в США — в среднем 1000 случаев в год. В Европе туляремия известна, помимо СССР, во Франции, Бельгии, Нидерландах, Швейцарии, Италии, Австрии, ФРГ, ГДР, Швеции, Норвегии, Финляндии, Польше, Чехословакии, Румынии, Венгрии, Болгарии, Югославии и Греции. Кроме Италии, Греции и Болгарии, где за все время были зарегистрированы лишь единичные случаи туляремии, в большинстве других стран ежегодная заболеваемость составляет в среднем 30—50 случаев на страну, но в отдельные годы в Центральной Европе наблюдались крупные вспышки, насчитывавшие до 700 случаев и более (Австрия, Чехословакия). В Азии туляремия известна в Турции и Японии, ежегодно среднее число случаев составляет около десятка и более (данные неполные).

В СССР туляремия обнаружена на территории 12 союзных республик: РСФСР, Украинской, Белорусской, Молдавской, Эстонской, Латвийской, Грузинской, Армянской, Азербайджанской, Туркменской, Узбекской (Кара-Калпакия) и Казахской ССР. Распространение природных очагов туляремии установлено от западных границ СССР (Карелия, побережье Балтийского моря, Калининградская область, запад Белоруссии, Украины и Молдавии) на восток до Якутии, Хабаровского и Приморского краев, на север до Кольского полуострова, низовьи реки Печоры, Игарки на Енисее и Жиганска на Лене, на юг, включая Крым, Закавказье, Ташаузскую область в Туркмении и юг Казахстана (рис. 62). Нозогеография туляремии далеко не выяснена полностью на территории СССР, особенно в Закавказье, Средней Азии, Казахстане и в Восточной Сибири.

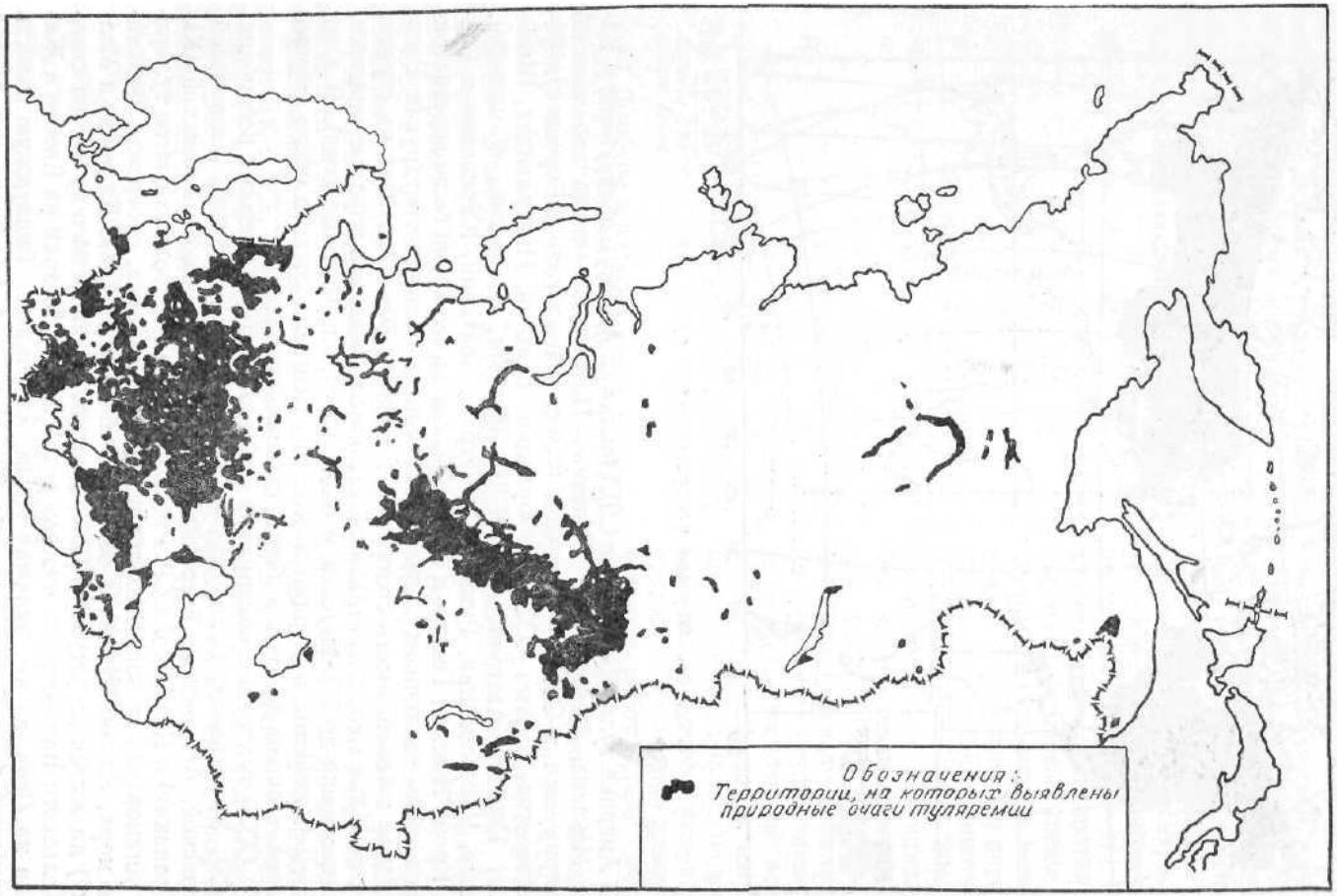


Рис. 62. Схема распространения природных очагов туляремии по территории СССР.

Заболеваемость туляремией людей в СССР сильно колебалась по отдельным годам. С 1926 по 1941 г. она отмечалась лишь в небольшом числе областей, но в этот период многие врачи еще не умели распознавать туляремию, а регистрация ее не была обязательной (ее ввели по всей стране с 1941 г.). Но уже тогда в отдельных областях в некоторые годы были выявлены значительные вспышки туляремии: например, в 1938 г. в центральных областях Европейской части РСФСР зарегистрировано около 10 000 случаев, в 1940 г. в Ставропольском крае —8000 случаев и т. д. В годы Великой Отечественной войны в связи с появлением местами большого количества грызунов и распространением среди них разлитых эпизоотий туляремии заболеваемость людей туляремией значительно возросла и продолжала оставаться высокой в первые послевоенные годы. В ряде областей Европейской части РСФСР (Воронежская, Рязанская, Московская, Тульская и др.) годовой индекс заболеваемости на 10 000 сельского населения в период с 1942 по 1946 г. составил в среднем 32, а в некоторых областях в отдельные годы он был выше, например в Саратовской области в 1942 г.—162, в Тамбовской области в 1945 г.—626. С 1950 г. благодаря широкому проведению профилактических мероприятий, в первую очередь вакцинации, заболеваемость людей туляремией резко сократилась, а в последние годы в большинстве неблагополучных по туляремии республик и областей регистрируются только спорадические заболевания и не каждый год. Лишь в немногих областях наблюдаются небольшие вспышки туляремии, причем в этих случаях индекс заболеваемости на 10 000 сельского населения обычно не превышает 1.

ЛИТЕРАТУРА

Ананова Е. В. и Емельянова О. С. Лабор. дело., 1964, № 1, стр. 35.
Ананова Е. В. и Савельева Р. А. Ж. микробиол., 1964, № 3, стр. 92.
Анциферов М. И. Докл. Иркутского противочумного ин-та, 1963, в. 6, стр. 139.
Бородин В. П. и др. Ж. микробиол., 1959, № 3, стр. 35.
Веренинова Н. К. Труды Ин-та «Микроб». Саратов, 1951, вып. 1, стр. 39.
Вольферц А. А. Вестн. микробиол., эпидемиол., и паразитол. 1935, т. 14, вып. 2, стр. 183.
Гайский Н. А. Туляремийная вирус-вакцина. Иркутск, 1948.
Громашевский Л. В. В кн.: Л. В. Громашевский и П. М. Вайндрах. Частная эпидемиология. М., 1947, стр. 607.
Дрожевкина М. С. и Пучкова Т. И. Труды Ростовского-на-Дону науч.-иссл., противочумного ин-та. Астрахань. 1956, т. 10, стр. 167.
Дрожевкина М. С. Труды Ростовского-на-Дону науч.-иссл. противочумного ин-та. Ростов-на-Дону, 1960, т. 17, стр. 152.
Дунаева Т. Н. Зоол. ж., 1954, т. 33, в. 2, стр. 296.
Емельянова О. С. В кн.: Туляремия. М., 1960, стр. 51.
Емельянова О. С. Ж. микробиол., 1964, № 3, стр. 7.
Карпов С. П. и Антонов Н. И. Ж. микробиол., 1936, № 3, стр. 397.
Колядицкая Л. С., Кучина К. В. и Шмурыгина А. А. Ж. микробиол., 1959, № 3, стр. 13.
Кучерук В. В., Петров В. Г., Дунаева Т. Н. и др. В кн.: Вопросы краевой, общей и экспериментальной паразитологии и медицинской зоологии. М., 1955, т. 9, стр. 140.
Леви М. И. и др. Ж. микробиол., 1962, № 10, стр. 40.
Майский И. Н. Иммунология туляремии. М., 1953.
Майский И. Н. В кн.: Туляремия. М., 1950, стр. 207.
Максимов А. А. Природные очаги туляремии в СССР. М.— Л., 1960.
Матвеец Л. С. Ж. микробиол,. 1960, № 2, стр. 14.
Машков А. В. Изучение инфекции и иммунитета при экспериментальной туляремии. Дисс. докт. М., 1952.
Мясников Ю. А. В кн.: Туляремия. М., 1960, стр. 382.
Наумов Н. П. Ж. микробиол., 1955, № 4, стр. 15.
Олсуфьев Н. Г. Эффективность вакцинации против туляремии. М., 1953.

Олсуфьев Н. Г. В кн.: Лабораторная диагностика особо опасных и малоизвестных бактериальных инфекций. Ростов-на-Дону, 1963, стр. 227.
Олсуфьев Н. Г. Зоол. ж., 1964, т. 43, в. 3, стр. 355.
Олсуфьев Н. Г. и Емельянова О. С. Ж. гиг. эпидемиол. (Прага), 1957, № 1, стр. 305.
Олсуфьев Н. Г., Кучерук В. В. и Петров В. Г. Зоол. ж., 1959, т. 38, в. 3, стр. 334—346.
Олсуфьев Н. Г. и Дунаева Т. Н. В кн.: Туляремия. М., 1960, стр. 136.
Олсуфьев Н. Г. и Емельянова О. С. Ж. гиг., эпидемиол., микробиологии и иммунологии (Прага), 1963, т. 7, № 1, стр. 41.
Пилипенко В. Г. и др. Труды Научно-исследовательского ин-та Закавказья. Ставрополь, 1959, в. 2, стр. 183, 195.
Поманская Л. А. Ж. микробиол., 1957, № 4, стр. 133.
Рубина М. А., Кучерук В. В., Олсуфьев Н. Г. и др. В кн.: Вопросы краевой, общей и экспериментальной паразитологии и медицинской зоологии. М., 1955, т. 9, стр. 119.
Руднев Г. П. В кн.: Опыт Советской медицины в Великой Отечественной войне. М., 1955, т. 32, ч. 3, стр. 46.
Руднев Г. П. Зоонозы. М., 1959.
Рыжов Н. В. Ж. микробиол., 1962, № 12, стр. 120.
Савельева Р. А. Ж. микробиол., 1958, № 8, стр. 13.
Савельева Р. А., Ж. микробиол., 1964, № 2, стр. 85.
Савельева Р. А. Ж. микробиол., 1964, № 4, стр. 118.
Сильченко В. С. В кн.: Туляремия. М., 1960, стр. 343.
Сильченко В. С. Ж. микробиол., 1962, № 9, стр. 87.
Туляремия. Организационно-методические материалы. М., 1954.
Туляремия. Под ред. Н. Г. Олсуфьева и Г. П. Руднева. М., 1960.
Формозов А. Н. Очерки экологии мышевидных грызунов, носителей туляремии М., 1947.
Хатеневер Л. М. В кн.: Туляремия. М., 1946, стр. 21; 71; 98.
Чепурная Т. Д. и Суетина Л. И. Туляремия. Библиографический указатель отечественной литературы за 1918—1955 гг. Харьков, 1958.
Шипицина Г. К. В кн.: Изменчивость микроорганизмов и бактериофагия. М., 1960, стр. 314.
Шипицина Г. К. и Емельянова О. С. Доклады АН СССР, 1956, т. 109, № 2, стр. 365.
Ширяев Д. Т., Токарев С. А. и Шевченко С. Ф. Ж. микробиол., 1964, № 5, стр. 50.
Эльберт Б. Я. Ж. микробиол., 1954, № 12, стр. 87.
Эльберт Б. Я. и Гайский Н. А. Ж. микробиол., 1941, № 12, стр. 35.
Эффективность вакцинации против туляремии. Под ред. Н. Г. Олсуфьева. М., 1953.
Fleming D. E. and Nishimoto J. T. В кн.: Society American Bacteriologists. Proceedings. New York, 1955, p. 120.
Francis E. Pub. Health Rep., 1921, 36, p. 1731.
Giesken R. F. В кн.: Society American Bacteriologists. Proceedings. New York, 1955, p. 120.
Marchette N. J., Nicholes P. S. J. Bacteriol., 1961, v. 82, p. 26.
Mc Coy G. W. and Chapin C. W. Pub. Health Bull., 1912, 53, p. 17.
Parnas J., Rozowski T. i Wysocka F. Tularemia. Warszawa, 1957.
Traub A., Mager J. and Grossowicz N. Society American Bacteriologists. Proceedings. New York, 1955, p. 119.

Раздел 2

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ КОЖНЫХ ПОКРОВОВ И ДРУГИЕ БОЛЕЗНИ

ВЕНЕРИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ

АНАЭРОБНЫЕ ИНФЕКЦИИ

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ КОЖНЫХ ПОКРОВОВ И ДРУГИЕ БОЛЕЗНИ

ГЛАВА V

СТАФИЛОКОККОВЫЕ ИНФЕКЦИИ

Г. В. Выгодчиков

Клинические формы инфекций, вызываемых стафилококками, весьма разнообразны. К числу их относятся: септицемия, пиемия, септикопиемия, карбункулы, фурункулы, пиодермии; стафилококковые поражения дыхательных путей: риниты, синуситы, пневмонии, эмпиемы, абсцессы легких; стафилококковые заболевания желудочно-кишечного тракта: энтериты и энтероколиты (особенно у новорожденных и у детей в возрасте от 3 месяцев), пищевые отравления стафилококковой этиологии (Denys, 1894; П. Н. Лащенков, 1901); послеродовые маститы, диффузные или очаговые нефриты, пиелонефриты, отиты и др.

Анализ современного состояния проблемы стафилококковых инфекций указывает на значительное учащение заболеваний стафилококковой этиологии. Внимание исследователей привлекает ряд фактов, позволяющих установить:

1) абсолютное увеличение числа заболеваний, происхождение которых связано со стафилококками;

2) широкое распространение стафилококковой инфекции и возникновение особо тяжелых ее проявлений, тесно связанных с развитием резистентности у патогенных стафилококков к действию антибиотиков;

3) способность патогенных стафилококков адаптироваться к антибиотикам и быстрое развитие высокого уровня резистентности к ним (Smith, 1958);

4) накопление доказательств, свидетельствующих о высокой вирулентности штаммов стафилококков, выделяемых от больных и персонала различных больничных учреждений (Rountree, 1952; Williams, 1946; Barber, 1960);

5) значительная резистентность патогенных стафилококков к воздействию внешней среды (высыхание, сохраняемость в пыли).

Указанные выше факты позволяют дать рациональное объяснение причинам возникновения и распространения стафилококковых инфекций как в быту, так и в больничных и родовспомогательных учреждениях.

ЭТИОЛОГИЯ

Первое изучение и описание пиогенного микроба под названием стафилококка (Staphylococcus) относится к 1884 г. (Rosenbach).

Название «стафилококк» происходит от греческого «стафиле» (staphylē)— гроздь винограда и «коккос» (kokkos) — зерно. Стафилококки широко распространены в природе и имеют большое значение в патологии человека и животных, вызывая разнообразные заболевания.

Согласно исследованиям (Cowan, Shaw, Williams, 1954), к типовым видам стафилококка принадлежат следующие:

1) золотистый стафилококк (Staph. aureus);
2) стафилококк сапрофитный (Staph. saprophiticus);
3) стафилококк молочный (Staph. lactis);
4) стафилококк розовый (Staph. roseus);
5) стафилококк неферментирующий (Staph. afermentans).

В патологии человека наибольшее значение имеют Staph. aureus.

Морфология. Стафилококки имеют форму шарообразную или близкую к шарообразной с диаметром от 0,6 до 1 μ. Величина стафилококка непостоянна; часто, особенно при воздействии антибиотиков, встречаются стафилококки в виде больших шаров.

С другой стороны, встречается и весьма мелкая форма стафилококков— так называемая G-форма.

При исследовании мазков, сделанных из одно-двухсуточной культуры, выращенной при посеве материала из организма человека и животного, стафилококки лишь частично располагаются в виде виноградных гроздей. Бóльшая часть стафилококков располагается в виде диплококков или одиночных кокков. В мазках из одно-двухсуточных агаровых культур стафилококки обнаруживаются большей частью в виде кучек микробов, одиночно расположенные кокки встречаются реже. В мазках из отделяемого ран преобладают одиночные кокки и небольшие кучки. Часто стафилококки расположены попарно и иногда в виде коротких цепочек. Стафилококки в фагоцитах располагаются в виде одиночных кокков. В срезах из пораженных тканей стафилококки наблюдаются в виде больших скоплений кокков, иногда напоминающих виноградные грозди.

Стафилококки капсулы не имеют, спор не образуют, не имеют жгутиков и не обладают активной подвижностью. Стафилококки хорошо окрашиваются всеми анилиновыми красками и наиболее ярко разведенным водным фуксином. Стафилококки считаются наиболее выраженными грамположительными микроорганизмами.

Для обнаружения стафилококка в выделениях от человека и животных окраска мазка по Граму является обязательной и позволяет морфологически отличать стафилококка от других кокковых форм, а также от апатогенных стафилококков, которые часто бывают грамнегативными.

Необходимо иметь в виду, что даже в свежих суточных культурах могут встречаться отдельные грамнегативные стафилококки. Положительная окраска по Граму может изменяться под действием некоторых химических соединений. В частности, патогенные стафилококки теряют положительную окраску по Граму после действия эфира, формолацетона, лизоцима и под действием ультрафиолетового облучения. Следует также учесть, что потеря способности окрашиваться по Граму зависит от состояния диссоциации культуры и иногда наблюдается также у патогенных стафилококков, устойчивых к пенициллину.

Культуральные и биохимические свойства. Стафилококк относится к аэробам (факультативным анаэробам), он может расти в различных атмосферных условиях, в том числе и в атмосфере, содержащей 20—30% CO_2, образуя при этом сильный токсин. Стафилококки хорошо растут на обычных применяемых в лабораториях питательных средах, имеющих слабо щелочную реакцию. Наиболее благоприятная температура для выращивания стафилококков 35—37°; температурная граница роста 10—43°. Оптимальная реакция питательной среды находится в пределах pH=7,2—7,4.

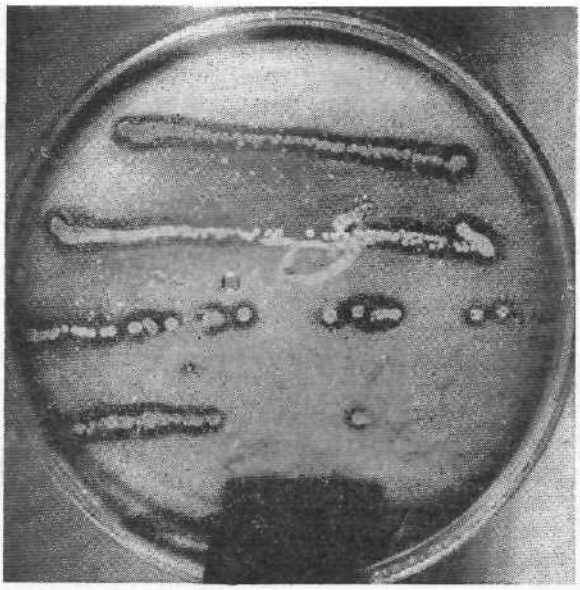


Рис. 63. Колонии Staph. aureus на кровяном агаре с зоной гемолиза.

Стафилококки хорошо растут на бульоне, образуя сначала равномерную муть, а затем рыхлый хлопчатый осадок, который через некоторое время превращается в тягучую массу. В отдельных случаях стафилококк в условиях достаточной аэрации растет пленкой на поверхности бульона, оставляя среду почти прозрачной.

При посеве стафилококка на мясо-пептонный агар на поверхности последнего через 18—24 часа роста при 37° обнаруживаются круглые, слегка возвышающиеся над поверхностью агара колонии с ровными краями, имеющими около 2—2,5 мм в диаметре (рис. 63).

Благодаря образованию пигмента колонии представляются желтыми, золотистыми, светло-желтыми (лимонно-желтого цвета), кремовыми, палевыми или белыми. *Выделяемый стафилококками пигмент разного оттенка* принадлежит к липохромам. Он нерастворим в воде, но растворяется в эфире, бензине, ацетоне, хлороформе и алкоголе.

Оптимальное пигментообразование имеет место на молочном агаре и картофеле при температуре 20—25°.

Пигментообразование является признаком весьма лабильным. Так, известно, что среди белых стафилококков мы находим много штаммов, токсигенность которых значительно превышает токсигенность штаммов, обладающих золотистым и желтым пигментом. Более того, для получения стафилококкового токсина в производственных масштабах мы используем адаптированные к определенной питательной среде штаммы белого стафилококка: различные варианты штамма Вуд (Wood 46), выделенные Burnet в 1929 г., 0-15, выделенные нами в 1935 г.

Стафилококки весьма характерно растут на желатине. Через 24—36 часов наряду с обильным ростом по уколу намечается начальное разжижение среды, которое затем увеличивается, и к 4—5-му дню по ходу укола образуется воронка, наполненная жидкостью и обращенная носиком книзу. На дне пробирки остается некоторое количество желатины. При густом засеве желатина расплавляется полностью. Первые признаки разжижения желатины проявляются через 24 часа при температуре до 22°. Некоторые авторы полагают, что разжижение желатины зависит от особых ферментов, выделяемых только патогенными стафилококками.

Стафилококки при посеве на среды, содержащие углеводы, при инкубации при 37° разлагают глюкозу, фруктозу, ксилозу, сахарозу, мальтозу, глицерин, маннит с образованием кислоты, но без образования газа. На средах, содержащих дульцит, салицин, рафинозу и инулин, кислотообразование не наблюдается. При посеве на лакмусовое молоко происходит образование кислоты и свертывание.

Стафилококки выделяют сероводород и восстанавливают нитраты в нитриты. Стафилококки образуют каталазу, не гидролизуют крахмал и эскулин, обычно гидролизуют гиппурат натрия; продуцируют уреазу; не переваривают свернутую сыворотку в течение 7 дней при 37°. Индола стафилококки не образуют.

При росте на твердых питательных средах стафилококки растут, образуя S-, R-, G- и L-формы колоний.

Колонии стафилококков S-формы круглые, размером 1—2 мм, выпуклые, мутноватые, гладкие, блестящие. Имеют характерную пигментацию, варьирующую от темно-золотистой до желтой и кремовой, или белые.

Образование пигмента зависит от различных факторов. Он образуется только в присутствии кислорода и хорошо выражен при выращивании на средах, содержащих углеводы, кровь или молоко. Пигментация ясно выражена уже через 24 часа выращивания при 37°, но становится более интенсивной при дополнительном выдерживании посева при комнатной температуре в течение суток.

Развитие пигмента наиболее интенсивно на питательном агаре, содержащем 10% снятого молока после 24-часовой инкубации при 37°, и на картофеле при температуре 20—25°.

Карликовые формы колоний, или G-формы, зависят от замедления роста микроба вследствие нарушения метаболизма. Карликовые G-колонии выявляются в старых культурах, на средах, содержащих соли лития или бария (Swingle, 1935; Youmans, 1937, 1942).

Особо важное значение приобрело появление G-колоний в результате воздействия антибиотиков. Как показано Sherris (1952), они возникают под действием пенициллина, стрептомицина, эритромицина, карбомицина, бацитрацина. Возникновение карликовых колоний наблюдается после воздействия антибиотиков как в пробирке, так и в организме (Browning, Adamson, 1950; Wise, Spink, 1954). Карликовые колонии отличаются крайне медленным ростом и благодаря этому после 24-часовой инкубации в аэробных усло-

виях их можно различать только при помощи лупы. В анаэробных условиях или в присутствии в атмосфере выращивания углекислоты (10—20% CO_2) G-формы растут быстро, образуя типичные колонии стафилококков.

Было обнаружено также, что G-варианты принадлежат тому же фаготипу, что и исходная культура; сохраняют способность коагулировать плазму кролика и человека (Hale, 1947; Barbour, 1950).

По данным Hoffstadt (1934), Youmans с соавторами (1937), S-, R-, G-варианты обладают различной антигенной структурой. Было показано, что у животных, иммунизированных R- и G-штаммами, не создается иммунитета к исходному S-штамму.

Вопрос об образовании патогенными стафилококками L-форм долгое время оставался неразрешенным, и лишь в последние годы Dines (1953) и Е. В. Прозоровскому (1958) удалось получить их путем воздействия на патогенные стафилококки пенициллином. L-форма стафилококков морфологически не отличается от L-форм других бактерий и представляет собой шаровидные тела различной величины, вакуолизированные шарообразные тела, вакуоли или мельчайшие зернистые образования, проходящие через бактериальные фильтры.

Резистентность. Стафилококки хорошо переносят высыхание и остаются жизнеспособными и вирулентными в сухой мельчайшей пыли, служа источником пылевой инфекции. Прямой солнечный свет убивает стафилококков лишь в течение многих часов, рассеянный свет действует на них очень слабо.

Стафилококки достаточно устойчивы к нагреванию, погибая при нагревании в жидкой среде при 70—80° в течение 20—30 минут. Сухой жар убивает их в течение 2 часов, а при 150° — в течение 10 минут.

Стафилококки менее устойчивы к действию различных химических веществ. 3% раствор фенола и 0,1% раствор сулемы убивает их в течение 15—30 минут. Водный 1% раствор хлорамина убивает стафилококков в течение 2—5 минут. Абсолютный алкоголь на них не действует, 50% — убивает стафилококков, высушенных на шелковых нитках, за 10 минут.

Стафилококки на искусственных питательных средах сохраняют жизнеспособность без пересева в течение нескольких месяцев. Засеянные в полужидкий голодный агар и сохраняемые в запаянных пробирках, они остаются жизнеспособными не менее 6 месяцев.

Критерии патогенности стафилококков. На первых этапах развития учения о дифференциации патогенных и непатогенных стафилококков особое внимание уделялось месту выделения штаммов, образованию пигмента, способности растворять красные кровяные шарики. В дальнейшем привлекла внимание способность ферментировать углеводы, в частности маннит, и способность свертывать плазму крови.

Образование золотистого пигмента обычно ассоциировалось с патогенными стафилококками. Однако выделение промежуточных штаммов от золотистого стафилококка к белому и доказанная патогенность многих штаммов белого стафилококка вынуждают отказаться от пигментообразования как критерия патогенности.

С нашей точки зрения, накопившиеся в настоящее время материалы свидетельствуют о том, что ни ферментация углеводов, ни пигментообразование не могут служить критерием патогенности. Можно считать твердо установленным, что пигмент не является критерием для определения патогенности стафилококков (Г. В. Выгодчиков, 1935; Valentine, 1936).

Известно также, что типические культуры золотистого стафилококка довольно легко дают рост вариантов, которые растут в виде грязно-белых

колоний. Из таких колоний при дальнейших посевах снова вырастают культуры, которые снова продуцируют желтый пигмент. С другой стороны, встречаются культуры стафилококков, не обладающие пигментами, выделенные непосредственно в первой генерации из патологического материала. Из таких колоний желтые варианты обычно не появляются, хотя белые колонии могут быть идентичны по своей культуральной и физиологической характеристике золотистым штаммам.

Пигментообразование является одним из наиболее лабильных признаков стафилококков и весьма варьирует, в зависимости от ряда условий.

Также было показано, что ферментация сахаров является в высокой степени вариабельным признаком (Thompson, Khorazo, 1937; Blair, 1938; Г. В. Выгодчиков, 1940).

Wood (1952) показал, что при рассеве чистой культуры изолированные колонии этой культуры не соответствуют точно одна другой по определенным биохимическим тестам.

Как указывалось выше, способность стафилококка ферментировать маннит считается одним из основных признаков, позволяющих отнести выделенного стафилококка к патогенным. Ферментация маннита часто принималась как один из признаков классификации стафилококков.

По данным Dudgeon (1908), Julianelle (1937), Chapman с сотрудниками (1938), Winslow с сотрудниками (1920), Moss, Squire, Pitts (1941), а также по нашим исследованиям, ферментация маннита не может служить достоверным признаком патогенности стафилококков. Этот признак может встретиться у непатогенных стафилококков, 11—55% которых могут ферментировать маннит.

Из всех указанных признаков патогенности стафилококков наиболее достоверным надо признать реакцию плазмокоагуляции.

Положительная реакция плазмокоагуляции больше чем на 90% совпадает с патогенностью. Простая техника постановки реакции, наличие у ряда стафилококковых штаммов способности давать положительную реакцию, в то время как остальные признаки патогенности выпадают (что особенно важно в последнее время в связи с широким применением химиотерапевтических и антибиотических средств), отсутствие плазмосвертывающих свойств у непатогенных стафилококков — все это делает реакцию плазмокоагуляции *ценнейшим критерием для определения патогенности.*

Патогенные стафилококки представляют собой большую группу, включающую микроорганизмы с различной степенью биологической активности и патогенности, изменяющихся в зависимости от изменений условий среды.

Исходя из этого, применение какого-либо одного критерия хотя бы для качественного определения патогенности является неправильным. Лишь на основе суммы признаков, среди которых главным следует выделить способность коагулировать плазму, можно судить о патогенности исследуемой культуры. Понятие о патогенности микробов вытекает из его способности вызывать соответствующие патологические изменения в восприимчивом организме. Эти изменения вызываются рядом веществ, объединяемых нами в понятие токсинов. Наиболее достоверные методы дифференцирования патогенных и непатогенных стафилококков те, которые основаны на выделении той или другой токсической функции стафилококка. Было бы наиболее простым избрать метод прямого определения токсинов, выделяемых из испытуемого штамма, однако существующие методы выделения токсина из микробной клетки являются еще недостаточно простыми, малочувствительными и трудоемкими.

Мы полагаем, что основное различие между патогенными и непатогенными стафилококками заключается в отсутствии у последних продуцирования токсина. Относительно репродукции токсина патогенными стафилококками мы держимся той точки зрения, что патогенные стафилококки в той или иной мере образуют токсин в зависимости от ряда условий (Dolman, 1936; Stookey P. a. Scarpellino, 1937).

Dolman, Stookey и Scarpellino обнаружили, что 86—90% изученных патогенных стафилококков продуцировали заметное количество токсина.

Следовательно, можно предположить, что заметное количество токсина вырабатывает большинство, но не все патогенные стафилококки. Это положение еще больше подчеркивает необходимость в основу схемы дифференцирования патогенных и непатогенных стафилококков положить принцип использования тех методов, которые отражают те или иные функции стафилококкового токсина. В этом аспекте наиболее интересными представляются схемы группирования, предложенные Gross (1927—1933). Им был использован метод комплексного изучения признаков патогенности стафилококков, который состоял из изучения гемолитической и плазмокоагулирующей способности патогенных стафилококков, соединенного с изучением дермонекротической функции стафилококков.

Gross предложил разделять стафилококков на три группы. К первой группе принадлежат штаммы, дающие: 1) резкий гемолиз на агаре с 5% крови кролика или барана, 2) некроз при введении внутрикожно кролику и 3) свертывание кроличьей цитратной плазмы в течение короткого времени (1—2 часа). Штаммы из этой группы продуцируют токсин и выделяются при фурункулезе, гидраденитах, остеомиелите, флегмонах, сепсисах и ряде других гнойных заболеваний.

Стафилококков, принадлежащих к первой группе, следует считать безусловно патогенными.

Ко второй группе Gross причислял стафилококков, дающих незначительный гемолиз на агаре с 5% кроличьей и бараньей крови. При введении кролику внутрикожно стафилококки вызывают красноту и появление инфильтратов. При посеве на цитратную плазму кроличьей крови они вызывают свертывание в течение 6 часов и больше.

Стафилококки, обладающие указанными выше свойствами, признаются условно патогенными. Они встречаются часто на открытых поверхностях кожи, при фолликулитах, на раневых поверхностях.

Стафилококки третьей группы не дают гемолиза на гемоагаре с кроличьей или бараньей кровью, не обладают при введении в кожу кролика некротизирующими свойствами и не свертывают цитратную плазму кроличьей крови. Эти стафилококки, обладающие указанными свойствами, считаются сапрофитами и часто выделяются с поверхности здоровой кожи, а также с разных предметов.

Несомненно, что Gross стоял на принципиально правильном пути, пытаясь подойти к дифференциации стафилококков, использовав при этом те методы, которые отражают функции стафилококкового токсина.

Таким образом, главнейшими факторами, определяющими патогенность стафилококка, является способность стафилококка продуцировать экзотоксины, гемолизины, лейкоцидины и некоторые энзимы, к которым можно отнести коагулазу, фибринолизин и гиалуронидазу, лецитиназу и некоторые другие энзимы.

Стафилокоагулаза. Коагуляция человеческой и лошадиной плазмы под действием золотистого или белого стафилококка обнаружена рядом исследователей (И. Мух, 1908; Kleinschmidt, 1909).

Попытка установить связь между коагулазой и патогенностью стафилококков была сделана Daranyi (1925—1926), который нашел, что свойство свертывать цитратную плазму крови кролика является наилучшим признаком патогенности стафилококка. Это было подтверждено Gross (1927), М. А. Морозовым (1930), Chapman с соавторами (1934), Cruikshank (1937).

Способность патогенных стафилококков коагулировать плазму является стабильным признаком.

Феномен плазмокоагуляции лучше всего воспроизводится при использовании плазмы крови кролика и человека. Стафилококки не коагулируют плазму крови морской свинки при 37°, но коагулируют эту плазму при 20°.

Отличительным свойством коагулазы является ее относительная термоустойчивость.

Стафилокоагулаза проходит при фильтрации через градоколовые фильтры с диаметром пор, равным 0,5 μ. При прохождении через фильтры с диаметром пор 0,31 μ активность стафилокоагулазы уменьшается, а при прохождении через поры диаметром 0,11 μ она полностью исчезает (Smith, Hale, 1944).

Плазмокоагулаза может быть выделена из фильтрата бульонной стафилококковой культуры спиртом, уксусной кислотой или сернокислым аммонием, хотя при осаждении происходит иногда полная потеря плазмокоагулирующей активности или она резко ослабевает.

Несмотря на то, что существует высокая корреляция между продукцией патогенными стафилококками коагулазы и α-токсина, эти две субстанции различны. α-Гемолизин разрушается в течение получаса при температуре 56°, в то время как коагулаза относительно термоустойчива (Cruikshank, 1937; Smith, Hale, 1944).

ИММУНОЛОГИЯ

Токсиногенез

Патогенные стафилококки продуцируют токсическую субстанцию белковой природы, которая обладает тройным действием — способностью растворять эритроциты различных животных, вызывать некроз кожи различных животных при интрадермальном введении (рис. 64) и быстро убивать различных животных при интравенозном введении. Кроме того, эта токсическая субстанция белковой природы обладает антигенными свойствами и позволяет при иммунизации животных получать антисыворотку, которая нейтрализует все три функции указанной выше токсической субстанции.

Исследователями были представлены факты, убедительно свидетельствующие о ведущем значении токсического фактора в патогенезе стафилококковых заболеваний и антитоксического фактора в иммунитете при стафилококциях (Denys, Van de Velde, 1898; Nicolle, Césari, 1914; Burnet, 1929; Ramon, Richou, 1935; Nelis, 1936; Г. В. Выгодчиков, 1935). Ряд опытов, проведенных еще в раннюю эпоху развития микробиологической науки, свидетельствовал о том, что патогенные стафилококки могут продуцировать растворимые экзотоксины (Lingelsheim, 1899; Neisser, Wechsberg, 1901; Kraus, Pribram, 1906, и др.). Однако значение этих исследований не было учтено должным образом. Интерес к токсическим субстанциям стафилококка и действиям этих субстанций на организм животных и человека возник в конце 20-х годов текущего столетия.

Исследованиям Burnet, проведенным в 1929 г., мы обязаны новыми знаниями о стафилококках. Эти знания не только установили связь с прежними

работами в данной области, но и весьма эффективно направили внимание исследователей на экзотоксины стафилококка.

Указанные исследования были предприняты в связи с несчастным случаем, происшедшим в Бандаберге (Квинсленд, Австралия). Школьники были иммунизированы препаратом, применяемым в то время для профилактики дифтерии, который был загрязнен патогенным стафилококком. Часть детей, получивших эти прививки, заболела и погибла при явлениях стафило-

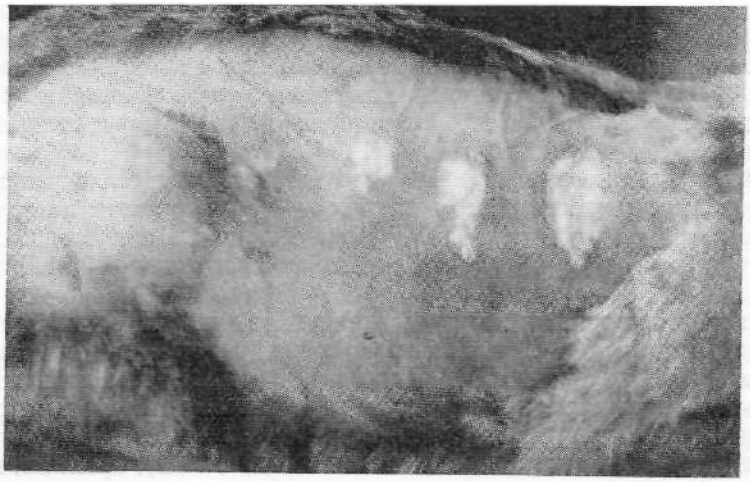


Рис. 64. Некроз кожи кролика через 24 часа после внутрикожного введения стафилококкового токсина.

коккового сепсиса. Burnet сообщил, что продуктами жизнедеятельности выделенных стафилококковых культур является токсическая субстанция, обладающая свойствами экзотоксина. Выделенный им экзотоксин был способен разрушать эритроциты кролика, обладал дермонекротической активностью (при введении внутрикожно кролику и морской свинке) и при введении животному в кровь убивал животное в короткий срок.

Все указанные выше токсические функции нейтрализовались полученной Burnet антисывороткой. Это дало основание считать, что указанные выше разнообразные проявления активности токсина (гемолитическая, дермонекротическая и летальная) возникают из одной и той же его сущности (Г. В. Выгодчиков, 1935; Burnet, 1929; Ramon, 1936—1937; Levine, 1939).

Почти все исследователи согласны принять, что стафилококковый токсин является экзотоксином. Однако существует мнение, что биологические свойства токсина находятся в зависимости либо от одной субстанции, либо от многих различных субстанций, которые заключаются в фильтрате культуры.

Таким образом, мнения о природе стафилококкового токсина делятся между сторонниками единства или множественности токсина.

Заслуживают внимания данные Pillemer и Robbins (1949). Авторы обнаружили, что все три свойства стафилококкового токсина были выражены в опытах с очищенным токсином, который содержал более 2000 *Lf* на 1 мг азота.

Стафилококковый токсин, полученный как на жидкой, так и на полужидкой среде, связан с протеинами, находящимися в фильтрате культуры.

Работы Bernheimer и Schwartz (1961) по экстрацеллюлярным протеинам стафилококков и тех же авторов по выделению и составу стафилококкового α-токсина (1963) указывают на то, что α-токсин является протеином (молекулярный вес 44 000) и его гемолитический, дермонекротический и летальный эффект обязан единому токсину. Kumar (1963), выделив гомогенный стафилококковый протеин, считает, что α-гемолитическая, дермонекротическая и летальная активность есть проявление одной субстанции.

В результате указанных выше и проведенных в дальнейшем исследований создались все основания считать, что патогенные стафилококки в условиях выращивания в атмосфере с 20% CO_2 продуцируют токсин, близко стоящий по своим свойствам к истинным токсинам типа дифтерийного или столбнячного, и образуют ряд других токсических субстанций: гемолизины, гиалуронидазу, лейкоцидины, фибринолизин, коагулазу, лецитиназу и другие активные вещества.

Характерной для стафилококкового токсина является почти мгновенная смерть экспериментального животного — кролика, наступающая после интравенозного введения токсина. Это дает основание для предположения, что стафилококковый токсин обладает свойством прямого действия на нервную систему.

Если при введении культуры экспериментальным животным смерть происходит не сразу, а через некоторое время, то, очевидно, это время (период инкубации) необходимо или для того, чтобы токсин накопился в чувствительных тканях, либо там должна образоваться вторично токсическая субстанция в результате повреждения тканей токсином.

Как показали исследования (Blair и Hallman, 1942), кролики, которым вводили интравенозно отмытую культуру токсигенного стафилококка, оказались через 24 часа клинически здоровыми. Однако затем они погибли со всеми характерными симптомами, которые наблюдаются после введения в вену фильтрата стафилококковой культуры, содержащей достаточное количество токсина. При этом наблюдались следующие изменения: через несколько часов после инъекции повышалась температура, а через 18 часов наступали ясные изменения в миокарде, регистрируемые на электрокардиограмме. Агония у кролика длилась всего 20—30 минут.

Создается впечатление, что если токсин вырабатывается in vivo, то его летальный эффект не проявляется до тех пор, пока в организме не накопилась критическая пороговая доза. Естественно, что должна быть проявлена достаточная осторожность в приложении результатов экспериментальных наблюдений к интерпретации роли токсина в генезе заболевания человека.

Для воспроизведения быстрого летального эффекта у мышей и кроликов требуется относительно большая доза токсина (0,1—0,5 мл на 1 кг веса), и такая искусственная ситуация мало напоминает медленное образование стафилококкового токсина в организме. Однако представляется возможным предположить, что летальный эффект токсина принимает участие в фатальном конце некоторых острых стафилококковых инфекций. Это становится особенно верным, если вспомнить трагический случай в Бандеберге (Австралия), когда из 21 ребенка, иммунизированного препаратом, представлявшим смесь дифтерийного токсина и антитоксина, загрязненную стафилококком, 12 погибли от стафилококковой токсемии, развившейся в течение 34 часов.

Kleiger и Blair (1942) указывали на большое сходство между проявлениями токсикоза у животных после введения им токсина интравенозно и клинических симптомов острой стафилококковой токсемии у детей, у которых были выделены высокотоксигенные стафилококки.

Как отмечают Kleiger и Blair (1942), блестящий эффект применения стафилококкового антитоксина при токсемии у человека указывает на то, что токсин играет весьма существенную роль в патогенезе этих форм стафилококкового заболевания. Такое же мнение создалось у А. Н. Мордвинкина (1940), применявшего при стафилококковом сепсисе изготовленную нами антитоксическую противостафилококковую сыворотку.

Участие токсина в возникновении местной стафилококковой инфекции менее ясно, однако интенсивный некроз, возникающий при внутрикожном введении стафилококкового токсина кролику, и общее наблюдение, что многие, если не все, штаммы стафилококка, выделяемые из кожных поражений, токсигенны, приводят к предположению, что токсин может играть важную роль в возникновении инфекции в поражениях кожи (Marks, 1952).

Продуктами жизнедеятельности стафилококков являются вещества различной биологической активности, лейкоцидины, гемолизины, дермотоксин, летальный токсин и наряду с этими субстанциями определенного действия ряд активных ферментов, коагулаза, фибринолизин, гиалуронидаза, фосфатаза, протеаза, липаза, лецитиназа.

К первому изученному гемолизину, действовавшему специфически на эритроциты кролика и названного гемолизином-альфа, присоединились другие с присущими им другими свойствами, названные гемолизином-бета (Glenny, Stevens, 1935), гемолизином-гамма (Morgan, Graydon, 1936), гемолизином-дельта (Williams, Hargep, 1947) и гемолизином-эта (Elek, Levy, 1950).

Гемолизины различаются по типу лизирующихся ими эритроцитов, по скорости и способу действия при различной температуре, по их отношению к нагреванию и специфическим антигенным свойствам.

Наибольшее количество исследований было посвящено гемолитической функции стафилококкового токсина. При стафилококковых инфекциях человека патогенные стафилококки выделяют α-токсин, являющийся наиболее важным токсином стафилококков. Он лизирует эритроциты кролика и барана при 37°. При введении внутрикожно кроликам и морским свинкам он вызывает местный некроз. Будучи введен внутривенно кролику и белым мышам, а последним также интраперитонеально, он убивает животное в весьма короткий срок.

α-Токсин термолабилен и легко переходит под действием формалина и тепла в безвредный дериват токсина — анатоксин. Он обладает антигенными и иммуногенными свойствами; при иммунизации соответствующих животных можно получить антисыворотку, которая содержит α-антитоксин и нейтрализует как in vitro, так и in vivo указанные выше токсические функции стафилококкового α-токсина.

β-Токсин проявляет свою активность против бараньих, бычьих и козьих эритроцитов, но не против эритроцитов кролика (Stamatin, 1949). Наиболее характерным для стафилококкового β-токсина является тепло-холодовый тип гемолиза эритроцитов. Он не обладает дермонекротическим действием при внутрикожном введении кролику, но, будучи введен интравенозно или под кожу кролику, убивает его. Стафилококковый β-токсин особенно характерен для штаммов стафилококков, выделенных при заболеваниях животных.

β-Токсин относительно больше резистентен к теплу, чем α-токсин. β-Токсин переходит в анатоксин под действием формалина или тепла значительно медленнее, чем α-токсин. Он обладает антигенными свойствами; при иммунизации соответствующих животных можно получить специфический β-антитоксин, отличный от α-антитоксина.

В 1936 г. Morgan и Graydon описали два гемолизина общего α-типа для эритроцитов кролика и назвали их α_1- и α_2-гемолизины.

В 1938 г. Smith и Price описали третий стафилококковый токсин, предложив для него название γ-лизин. Этот токсин лизирует при 37° эритроциты многих видов животных, включая барана, крысу, морскую свинку, кролика и человека. Он обладает слабыми дермонекротическими свойствами; убивает в очень больших дозах кроликов при внутривенном введении, но не убивает мышь и морскую свинку. γ-Лизин оказался значительно менее резистентным к теплу и действию формалина, чем α- и β-токсины.

γ-Токсин обладает антигенными свойствами, отличающимися от таковых у α- и β-токсинов; при иммунизации животных оказалось возможным получить специфический γ-антитоксин.

Elek и Levy (1950) считают, что γ-токсин и α_2-гемолизин представляют собой одну и ту же субстанцию и идентичны δ-токсину. Исследования Marks (1951) подтвердили самостоятельное существование γ-токсина и идентичность α_2- и δ-токсинов.

Williams и Harper (1947) нашли четвертый стафилококковый токсин, который не нейтрализовался ни α-, ни β-антитоксином, и назвали его δ-гемолизином. Этот токсин лизирует эритроциты человека, обезьян, лошади, крысы, мыши, морской свинки, кролика и барана.

Выделенные из очагов поражений у человека штаммы стафилококка почти все продуцируют δ-токсин (Joiris, 1953); сыворотка крови нормальных людей содержит нейтрализующие антитела к δ-токсину. Свойства δ-токсина изучали Marks и Vaughan (1950), Liu (1954). Было показано, что бычий альбумин и нормальная лошадиная сыворотка подавляют действие δ-лизина; фильтрация через фильтр Зейтца снимает активность δ-токсина. Jackson и Little (1957—1958) высказали предположение, что δ-токсин идентичен лейколизину, действующему на лейкоциты человека (Gladstone, Heyningen, 1962).

Энтеротоксин. По своим биохимическим и биологическим свойствам стафилококки, образующие энтеротоксин, не отличаются от других патогенных стафилококков. Непатогенные стафилококки не продуцируют энтеротоксин ни при каких условиях.

Стафилококки могут размножаться в молоке и молочных продуктах (пирожные, кремы, мороженое) и значительно реже в мясе и рыбе. Случаи пищевых отравлений стафилококковой этиологии зависят от стафилококкового токсина, образовавшегося в пищевом продукте.

Присутствие стафилококков на коже и главным образом в носу, а также в носоглотке создает возможность заражения пищевых продуктов стафилококками. Однако молоко и молочные продукты могут быть инфицированы стафилококками не только в результате контаминации продуктов человеком, но и непосредственно от коров, больных стафилококковыми инфекциями.

Bergdoll, Sugiyama и Dack (1959) получили стафилококковый энтеротоксин высокой степени очистки. Для обнаружения стафилококкового энтеротоксина единственными восприимчивыми животными являются молодые макаки резус, которым раствор токсина вводят в желудок через зонд. Животное подвергается наблюдению в течение 5 часов; появление рвоты принимается за положительный результат. Очистка токсина состояла из 5 этапов: кислотной преципитации, адсорбции на квасцах, преципитации спиртом, адсорбции на Амберлите IPC-50 и крахмальном электрофорезе. Конечный продукт был гомогенен по показателям ультрацентрифугирования и электрофореза. Он имел молекулярный вес 24 000, был определен аминокислотный состав, углеводы и липиды отсутствовали (Hibnick, Bergdoll, 1959).

Очищенный токсин был гомогенен в смысле антигенности и иммуногенности. Благодаря этому удалось получить моновалентные антисыворотки, оказавшиеся полезными при испытании токсина в реакции диффузионной преципитации в геле (Silverman, 1963) и в селекции штаммов стафилококков — продуцентов энтеротоксина (Sugiyama, Bergdoll, Dack, 1960).

Лейкоцидины

В 1894 г. Van de Velde показал, что патогенные стафилококки, будучи введены в плевральную полость кролика, продуцируют вещества, обладающие растворяющим действием на лейкоциты и эритроциты этого животного.

В настоящее время считают, что патогенные стафилококки продуцируют по крайней мере три лейкоцидина, отличающихся друг от друга по своим свойствам. Открытие первого из них, как мы уже указывали, принадлежит Van de Velde.

Как показали дальнейшие исследования, этот лейкоцидин тождествен α-гемолизину. Он лизирует эритроциты и убивает лейкоциты кролика, не вызывая при этом больших изменений в их морфологии. Определение этого стафилококкового лейкоцидина было сделано в 1901 г. (Neisser и Wechsberg) с помощью биоскопического метода, основанного на способности живых лейкоцитов поглощать кислород и обесцвечивать раствор метиленовой сини. Этот лейкоцидин, по мнению многих исследователей, тождественный α-гемолизину, известен как лейкоцидин Нейссера—Вексберга (NW).

В 1932 г. Panton и Valentine описали существование в фильтрате стафилококковой культуры PV-лейкоцидина (названного по начальным буквам фамилий авторов). Они назвали этот лейкоцидин «истинным» в отличие от лейкоцидина, тождественного α-гемолизину.

По данным Valentine (1936), «истинный» стафилококковый лейкоцидин разрушает лейкоциты кролика и человека, но очень мало или совсем не действует на их эритроциты. Лейкоцидин Пентона — Валентайна не тождествен известным стафилококковым гемолизинам или другим субстанциям, выделяемым стафилококком, например α-, β-, γ-токсинам и стафилококковым: коагулазе, гиалуронидазе, липазе и некоторым другим ферментам.

Лейкоцидин действует на кроличьи и человеческие лейкоциты, вызывая характерные изменения их морфологии, но не действует на лейкоциты морских свинок, мышей и барана. PV-лейкоцидин образуется только коагулазоположительными стафилококками; он термолабилен, разрушается при 56° в течение 30 минут. Наибольшее образование PV-лейкоцидина происходит при выращивании стафилококков в обычных атмосферных условиях в течение не более 18 часов. Он не нейтрализуется холестерином.

PV-лейкоцидин продуцируется многими штаммами коагулазоположительных стафилококков и не продуцируется коагулазонегативными штаммами.

Третий лейкоцидин, который Gladstone и Van Heyningen (1957) называют лейколизином, действует на лейкоциты всех видов животных, за исключением бараньих. Он термостабилен, не нейтрализуется стафилококковым α-антитоксином. Его действие подавляется холестерином. Изменения, вызываемые этим третьим лейкоцидином, характеризуются большим увеличением ядра лейкоцита, выпячиванием оболочки клетки и оттеснением гранул к одной стороне, что делает похожим клетку на кольцо с печаткой. При высоких концентрациях лейкоцидина клетка разрывается, гранулы исчезают и ядро выталкивается.

Лейколизин продуцируют не только большое количество штаммов коагулазопозитивных стафилококков, но и некоторые коагулазонегативные штаммы.

Лейколизин имеет много общих свойств с δ-лизином. Все препараты, показывающие наличие лейколизина, содержат и δ-лизин. Титр обеих субстанций идет параллельно. Действие обеих субстанций подавляется холестерином. Jackson и Little (1956) полагают, что δ-лизин и лейколизин идентичны.

Для определения силы лейкоцидинов существует ряд методов.

Первый — микроскопический метод Валентайна (Valentine, 1936) с использованием свежих человеческих лейкоцитов, различных разведений фильтрата стафилококковой культуры, которые смешивают с антилейкоцидиновой сывороткой.

Второй — метод «влажной клетки», предложенный Gladstone и Van Heyningen (1957), с использованием лейкоцитов от морских свинок и кроликов из брюшной полости этих животных, серийных разведений фильтрата стафилококковой культуры в желатиново-солевом растворе (0,5% раствора желатины в физиологическом растворе хлористого натрия; pH 7,6). Препараты исследуют с помощью фазовоконтрастного микроскопа. Титр лейкоцидина определяется конечным разведением сыворотки, нейтрализующей опытную дозу лейкоцидина.

Третий — метод Иогановского (Johanovsky, 1957) заключается в сравнении числа убитых стафилококковым токсином человеческих лейкоцитов по сравнению с контролем.

Четвертый — метод Svejcar и Vančurik (1959) заключается в сравнении действия различных разведений центрифугата стафилококковой культуры на гранулоциты крови человека. З. И. Лебедева (1962) за минимальную лейкоцидиновую дозу принимала то разведение, при котором гранулоцитов оставалось меньше половины по сравнению с контролем.

ПАТОГЕНЕЗ И КЛАССИФИКАЦИЯ СТАФИЛОКОККОВЫХ ИНФЕКЦИЙ

Рядом исследователей для классификации стафилококковых инфекций использовались различные критерии: патоморфологические (О. И. Базан, 1957), клинические (А. П. Либов, 1958; Smith, 1958). Была предложена (А. М. Харитонова, 1964) более детальная классификация, согласно которой стафилококковые инфекции можно разделить на стафилококковые поражения желудочно-кишечного тракта, стафилококковые поражения дыхательных путей, стафилококковую инфекцию со скарлатиноподобным симптомокомплексом, стафилококковый сепсис, стафилококковые поражения кожи и другие заболевания стафилококковой этиологии (маститы, остеомиелиты и др.).

Патогенез стафилококковых инфекций достаточно полно описан А. М. Харитоновой[1]. Вопросы патогенеза стафилококковых инфекций отражены также в руководстве по микробиологии, клинике и эпидемиологии инфекционных болезней (т. VI) в статьях проф. А. А. Синицкого «Стафилококковый сепсис» и проф. А. И. Столмаковой «Стафилококковые токсикоинфекции».

Однако респираторные инфекции раннего детского возраста имеют некоторые особенности, на которых следует остановиться. Стафилококковая пневмония в раннем детском возрасте в ½ или в $^1/_3$ случаев связывается с

[1] Руководство по патологической анатомии. Т. IX. Патологическая анатомия инфекционных болезней. М., 1964.

такими проявлениями первичной стафилококковой инфекции, как воспаление среднего уха, незначительные подкожные абсцессы, омфалиты и особенно пиодермиты.

По мнению многих отечественных и зарубежных исследователей, пиодермит часто предшествует пневмонии. Стафилококковая пневмония очень часто осложняется эмпиемой или пиопневмотораксом. Патогенез стафилококковых поражений кожного покрова достаточно полно изложен в настоящем томе в статье проф. Л. Н. Машкиллейсона (см. стр. 261).

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Важным для установления диагноза является применение надежных методов микробиологической диагностики и идентификации патогенных стафилококков.

Рекомендуется такой порядок исследования:

1. Взятие материала (крови, гноя, экссудата и др.).

2. Посев на чашке Петри с молочно-солевым агаром, который состоит из обычного мясо-пептонного агара (pH 7,2—7,4) + 7,5 % поваренной соли. Среду после стерилизации в автоклаве сохраняют в рефрижераторе при температуре от +6° до +10°. Перед применением агар растапливают и в среду добавляют 10% обезжиренного молока. Обезжиренное молоко для этого готовят обычным образом, разливают в пробирки и стерилизуют при 100° в течение 3 дней по 30 минут.

3. Пересев колоний стафилококка на скошенный мясо-пептонный агар (pH 7,2—7,4) для выделения чистой культуры. Вместе с тем колонии высевают на агар с 5% кроличьей крови. Через 18—24 часа из выросших колоний изготовляют мазки, окрашивают их по Граму и микроскопируют.

4. Проверка чистой культуры стафилококка на свертывание цитратной плазмы крови кролика (реакция плазмокоагуляции).

Берут кровь из сердца кролика с помощью шприца и содержимое шприца помещают в 5% раствор лимоннокислого натрия (на 1—2 мл лимоннокислого натрия добавляют 8 — 10 мл крови). Отсасывают прозрачную плазму и разводят ее в пробирке из расчета 1 мл плазмы на 4 мл физиологического раствора. Разведенную плазму разливают по 0,5 мл в стерильные бактериологические пробирки, в каждую пробирку вносят одну петлю стафилококковой культуры и помещают пробирки в термостат при 37° на 3 часа. Если за указанное время коагуляции не произошло, то пробирки оставляют при комнатной температуре на 18 часов. Отмечают свертывание плазмы через 1, 2, 3 и 18 часов. Если через 18 часов свертывания плазмы не произошло, констатируют, что данная культура стафилококка не свертывает плазму.

В настоящее время можно считать установленным, что способность свертывать цитратную плазму крови кролика является одним из наиболее важных и постоянных критериев отличия патогенных стафилококков от непатогенных. Для реакции плазмокоагуляции может использоваться плазма крови различных животных (за исключением плазмы крови барана, коровы, морской свинки, курицы, белой мыши). Плазму крови человека следует применять только в свежем состоянии. В качестве предварительной можно использовать реакцию на стекле. В основу этой реакции положена способность коагулазоположительных штаммов стафилококков склеиваться плазмой в отличие от коагулазоотрицательных штаммов, которые этим свойством не обладают (Cadness-Graves, 1943).

Следует отметить, что энтерококки, морфологически сходные со стафилококками, часто выделяемые при установлении этиологии пищевых отравлений — Streptococcus faecalis и Streptococcus liquefaciens, дают ложную

положительную реакцию плазмокоагуляции с цитратной плазмой (Evans, Buettner, Niven, 1952).

5. Исследование стафилококковой культуры на наличие α-токсина.

Чистой культурой стафилококка засевают пробирку с питательной средой (казеиновый бульон, бульон Мартена). После засева среду помещают в эксикатор, в который 2 раза в день добавляют углекислоту из расчета содержания в атмосфере выращивания 20% углекислоты. Выращивание происходит при 37°. На 5-й день роста культуру центрифугируют и исследуют на присутствие стафилококкового α-токсина. Для этого приготовляют разведение центрифугата или декантата культуры 1 : 5; 1 : 10, 1 : 20, 1 : 40, 1 : 80, 1 : 160, 1 : 320, 1 : 640 в 1 мл, добавляют в каждую пробирку по одной капле эритроцитов кролика, трижды отмытых физиологическим раствором и разведенных 1 : 2. Пробирки помещают в термостат при 37° на 1 час. После этого пробирки вынимают из термостата, выдерживают при комнатной температуре 1 час и учитывают результат. Наибольшее разведение, в котором произошел гемолиз не менее чем на ++ или +++, принимают за титр α-токсина.

Существует и другой, более быстрый метод определения токсигенности стафилококковой культуры [1], позволяющий определять токсиногенность культуры в значительно более короткий срок.

6. Проверка выделенной стафилококковой культуры на устойчивость к антибиотикам. Проверку осуществляют с помощью стандартных бумажных дисков; для более детального исследования используют метод разведений.

7. Проверка выделенной стафилококковой культуры на дермонекротическую реакцию. Приготовляют взвеси суточной культуры в физиологическом растворе (4; 2 и 1 млрд. стафилококков в 1 мл). Каждое разведение культуры в объеме 0,1 мл вводят внутрикожно кролику в выстриженную или депилированную накануне кожу. Таким образом, кролику вводят внутрикожно 100 млн., 200 млн. и 400 млн. стафилококков. Учет дермонекротической реакции производят ежедневно, окончательный учет — на 4-е сутки.

Идентификация патогенных стафилококков с помощью типовых стафилококковых бактериофагов

Метод фаготипирования выделяемых патогенных стафилококков с помощью стафилококковых бактериофагов имеет большое значение в изучении эпидемиологии стафилококковых заболеваний. Этот метод дает возможность установить в ряде случаев источник возникновения стафилококковой инфекции и определить пути ее распространения.

Дело в том, что наличие патогенного стафилококка у больных или у персонала лечебных учреждений и родильных домов не позволяет установить пути передачи стафилококка, и можно установить лишь его патогенность или апатогенность. Именно для этих целей в настоящее время используют метод фаготипирования стафилококков.

Для фаготипирования стафилококков пользуются основным набором типовых стафилококковых бактериофагов, который, по рекомендации Международного подкомитета по фаготипированию стафилококков, состоит из 22 фагов, разделенных по литическому сродству на четыре группы.

К первой группе принадлежат фаги: 29, 52, 52А, 79, 80.

Ко второй группе — фаги: 3А, 3В, 3С, 55, 71.

К третьей группе — фаги: 6, 7, 42Е, 47, 53, 54, 73, 75, 77.

К четвертой группе — фаги: 42Д и вне групп — фаги 187 и 81.

Размножение каждого фага осуществляется на соответствующем ему типовом штамме стафилококка (за исключением фагов 52 и 79, которые размножаются на одном и том же штамме).

[1] Г. В. Выгодчиков. Стафилококковые инфекции. М., 1963, стр. 81.

Методика испытаний культуры сводится к следующему: испытуемую культуру стафилококка, выросшую на 0,2% глюкозном бульоне за 8—10 часов, засевают на чашку с агаром, содержащим 0,2% глюкозы. Через 15—20 минут на чашку, разделенную на квадраты, наносят по одной петле соответствующего тест-разведения бактериофагов. Поверхность чашки может быть разделена на 25 квадратов. Когда капли фага впитываются в среду, чашку помещают на 6—8 часов при 37° и оставляют при комнатной температуре на 12 часов.

В настоящее время, особенно в связи со значительным распространением стафилококковых заболеваний в родильных домах и других лечебных учреждениях, явилось насущно необходимым обнаруживать источники инфекции и пути передачи патогенных стафилококков от одного человека к другому. Фаготипируются только патогенные стафилококки.

Была показана полезность этого метода при изучении источника инфекции *при пищевых отравлениях стафилококковой этиологии.*

Для выделения и идентификации стафилококков, служащих причиной пищевых отравлений, применяют те же методы, что и для изолирования стафилококка и его идентификации вообще.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Анализ современного состояния вопроса о стафилококковой инфекции указывает на ее широкое распространение как в зарубежных странах, так и в Советском Союзе. Широкое распространение заболеваний стафилококковой этиологии, возникающих и в быту, и в различных больничных учреждениях, зависит от ряда факторов. Главнейшими из них являются:

1) широкое распространение патогенных стафилококков и носительство их среди персонала и больных, находящихся в различных больничных учреждениях, главным образом родовспомогательных, хирургических отделениях больниц при гнойной раневой инфекции, в дерматологических отделениях при кожных заболеваниях;

2) значительная устойчивость патогенных стафилококков к воздействию внешней среды; стафилококки хорошо переносят высыхание и, оставаясь долгое время жизнеспособными в пыли, являются причиной пылевой инфекции (Miles, Williams a. oth., 1944);

3) способность патогенных стафилококков быстро адаптироваться к действию широко применяемых антибиотиков и химиотерапевтических средств; многие исследователи полагают, что широкое распространение стафилококковой инфекции и возникновение особо тяжелых ее проявлений находятся в тесной связи с развитием резистентности у патогенных стафилококков к действию антибиотиков.

Результаты многолетних наблюдений над микробиологией и иммунологией ряда инфекционных заболеваний с несомненностью указывают на существенное изменение этиологической структуры возбудителей некоторых заболеваний, например при острой пневмонии. По данным Л. К. Викторова и М. С. Вовси (1929—1936), пневмококки при острой лобарной пневмонии обнаруживались в 96% случаев. В связи с введением в широкую практику для лечения пневмонии сульфаниламидов, а затем антибиотиков началось снижение выделяемости пневмококков. В настоящее время пневмококки выделяются при пневмониях в 7—14%.

В этиологической структуре пневмоний резко увеличился удельный вес патогенных стафилококков от 0,4% в допенициллиновую эру до 18% в 1964 г. Таким образом, относительное число случаев острой пневмонии,

вызванной стафилококком за указанный период, возросло в 45 раз. Значительно возросла роль микроорганизмов, считающихся условно патогенными (кишечная палочка, протей, энтерококки, синегнойная палочка). Эти микроорганизмы весьма мало чувствительны к тем антибиотикам, которые широко применялись при лечении пневмонии, например к пенициллину.

Возникли изменения в этиологической структуре сепсиса среди детей раннего возраста, при которой доминировавший как возбудитель сепсиса стрептококк уступил в последнее время свое место патогенному стафилококку, малочувствительному к пенициллину и стрептомицину (А. Ф. Тур, 1958).

А. М. Долгопольская, изучая этиологию заболеваний, возникавших среди родильниц и новорожденных в течение 5 лет (1948—1953), обнаружила, что удельный вес патогенных стафилококков, резистентных к применяемым антибиотикам, резко возрос. Частота высеваемости стафилококков из крови при послеродовой и послеабортной инфекции в допенициллиновую эру достигала 24,5% и повысилась до 64,5%, тогда как частота высеваемости стрептококков за указанный период снизилась с 67,9 до 19,3%. Было установлено также, что стрептококк как возбудитель заболеваний новорожденных во всех их многообразных клинических проявлениях от пиодермии до сепсиса уступил место стафилококку.

Стафилококковые заболевания кожи у новорожденных, по мнению большинства педиатров, таят в себе угрозу возникновения стафилококковой пневмонии.

Важным для установления диагноза является применение надежных методов микробиологической диагностики и идентификации патогенных стафилококков. В настоящее время можно считать установленным, что способность свертывать цитратную плазму крови кролика является одним из наиболее важных и постоянных критериев отличия патогенных стафилококков от непатогенных.

Введение методов нейтрализации антитоксином для обнаружения α-токсина in vitro показало, что 93—96% коагулазопозитивных штаммов способно продуцировать α-токсин (Elek, 1959).

При испытании реакции плазмокоагуляции 867 штаммов, выделенных при гнойных заболеваниях, плазмокоагулирующих оказалось 846 (97,6%). Во второй группе опытов, охватывающих период 1949—1951 гг., из 768 штаммов патогенных стафилококков 96,7% коагулировали плазму (Г. В. Выгодчиков). В третьей группе опытов, проведенных в 1960—1961 гг., из 832 штаммов патогенных стафилококков коагулазоположительными оказались 95,2% (А. К. Акатов).

Наиболее важными критериями для установления патогенности стафилококка являются положительная реакция токсинообразования и плазмокоагуляция, а также принадлежность к тому или другому фаготипу, так как только патогенные штаммы лизируются специфическими стафилококковыми фагами.

Особое значение приобретает метод фаготипирования выделяемых патогенных стафилококков в эпидемиологии стафилококковой инфекции. Он дает возможность в ряде случаев установить источник возникновения стафилококковой инфекции и определить пути ее распространения. Для фаготипирования стафилококков мы пользуемся основным набором типовых стафилококковых фагов, который, по рекомендации Международного подкомитета по фаготипированию стафилококков, состоит из 22 фагов. Благодаря применению комплексного метода диагностики и метода фаготипирования в родильных домах и в больничных учреждениях для детей раннего возраста

были установлены источники инфекции и пути ее передачи, а также значение носительства патогенных стафилококков (Johnson, Rountree, 1960).

Многочисленными наблюдениями, проведенными в различных странах, было установлено, что большинство заболеваний стафилококковой этиологии в родильных домах возникает в результате заражения антибиотикоустойчивыми патогенными стафилококками от носителей. По данным, приведенным в литературе, такими носителями могут являться 40—70% персонала, также обслуживающий персонал и больные, страдающие кожными проявлениями стафилококковой инфекции, которая не всегда диагностируется. Возможно, что имеет значение не только прямое заражение, но и создание мощного резервуара патогенных стафилококков вследствие носового носительства (А. Д. Островский, 1960; Nestoresco, 1960).

Было установлено, что наличие носительства патогенных стафилококков, распространяющихся главным образом через носовое носительство, является причиной лишь временной эффективности общих санитарно-гигиенических мероприятий (Gillespie, Alder, 1957; Б. В. Воскресенский и др., 1961).

ОБЩАЯ И СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Широкое распространение патогенных стафилококков, значительная резистентность их к воздействию внешней среды, способность сравнительно быстро адаптироваться к широко применяемым лекарственным веществам, главным образом к антибиотикам, являются причинами многочисленных заболеваний стафилококковой этиологии, возникающих в различных больничных учреждениях. В ряде стран стафилококковые инфекции получили широкое распространение и служат предметом пристального внимания научных и практических работников разнообразных отраслей медицины.

В настоящее время можно считать доказанными несколько положений.

1. Источниками стафилококковой инфекции в лечебных учреждениях являются: а) носители патогенных стафилококков среди персонала указанных учреждений; б) персонал, страдающий заболеваниями кожи стафилококковой этиологии; в) больные, поступившие в лечебное учреждение с заболеваниями стафилококковой этиологии (фурункулез, пневмонии и др.).

2. Главным местом нахождения патогенных стафилококков у носителей, а следовательно, и главным источником распространения стафилококков является слизистая носа.

Исследования Miles (1944), Williams (1946) и др. показали значение упорного носительства стафилококков в носу для распространения стафилококков в окружении. Понятно, что упорное носительство стафилококков является более опасным, чем транзиторное носительство.

3. По данным, приведенным в литературе, носительство патогенных, устойчивых к антибиотикам стафилококков среди персонала родильных домов составляло от 50 до 70%. Б. В. Воскресенский и З. И. Лебедева при обследовании, произведенном в 1958 г. в московских лечебных учреждениях, обнаружили носительство патогенного стафилококка среди персонала у 37,5%.

В настоящее время важнейшим вопросом является учащение пневмоний стафилококковой этиологии, зависящее от распространения стафилококковых инфекций за последние годы (Smith, 1958; Ю. Ф. Домбровская, 1959, и др.).

В связи с тем, что широкое распространение стафилококковых инфекций представляет серьезную угрозу и наиболее часто стафилококковые заболева-

ния имеют место в родовспомогательных учреждениях (маститы, сепсис, пневмонии, токсические энтериты, пиодермии и другие заболевания у новорожденных), возникает проблема общей и специфической профилактики.

Общая профилактика должна заключаться:

1) в строгом проведении санитарно-гигиенических мероприятий;

2) в отстранении сотрудников родовспомогательного учреждения, больных фурункулезом и другими острыми стафилококковыми заболеваниями, от контакта с родильницами и новорожденными;

3) в изоляции больных, страдающих стафилококковыми заболеваниями, особенно дыхательного тракта и кожи;

4) в систематическом обследовании персонала на носительство патогенных стафилококков и борьбе с этим носительством;

5) в организации лабораторной службы для определения резистентности стафилококков к антибиотикам и фаготипирования выделенных штаммов.

Весьма важной проблемой является определение роли персонала и матери как источников заражения новорожденных. При этом необходимо учитывать следующие особенности стафилококковой инфекции новорожденных:

1) стафилококки являются обычно первыми патогенными микробами, с которыми встречаются новорожденные;

2) новорожденные высокочувствительны к стафилококковым инфекциям;

3) ребенок может быть инфицирован стафилококками от матери, обслуживающего персонала и из окружающей его обстановки воздушно-капельным или пылевым путем.

Отсюда следует, что новорожденный в соответствующей ситуации является практически не защищенным против стафилококковой инфекции. Активная иммунизация новорожденного не достигает цели, так как не создает активного иммунитета.

Что касается специфической профилактики стафилококковых инфекций в родильных домах, то наиболее перспективным является метод активной иммунизации беременных стафилококковым анатоксином. Смысл этого мероприятия заключается в создании достаточно напряженного активного иммунитета у матери и, следовательно, пассивного иммунитета у новорожденного. Как известно, пассивный иммунитет гомологичного типа передается от матери к ребенку через плаценту.

По данным Barr, Glenny, Randoll (1949—1950), гомологичные антитоксины, полученные ребенком от матери через плаценту, элиминируются относительно медленно, что обусловливает полную возможность создания резистентности у ребенка к стафилококковой инфекции в течение времени, наиболее опасного в смысле экспозиции инфекции.

Таким образом, активный иммунитет к стафилококковой инфекции у матери, возникающий в результате иммунизации стафилококковым анатоксином и сопровождающийся значительным накоплением в крови антитоксина (в среднем 4,7—5,7 АЕ в 1 мл крови), обеспечивает у новорожденного такой же уровень антитоксина в крови и резистентность к стафилококковым инфекциям — пиодермитам, пневмониям и т. п.

Использование метода активной иммунизации стафилококковым анатоксином, которое имело в виду необходимость повышения резистентности организма беременных, началось сравнительно недавно (Candiani, 1956; Johanovski et al., 1957).

В Советском Союзе активная иммунизация стафилококковым анатоксином беременных была предпринята в Москве в 1958 г. Б. В. Воскресенским, З. И. Лебедевой и А. И. Дмитриевой, в Ленинграде в 1959 г. С. Г. Хаскиным, А. П. Егоровой и А. М. Долгопольской и в 1959 г. в одном из районов

Московской области А. М. Чельным, В. С. Титовой и С. А. Златкиной. Было показано, что прививки стафилококковым анатоксином во второй половине беременности и непосредственно перед родами безвредны для матерей и новорожденных. Прививки очищенным сорбированным стафилококковым анатоксином в женских консультацияхдали наилучший иммунологический эффект и обеспечили значительное снижение заболеваемости среди матерей и детей (в среднем в 5,3 и в 5,2 раза соответственно).

Таким образом, даны научные обоснования для применения метода специфической профилактики стафилококковых инфекций (особенно в родовспомогательных учреждениях), обеспечивающего повышение специфической резистентности к стафилококкам как у матери, так и у ребенка.

Оценивая эффективность специфических методов лечения стафилококковых заболеваний, к которым относится применение стафилококковых (корпускулярных) вакцин и стафилококковых анатоксина, фильтрата, бактериофага и антифагина, Л. Н. Машкиллейсон (1964) приходит к следующему заключению. Из перечисленных специфических лечебных средств наиболее эффективным является стафилококковый анатоксин, который дает лучшие результаты в отношении рецидивов при фурункулезе (Л. Н. Машкиллейсон, 1946; С. М. Минскер, 1941; С. С. Лурье, 1950, и др.). Хорошие результаты были получены от применения стафилококкового анатоксина при тяжелых формах заболеваний стафилококковой этиологии. Хорошие результаты дало применение стафилококкового анатоксина А2, препарата стафилококкового анатоксина, предложенного Г. В. Выгодчиковым (В. М. Крейнин, 1950; Н. Д. Шеклаков, 1953; К. Е. Орлова, 1955; Л. Н. Машкиллейсон, 1950). Стафилококковый анатоксин является более эффективным профилактическим препаратом, чем антифагин, применение которого дает некоторый эффект при фурункулезе при продолжительности заболевания не более 2—3 месяцев. Оказалось, что при хроническом рецидивирующем фурункулезе и гидрадените у 66% больных с этими формами наступили рецидивы (Л. А. Ишув). Ряд наблюдений также говорит о значительно меньшей профилактической активности стафилококкового антифагина по сравнению со стафилококковым анатоксином (Е. Б. Беньямович, С. М. Минскер, С. С. Лурье, Л. Я. Трофимова, Л. Н. Машкиллейсон, 1945, и др.).

ЛИТЕРАТУРА

Базан О. И. Труды 3-го Всесоюзного съезда патологоанатомов. Харьков, 1961, стр. 341.
Бакланова В. Ф., Звягинцева С. Т., Зубкова В. Л. Педиатрия, 1960, № 3, стр. 13.
Бачварова В. Пневмонии в детском возрасте. Пер. с нем. София, 1962.
Бобев Д., Иванова И. Болезни новорожденного. Пер. с болг. София, 1963, стр. 132.
Воскресенский Б. В., Дмитриева А. И., Лебедева З. И. Ж. микробиол., 1961, № 1, стр. 33.
Выгодчиков Г. В. Микробиология и иммунология стафилококковых заболеваний. М., 1950.
Выгодчиков Г. В. Стафилококковые инфекции. М., 1963.
Игнатович З. А. Врач. дело, 1949, № 7, стр. 625.
Карницкая Н. В. Ж. микробиол., 1962, № 3, стр. 33.
Ковалева В. В. Ж. микробиол., 1959, № 10, стр. 99
Мордвинкин А. Н. Акуш. и гинекол., 1940, № 9, стр. 55.
Оречкина М. Л. Вестн. хир., 1944, т. 64, № 1, стр. 21.
Прозоровский С. В. Ж. микробиол., 1959, № 4, стр. 116.
Речменский С. С. Ж. микробиол., 1944, № 9, стр. 73.
Рожанский В. И. Хирургия, 1940, № 7, стр. 20.
Синюшина М. Н., Горбунова К. П., Исаева Л. А. и Овсянникова В. Н. Ж. микробиол., 1961, № 8, стр. 58.
Туржецкий К. И. Гиг. и сан., 1949, № 6 стр. 34.

Харитонова А. М. В кн.: Патологическая анатомия инфекционных болезней. М., 1964, т. 9, стр. 408.
Чистович Г. Н. Патогенез стафилококковой инфекции (микробиологические, общепатологические и иммунологические аспекты). Л., 1961.
Bernheimer A., Schwartz L. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1961, v. 106, p. 776.
Blair J. Bact. Rev., 1939, v. 3, p. 97.
Blair J., Hallman F. J. Bact., 1936, v. 31, p. 81.
Burnet F. J. Path. Bact., 1929, v. 32, p. 717.
Chapman G., Lieb C., Curcio L. J. Bact., 1937, 33, p. 533.
Cowan S., Shaw C. a. Williams R. E. O. J. Gen. Microbiol., 1954, v. 10, p. 174.
Cruickshank R. J. Path. Bact., 1937, v. 45, p. 295.
Denys J. et Van de Velde H. La Cellule, 1895, v. 11, p. 359.
Dolman C. J. Bact., 1937, v. 33, p. 48.
Elek S. Staphylococcus pyogenes and its relation to disease. London, 1959.
Gillespie W., Alder V. Lancet, 1957, v. 1, p. 632.
Iohanovsky I. Folia biol., 1957, v. 3, p. 101.
Jackson A., Little R. Canad. J. Microbiol., 1958, v. 4, p. 453.
Kumar S., Loken K., Kenyon A. J. Exper. Med., 1962, v. 115, p. 1107.
Miles A., Williams R. a. Clayton-Cooper B. J. Path. a. Bact., 1944, v. 56, p. 513.
Nélis P. Compt. rend. Soc. biol., 1935, T. 118, p. 1384.
Oeding P. Acta path. microbiol. Scandinav., 1952, sup. 93, p. 356.
Ramon G., Richou R., Djourichitch M. Compt. rend. Soc. Biol., 1937, T. 124, p. 200.
Ravenholt R., Ravenholt O. Am. J. Publ. Health, 1958, v. 48, p. 277.
Smith J. M. Staphylococcal infections. Chicago, 1958.
Terplan K. Am. J. Path., 1953, v. 29, p. 595.
Wallmark G. Acta path. microbiol. Scandinav., 1954, v. 34, p. 57.
Williams R., Harper G. J. Path. a. Bact., 1947, v. 59, p. 69.

ГЛАВА VI

СТАФИЛОКОККОВЫЕ ПИОДЕРМИИ

Л. Н. Машкиллейсон и А. Л. Машкиллейсон

Стафилококковые заболевания кожи относятся к наиболее частым в группе пиодермий. Возбудителем кожных страданий является главным образом золотистый стафилококк (Staphylococcus pyogenes aureus), по А. А. Фельдману, Р. Б. Грагеровой и П. И. Поляковой (1940) — в 63%, гораздо реже — белый (Staphylococcus albus).

Стафилококки в гораздо большей степени, чем стрептококки, сапрофитируют на коже человека. Общие сведения о загрязненности кожи здоровых людей микроорганизмами приведены в главе этого тома о стрептококковых пиодермиях. Koch (1908) обнаружил пиогенные стафилококки на коже у 3—5% обследованных им здоровых людей, Е. И. Апасова (1934) — у 56,2%, Т. В. Анкудинова (1959) — у 50,5%.

В патогенезе острой и хронической стафилодермии очень большое значение имеет носительство стафилококков на слизистых оболочках, в первую очередь носа (Б. М. Тумаркин, 1962). В. И. Фельдман (1953), как и мы, считает, что в большинстве случаев пиодермий заболевание бывает обусловлено «собственными» пиококками, он говорит о «пиококконосительстве». Д. М. Рустемова (1963) видит одну из причин распространения стафилококковых заболеваний в значительном проценте носительства среди здоровых людей. Среди обследованного персонала родильного дома было обнаружено 60% носителей патогенного стафилококка. На это же указывали многие авторы.

Müller (1962) считает, что самостерилизующая способность кожи стоит в связи с рядом факторов, в том числе с анатомическим строением эпидермиса, с pH кожи, с ее влажностью, с наличием в эпидермисе некоторых химических веществ и др. По исследованиям Röckl и Müller (1959), в роговом слое кожи содержится около 75% сапрофитирующих в коже микроорганизмов, остальные же 25% находятся между роговым и прозрачным слоями; ниже, т. е. в шиповидном слое эпидермиса, они уже не обнаруживаются.

При стафилодермиях, особенно глубоких, развивается некоторая степень клеточного и гуморального иммунитета, повышается титр агглютининов, преципитинов, стафилолизина, опсонинов (С. Н. Сажина, М. А. Николаевская и Э. М. Каневич, 1935), антитоксина (Г. В. Выгодчиков, М. Л. Оречкина, 1944), фагоцитарного числа.

М. Л. Оречкина (1944) не смогла установить полного параллелизма между антитоксическим титром и клиническим течением заболевания. Б. М. Ту-

маркин (1962) нашел, что у подавляющего большинства больных хронической пиодермией имеется низкая общая иммунологическая реактивность и в то же время сенсибилизация к стафилококкам. Этим сочетанием можно отчасти объяснить тяжелое течение и упорство хронической пиодермии. М. И. Ривлин (1962) наблюдал у больных стафилодермиями некоторое нарастание титров антитоксина, оказывавшееся более интенсивным у больных с высокой общей иммунологической реактивностью; у больных легкими формами стафилодермии отмечалась низкая общая иммунологическая реактивность и титры антитоксина оказывались сниженными. Г. Г. Кондратьев (1948) отметил, что в развитии аллергии к пиококкам большое значение имеют первичная реактивность организма животных и свойства отдельных штаммов стафилококков. И. М. Сновский (1953) обнаружил наиболее патогенные штаммы при очень глубоких и хронических формах стафилодермий; штаммы, выделенные из очагов поверхностных стафилодермий, обладали меньшей патогенностью; еще меньшей патогенностью обладали штаммы стафилококков, выделенные с кожи здоровых людей.

У лиц, перенесших ту или иную клиническую форму стафилодермии, иммунитета не остается. В то же время очень часто наблюдающаяся при стафилодермиях положительная реакция связывания комплемента (даже у болевших в прошлом) указывает на образование соответствующих антител (Г. М. Боевская и Ю. К. Гуревич, 1940). Вместе с рядом зарубежных исследователей Г. В. Выгодчиков (1936, 1963) считает, что в патогенезе стафилококковых заболеваний ведущее значение имеет токсический фактор, а в иммунитете при стафилококкциях — антитоксический фактор. Но наряду с этим у больных стафилодермиями, особенно глубокими и хроническими, часто констатируется состояние гиперергии к стафилококкам и продуктам их жизнедеятельности, что доказывается повседневными наблюдениями над реактивностью больных. Среди многочисленных авторов, исследовавших реактивность кожи больных стафилодермиями путем применения внутрикожных проб со специфическими антигенами, можно назвать Р. С. Брауде и М. М. Зархи (1927), которые применяли стафилококковую вакцину, и С. М. Минскера (1941), применявшего стафилококковый анатоксин, и др.

В большинстве случаев у болеющих и недавно болевших глубокими формами пиодермии, а также у многих больных хроническими формами поверхностной пиодермии (сикоз и др.) имеется состояние повышенной чувствительности к стафилококкам. Этим можно объяснить частые рецидивы у ряда больных фурункулезом и гидраденитами и хроническое течение в некоторых случаях глубокой пиодермии. У больных глубокими формами пиодермии и у части больных хроническими поверхностными ее формами обычно бывают резко выражены кожные аллергические реакции на специфические аллергены (стафилококковая вакцина, фильтрат, антифагин, анатоксин и др.).

На наличие гиперергии у больных глубокими формами стафилодермии, в частности фурункулезом, гидраденитом и др., указывают не так редко встречающиеся у таких больных вторичные аллергические сыпи разного морфологического характера, которые мы называем пиоаллергидами (Л. Н. Машкиллейсон и Д. А. Трутнев, 1938; Н. Н. Яснитский, 1948 , и др.). Возникновение пиоаллергидов обычно связано с обострением основных очагов стафилодермии; механизм их возникновения скорее всего рефлекторный. Посевы крови при этом остаются стерильными, в высыпаниях пиоаллергидов обычно пиококки не обнаруживаются; имеются лишь отдельные сообщения о выделении из пустул вторичной сыпи стафилококков (С. И. Довженский, 1956).

У больных хроническими формами глубокой пиодермии гиперергия иногда бывает настолько резкой, что у них на месте внутрикожной инъекции небольшой дозы стафилококковой вакцины или какого-либо другого специфического, а в некоторых случаях и неспецифического аллергена возникает феномен Кебнера (Köbner) — изоморфная реакция раздражения, иначе говоря возникает очаг поражения, клинически и гистологически совершенно аналогичный существующим (Л. Н. Машкиллейсон, 1946б; Д. А. Трутнев, 1956). Особенно рельефно этот феномен выражен в случаях глубокой хронической гангренозной пиодермии.

В случаях эндогенного происхождения стафилодермий (реже стрептодермий) — возникновения так называемых пиемидов или пиемических дерматозов— у больных определяется состояние анергии, что в значительной степени усугубляет прогноз. У таких больных кожные реакции со специфическими аллергенами остаются отрицательными, что свидетельствует об отсутствии сколько-нибудь выраженного сопротивления инфекции.

ПАТОГЕНЕЗ

Входными воротами для стафилококков в коже являются преимущественно сально-волосяные фолликулы и выводные протоки апокриновых потовых желез. Только в незначительном количестве случаев стафилококковое поражение кожи начинается в межфолликулярных пространствах, не считая выводных протоков апокриновых желез. Факультативная патогенность стафилококков позволяет предполагать, что в подавляющем большинстве случаев стафилодермии возникают не в результате заражения стафилококками извне, а вследствие того, что сапрофитировавшие до этого на коже данного человека стафилококки под влиянием тех или других предрасполагающих причин, понижающих сопротивление организма, в частности кожи, превращаются в патогенные. В таких случаях можно говорить об аутоинфекции.

Вместе с тем несомненно существуют случаи заражения стафилококками. Это в первую очередь относится к пузырчатке новорожденных, реже — к фурункулам. Г. Н. Чистович и М. И. Ривлин (1962) считают, что у многих больных стафилодермиями процесс начинается вследствие экзогенного заражения. Такое заключение Г. Н. Чистович (1963) делает на основании фаготипизации культур стафилококков, выделенных из гнойных поражений и верхних дыхательных путей. Г. Н. Чистович говорит о «злостном» носительстве патогенных стафилококков. Такие носители «наряду с лицами, страдающими нагноительными процессами, являются серьезнейшими источниками обсеменения патогенными стафилококками своего окружения». При этом в первую очередь страдают новорожденные.

Начавшись в области фолликула, воспалительный процесс концентрируется только здесь или же, при отсутствии достаточного сопротивления, распространяется дальше вширь и вглубь, захватывая иногда значительные участки кожи. Так бывает при глубокой хронической стафилодермии, не говоря уже о гангренозной пиодермии. В подавляющем же большинстве случаев воспалительный процесс, вызванный стафилококками, ограничивается фолликулярными и перифолликулярными пространствами. При некоторых стафилодермиях, например при карбункулах, в процесс вовлекается ряд соседних фолликулов.

Наиболее целесообразной представляется классификация стафилодермий по глубине поражения. В то же время надо отметить, что нередко у больных одновременно бывают поверхностные и глубокие стафилококковые высыпания, например фурункулы и фолликулиты. Деление стафилодермий на

ниям, наиболее эффективны из этих препаратов стафилококковый анатоксин и стафилококковая аутовакцина (дозировку см. в разделе лечения фурункулеза).

Пузырчатка новорожденных (pemphigus neonatorum)

Синонимы: эпидемическая пузырчатка новорожденных; пемфигоид [pemphigoid (И. Ядассон)].

Это заболевание можно рассматривать как тяжело протекающее и иногда заканчивающееся гибелью больного распространенное буллезное импетиго у детей первых дней и недель жизни. Встречается иногда в виде эндемии в родильных домах. В нашей стране в последние десятилетия такие эндемии представляют редкость.

В отношении этиологии пузырчатки новорожденных мнения расходятся. Г. И. Мещерский (1931), П. С. Григорьев (1944), В. А. Рахманов (1961) и некоторые другие считают возбудителями этого вида пиодермии стрептококков, а И. Ядассон (1934), М. Есснер (1934), Hiemcke (1934), С. Я. Голосовкер (1960), С. Т. Павлов (1960) и некоторые другие авторы — стафилококков. Л. И. Гокинаева в 282 посевах из 294 получила чистую культуру стафилококков, причем больные дети реагировали положительно на токсин стафилококков, выделенных из пузырей.

По-видимому, возбудителями этого страдания могут быть как стафилококки, так и стрептококки. В том и в другом случае отличающиеся высокой патогенностью возбудители пузырчатки новорожденных, попав на кожу новорожденного, не встречают там какого-либо серьезного сопротивления и уже на 2—3-й неделе жизни ребенка может возникнуть заболевание.

Гистологически пузыри обычно однокамерные и располагаются чаще внутриэпидермально, реже под эпидермисом (Л. И. Гокинаева, 1956).

На коже туловища, конечностей, шеи, головы, в кожных складках возникает большое количество напряженных или дряблых пузырей разной величины — от горошины и меньше до лесного ореха и больше. Пузыри бывают окружены слабо выраженным воспалительным ободком. На ладонях и подошвах высыпания обычно отсутствуют. Через 1—3 дня серозное содержимое пузырей мутнеет, становясь серозно-гнойным. Новые пузыри продолжают появляться в течение 5—10 дней. Пузыри обычно вскоре вскрываются, и на их месте открывают эрозивные поверхности красного цвета, имеющие тенденцию к эпителизации. В то же время иногда эрозивные поверхности сливаются, образуя обширные плохо эпителизирующиеся участки. Иногда пузыри, не вскрываясь, ссыхаются в корочки, под которыми происходит эпителизация. В некоторых случаях пузыри возникают и на слизистой оболочке глаз, а также полости рта, носа.

Все течение болезни занимает около 2—3 недель, в тяжелых случаях до 4—6 недель, в настоящее время при современных методах лечения заболевание почти всегда заканчивается выздоровлением.

У 20% больных отмечается повышение температуры (выше 38°), которое держится несколько дней (С. Я. Голосовкер, 1960), иногда лихорадочное состояние предшествует сыпи (Я. Е. Атлас, 1961). В некоторых случаях заболевание сопровождается желудочно-кишечными расстройствами, дети становятся крайне неспокойными, плохо берут грудь. По С. Я. Голосовкеру (1960), у 25% больных отмечаются инфильтрат и корочки в области пупочной ранки, у 15% — конъюнктивиты и отиты, у 8% — пневмонии.

Близко к пузырчатке новорожденных стоит эксфолиативный дерматит новорожденных, описанный Ritter von Rittershain (1868—1878), или болезнь Риттера фон Риттерсхайна.

Заболевание чаще возникает на 2-й неделе жизни, но иногда и на 3—5-й неделе. Zarfl (1912) считает инкубационный период при этом заболевании равным 36 часам, Dickey (1926) — 2 дням.

Процесс обычно также начинается с пузырей, но они очень быстро увеличиваются, сливаются и лопаются, обнажая кроваво-красные эрозии с отслаивающимися по краям пластами рогового слоя. Характерно молниеносное распространение процесса. Иногда за одну ночь поражается бо́льшая часть кожного покрова, причем роговой слой отходит и на участках, на которых до этого пузырей не было. Симптом Никольского резко положительный. Ребенок имеет вид обожженного, видны лишь островки нормальной кожи. На ладонях и подошвах отходит роговой слой, отпадают ногти. У рта, глаз и в сгибах возникают легко кровоточащие трещины. В тяжелых случаях все время появляются новые пузыри, возникает рвота, понос, внезапно сильно повышается температура; ребенок иногда погибает. В случаях благоприятного течения процесса уже через 4—5 дней после начала заболевания начинается эпителизация эрозивных поверхностей, причем длительность всего заболевания составляет 7—10 дней или несколько больше.

Tachau (1934) говорит о четырех разновидностях болезни Риттера фон Риттерсхайна: 1) процесс начинается с эритематозной стадии (без высыпания пузырей), сменяющейся эксфолиацией; 2) эксфолиативный дерматит развивается из типичной картины пузырчатки новорожденных; 3) подострое течение болезни; 4) рудиментарные формы.

На возможность перехода пузырчатки новорожденных в эксфолиативный дерматит указывали многие авторы, в том числе Г. И. Мещерский (1926), А. А. Боголепов (1931), Tachau (1934), В. И. Фельдман (1939) и др.

Л. И. Гокинаева (1956) различает три степени пузырчатки новорожденных по тяжести течения: легкую — соответствующую пемфигоиду Ядассона, среднюю — типичную пузырчатку новорожденных и тяжелую — септикопиемию, при которой на коже развивается картина эксфолиативного дерматита. Л. И. Гокинаева в 4 случаях наблюдала переход типичной пузырчатки новорожденных в эксфолиативный дерматит.

Диагностика обычно затруднений не представляет. Пузыри при сифилитической пузырчатке (при раннем врожденном сифилисе) возникают на инфильтрированном основании и локализуются исключительно на ладонях и подошвах; обычно имеются и другие признаки болезни; кроме того, в содержимом пузырей можно обнаружить бледные трепонемы. Серологические реакции положительны.

Своевременное применение антибиотиков (пенициллин и др.), сульфаниламидных препаратов обычно ведет к выздоровлению. В прежнее время смертность во время некоторых эпидемий составляла 30—50%. Местное лечение такое же, как при буллезном импетиго. Большое значение имеет правильное кормление ребенка.

Источниками заражения являются дети, уже заболевшие пузырчаткой новорожденных, больничный персонал, матери, страдающие первичным или вторичным импетиго, загрязненное белье, ванночки и т. п.

В целях профилактики в родильных домах необходимо строгое соблюдение санитарно-гигиенического режима. Лица обслуживающего персонала, имеющие хотя бы незначительные явления какого-либо пиодермического процесса, не должны допускаться к работе в родильных отделениях. Если заболевание начинается в родильном доме, следует изолировать ребенка и мать и не выписывать их до выздоровления. Особое внимание нужно обращать на «больничного стафилококка», учитывая при этом, что часто патогенные стафилококки имеются у обслуживающего персонала в зеве и носо-

глотке (С. Я. Голосовкер, 1960; Г. Н. Чистович, 1962, 1963, и др.). Отсюда, между прочим, вытекает предложение менять обслуживающему персоналу марлевые маски каждые 2—3 часа, регулярно проверять персонал на носительство стафилококков (на коже и слизистых оболочках и т. п.). Clarke, McGeoch, Sippe (1956) сообщили об успешном опыте профилактики пиодермии новорожденных путем смазываний полости носа у обслуживающего персонала 1% террамициновой мазью.

ГЛУБОКИЕ СТАФИЛОДЕРМИИ

Фурункул и фурункулез (furunculus, furunculosis)

Синонимы: чирей, чирьеватость.

Фурункул представляет собой ограниченное острое гнойное воспаление с частичным центральным некрозом, разыгрывающееся в волосяном фолликуле, его стенках, сальной железе и окружающей их ткани. Возникновению фурункула предшествует фолликулит и перифолликулит, которые, как и фурункул, чаще вызываются золотистым стафилококком.

Естественно, что фурункулы могут образовываться только на участках кожи, покрытых волосами. Они никогда не возникают на ладонях и подошвах.

Предрасполагают к развитию фурункулеза хронические заболевания внутренних органов, в первую очередь желудочно-кишечного тракта, нарушения обмена веществ и деятельности желез внутренней секреции, прежде всего диабет, заболевание нервной системы и др. Из внешних влияний следует отметить роль охлаждения (А. И. Игумнов, 1958, и др.) и перегревания, систематической травматизации и мацерации кожи, повышенной потливости. Нередко отмечается летне-осенний подъем пиодермических заболеваний, особенно в жаркое время (Н. Ф. Родякин, 1947, и др.). Иногда фурункулезом осложняются дерматозы, сопровождающиеся зудом, в первую очередь чесотка. Фурункулы часто возникают в результате неблагоприятных условий работы (см. в разделе профилактики пиодермии).

Гистологически фурункул характеризуется наличием в области волосяного фолликула, начиная с его устья до луковицы волоса, включая сальную железу и окружающую ткань, резко выраженных воспалительных явлений, причем центральная часть воспалительного очага подвергается некрозу и нагноению. Некротические изменения возникают в тех границах, где прекращается кровообращение вследствие тромбоза кровеносных сосудов; на границе с некрозом образуется некоторое количество гноя, который продвигается к поверхности по ходу волосяного влагалища, образуя видимое макроскопически центральное конусовидное возвышение (Л. Г. Фишман, 1957). Вокруг центрального некроза и нагноения отмечается скопление фибробластов и лейкоцитов, а еще более кнаружи — зона гиперемии с явлениями коллатерального отека.

Клинически вначале образуется нерезко ограниченная краснота и припухлость, всегда болезненная, особенно при дотрагивании, надавливании, трении (соприкосновение с одеждой и т. п.). При пальпации обнаруживается больший или меньший инфильтрат, причем температура пораженной кожи значительно повышена. Через несколько дней в центральной части фурункула образуется некротический стержень с расплавленным гнойничком на верхушке. После вскрытия пустулки (самопроизвольного или искусственного) стержень отходит постепенно или сразу (обычно на 6—9-й день после начала заболевания), а образовавшийся в результате этого воронкообразный

дефект ткани быстро выполняется грануляциями и язвочка обычно быстро рубцуется. Лишь в случаях крупных фурункулов процесс рубцевания несколько затягивается. Течение отдельного фурункула занимает от 6 до 14 дней, редко — до 20 и больше дней.

Чаще всего фурункулы возникают на лице, а также на местах трения и давления — на задней поверхности шеи, в области поясницы и ягодиц. Обычно фурункулы протекают без выраженных общих явлений, но иногда, при локализации крупных фурункулов в области головы, лица, шеи и особенно в случаях, когда даже небольшой фурункул подвергается травматизации или же выдавливанию, развиваются общие явления разной тяжести — озноб, повышение температуры (иногда до 40° и выше), плохое самочувствие, сильная головная боль и др. При этом часто развивается регионарный лимфаденит и лимфангоит. Особенно большую опасность представляют фурункулы, возникающие на лице вблизи от передней лицевой вены, сообщающейся с кавернозным синусом, чем создается возможность развития менингита. Кроме того, при локализации фурункулов на лице, голове и шее создается опасность возникновения септического процесса. Опасность выдавливания фурункулов становится понятной, если вспомнить, что при фурункулах в некротизированных участках и вокруг них имеются тромбированные мелкие артерии и вены, причем ко времени полной секвестрации стержня тромбы организуются и закрываются просветы сосудов, при попытке же ускорить удаление отделившегося стержня (при помощи пинцета, выдавливания) происходит отрыв сосудов на границе с некрозом и, если к этому времени еще организация тромба не закончена, такой отрыв поведет к движению оторвавшихся тромбов по току крови. При этом из артерии тромб выталкивается в рану, что имеет следствием выделение нескольких капель крови, но из вены оторвавшийся тромб поступает в общий круг кровообращения. Опасность выдавливания фурункула или другой несвоевременной попытки удаления его стержня заключается, таким образом, в возможности отрыва инфицированного тромба (Л. Г. Фишман, 1957).

Из осложнений фурункулов, кроме упомянутых, следует отметить их абсцедирование — единственный случай, когда показано применение хирургического вмешательства при этом заболевании.

Ввиду того что фурункулы на лице, особенно на верхней губе, а также в области носа и носогубного треугольника, протекают обычно тяжело, с давних пор принято описывать отдельно фурункул лица. Иногда говорят о злокачественных фурункулах лица (С. Т. Павлова, 1957). По Л. Ю. Дымарскому и Н. С. Тимофееву (1951), у 36,8% больных фурункулами лица наблюдалось злокачественное их течение. Тяжесть течения фурункулов на лице, как и карбункулов, зависит от особенностей анатомического строения лица, в частности от того, что в движения мимических мышц вовлекается и кожа, что препятствует созданию покоя; подкожная клетчатка на лице устроена по широкопетлистому типу; вблизи срединной линии лица находится весьма разветвленная сеть вен. Л. Г. Фишман (1957) пишет: «Принимая во внимание характер строения вен лица, почти полное отсутствие клапанов, наличие нескольких путей в полость черепа, следует считать всякий фурункул и карбункул лица потенциально опасным для жизни заболеванием». Этот же автор указывает, что малое количество подкожной клетчатки, наличие эластических волокон, идущих от глубоких отделов кожи до мимических мышц и тем фиксирующих кожу к мышцам, наличие густой сети кровеносных и лимфатических сосудов — все это способствует тяжести течения фурункулов при этой локализации и стиранию грани между фурункулами и карбункулами лица.

В настоящее время при своевременном начале лечения смертельный исход при фурункулах лица представляет большую редкость.

Из осложнений фурункулов нужно еще отметить в настоящее время редко встречающиеся метастатические абсцессы, которые могут возникать в разных органах и тканях как вблизи, так и в отдалении от первичного очага (С. Т. Павлов, 1957), переход инфекции на соседние ткани, образование на месте фурункула хронической пиококковой язвы (на голенях), а также микробной экземы.

Диагноз фурункула обычно не вызывает затруднений. Наличие центральной пустулы и некротического стержня отличает его от псевдофурункулеза, а также от гидраденита. От сибирской язвы фурункул отличается

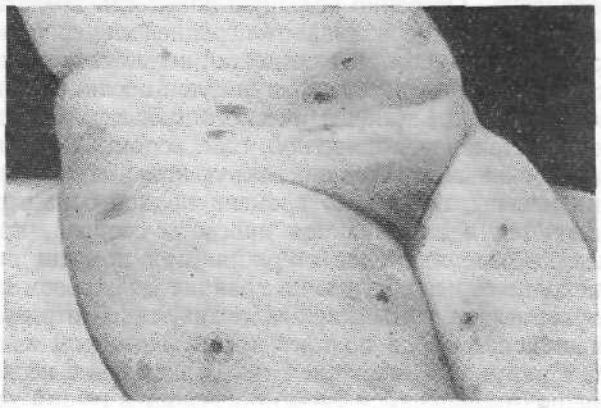


Рис. 65. Фурункулез.

менее выраженным отеком тканей, отсутствием пузырьков по окружности корки черного цвета, меньшей болезненностью и отсутствием нарушения общего состояния больных.

В случаях наличия нескольких фурункулов или возникновения одного фурункула за другим принято говорить о фурункулезе (рис. 65), который может быть регионарным (особенно часто на шее, спине и ягодицах) и распространенным. Если фурункулы возникают в значительном количестве в течение короткого времени, говорят об остром фурункулезе; если фурункулы продолжают возникать длительное время или же если рецидивы острого фурункулеза повторяются, говорят о хронически рецидивирующем фурункулезе.

Лечение фурункулов и фурункулеза, как правило, должно быть общее и местное. Общее лечение может не проводиться в случаях одиночных спорадических фурункулов, но если одиночный фурункул локализуется на лице, голове, шее, половых органах, а также в случаях крупных болезненных фурункулов и другой локализации, то показана общая терапия.

Местное лечение. Дерматологи предпочитают накладывать на фурункул так называемую ихтиоловую лепешку с чистым ихтиолом (Л. Н. Машкиллейсон, 1931; С. Т. Павлов, 1956; В. А. Рахманов, 1931, и др.). Чистый ихтиол обладает противовоспалительными, рассасывающими, бактерицидными и в то же время кератопластическими свойствами. После обработки пораженной области каким-либо дезинфицирующим составом (исключая йодную настойку и ртутные препараты) на фурункул наносят толстый слой

ихтиола, поверх кладут тонкий слой ваты, которая быстро приклеивается, так что обычно не нужно накладывать повязки. Смазывание ихтиолом производят 1—2 раза в день, он легко снимается ватой, смоченной в теплой воде. После вскрытия фурункула на вскрывшийся участок накладывают стерильную марлю (можно с синтомициновой эмульсией), а на еще инфильтрированную область продолжают наносить чистый ихтиол. При сильной болезненности применяют сухое тепло (грелку), до наложения ихтиола целесообразно облучать пораженные участки лампой соллюкс или применять субэритемные дозы ультрафиолетовых лучей.

До вскрытия на фурункул вместо ихтиола можно накладывать ртутный, ихтиоловый или ртутно-ихтиоловый пластырь или 5—10% белую ртутную мазь. При фурункулах наружного слухового прохода применяют тампоны с 1% раствором азотнокислого серебра, 3% раствором борной кислоты, 1% раствором салицилового спирта, 1% синтомициновой эмульсией и др.

Хирургическое вмешательство показано только при абсцедирующих фурункулах.

Общее лечение. При остром фурункулезе применяют антибиотики: пенициллин (по 400 000—600 000 ЕД в сутки в течение 7—10 дней), синтомицин (по 0,5 г 3—4 раза в день в течение того же срока), левомицетин (в тех же дозах), биомицин (по 0,2—0,3 г 4—5 раз в день) и др. Выбор антибиотического препарата целесообразно производить, сообразуясь, где это возможно, с результатами антибиограммы. При хронически рецидивирующем фурункулезе предпочтительно пользоваться методами специфической и неспецифической иммунотерапии.

Из методов специфической иммунотерапии на первом месте стоит стафилококковый анатоксин (Ramon, 1938; Г. В. Выгодчиков и Д. М. Давидович, 1938; Н. С. Смелов, 1939; С. М. Минскер, 1941, и др.). Почти все авторы, применявшие этот препарат, в том числе и мы, считают особенно ценным его профилактическое действие в отношении рецидивов стафилодермий. Стафилоанатоксин впрыскивается подкожно, предпочтительно в межлопаточную область, в дозах от 0,2 до 2 мл с интервалами в 2—5 дней в зависимости от степени общей и местной реакции, всего на курс 8—10 инъекций. При применении стафилоанатоксина рецидивы у больных фурункулезом и гидраденитом возникают не более чем в 3,5% случаев (Г. В. Выгодчиков, 1963).

Больным хроническим рецидивирующим фурункулезом, как и гидраденитом, следует рекомендовать через несколько месяцев после окончания первого курса лечения стафилоанатоксином проводить второй такой же курс, даже если к этому времени и не наступил рецидив стафилодермии. Целесообразность профилактического курса диктуется тем, что иммунитет, достигнутый с помощью стафилоанатоксина, может оказаться нестойким. С этой же целью некоторые авторы, в том числе и Г. В. Выгодчиков (1963), предлагают, особенно при хроническом фурункулезе, вводить стафилококковый анатоксин (один раз или больше) каждый год. По наблюдениям В. М. Крейнина (1952), Н. Д. Шеклакова (1953) и некоторых других авторов, более эффективен предложенный Г. В. Выгодчиковым новый препарат стафилококкового анатоксина — A_2, обладающий более выраженными иммуногенными свойствами. Он применяется в тех же дозах, что и обычный стафилоанатоксин.

Противопоказаниями к применению стафилоанатоксина являются: активный туберкулез, декомпенсированные заболевания сердца, нефрозо-нефрит, гипертония, тяжелый артериосклероз, эндокринопатии, заболевания крови, тяжелые заболевания внутренних органов, нервной системы и резкое истощение.

Стафилококковый антифагин (Ф. Г. Бернгоф, 1952, и др.) вводят подкожно ежедневно или через день в зависимости от реакции на предыдущее введение в дозах от 0,2 до 1 мл, увеличивая дозу каждый раз на 0,1—0,2 мл, всего на курс 10 инъекций. Противопоказания те же, что и к применению стафилоанатоксина.

По данным Л. А. Ишува (1950), применение антифагина оправдано только при ограниченной локализации фурункулов и при длительности заболевания до 2—3 месяцев; при хроническом рецидивирующем фурункулезе и гидрадените у 66% больных при лечении антифагином наступили рецидивы, а при распространенном рецидивирующем фурункулезе с давностью процесса более 3 месяцев рецидивы прекратились только у одного из 43 больных. Наши наблюдения также говорят о значительно меньшей профилактической активности стафилококкового антифагина по сравнению со стафилоанатоксином.

Стафилококковый фильтрат (антивирус), изучавшийся в течение длительного времени (1926—1939) А. М. Кричевским (1941) и др., вводят внутрикожно в дозах от 0,1 до 1 мл каждые 3—5 дней, на курс 6—10 впрыскиваний. При хронически рецидивирующем фурункулезе целесообразно инъекции начинать с 0,1 мл разведенного в 5—10 раз фильтрата. Противопоказания те же, что и при анатоксине и антифагине. Профилактическое действие фильтрата слабее по сравнению с таковым стафилококкового анатоксина.

Стафилококковый бактериофаг с успехом применяли для лечения стафилодермий (фурункулеза, гидраденита, сикоза) М. А. Беридзе (1938), С. М. Гитман и С. М. Минскер (1939) и др. Бактериофаг вводят под пиодермические очаги, реже в самые очаги, иногда применяют в виде примочек. Инъекции делают раз в 2—3 дня в дозах от 0,5 до 1—2 мл, количество впрыскиваний от 3—4 до 10.

Стафилококковую вакцину вводят подкожно или внутрикожно (внутрикожные инъекции обычно более эффективны). Подкожно вводят 0,2—2 мл каждые 3—4 дня (в зависимости от реакции на предыдущее впрыскивание), внутрикожно — в такие же сроки по 0,1—1 мл (в одно место не более 0,2 мл).

О хороших результатах вакцинотерапии сообщали Л. Ф. Бруннер (1923), Т. Б. Горгиев (1958) и др. Лучшие результаты дает аутовакцина (приготовленная из штаммов стафилококков, выделенных из очагов поражения у данного больного).

Гораздо реже, чем раньше, в настоящее время при фурункулезе и гидрадените пользуются приемом внутрь сульфаниламидных препаратов. Сульфаниламидные препараты в настоящее время находят применение только в тяжелых случаях фурункулеза, когда их назначают одновременно с антибиотиками и другими средствами.

Из неспецифических методов иммунотерапии чаще прибегают к аутогемотерапии, иногда комбинируя ее с пенициллинотерапией или с другими антибиотиками.

В соответствующих случаях первостепенное значение имеет устранение причин, способствующих возникновению фурункулеза и предрасполагающих к нему. Это в первую очередь относится к лечению диабета, хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, анемии, нарушенного обмена веществ и др. Часто полезным оказывается прием витаминов группы В (пивные дрожжи), аскорбиновой кислоты, витамина А. В упорных случаях иногда приходится прибегать к гемотрансфузиям, введению гамма-глобулина, приемам кортикостероидов.

Гидраденит (hidradenitis)

Название происходит от греческих слов hidros — пот, aden — железа. Синонимы: сучье вымя, hidradenitis suppurativa, abscessus tuberosus, staphylodermia sudoripara suppurativa и др.

Гидраденит представляет собой стафилококковое поражение апокриновых потовых желез Шиффердекера (Schiefferdecker). Апокриновые железы, как известно, начинают функционировать только в период полового созревания, что объясняет отсутствие гидраденита в детском возрасте. Связь заболевания с этими железами объясняет и локализацию процесса в определенных местах — подкрыльцовых впадинах (рис. 66), около сосков, вокруг заднего прохода, на мошонке, на наружных половых органах, т. е. в тех областях, где у человека имеются апокриновые железы. Чаще всего поражаются подкрыльцовые впадины.



Рис. 66. Гидраденит.

Клинически гидраденит характеризуется появлением кожно-подкожных бугристых холмообразных опухолеподобных инфильтратов плотноватой консистенции, величиной с грецкий орех и больше, болезненных, особенно при надавливании; постепенно кожа над ними краснеет, истончается и наконец прорывается с выделением гноя и образованием свищевых ходов. Процесс рубцевания занимает около 2 недель, но общая длительность заболевания нередко бывает гораздо большая, так как отдельные узлы проделывают свое развитие медленнее других и в то же время могут появляться новые инфильтративные узлы. В отличие от фурункулов при гидрадените не образуются ни некротические стержни, ни центральные пустулы. При гидрадените гораздо реже, чем при фурункулезе, бывает затяжное хроническое течение, чаще это встречается в случаях двустороннего гидраденита. При других локализациях гидраденита течение процесса менее продолжительное.

Из предрасполагающих моментов большое значение имеют повышенная потливость, а также факторы, указанные в отношении фурункулеза.

Общее и местное лечение не отличается от такового при фурункулезе. При развившейся флюктуации узла показан разрез. В начальной стадии иногда приносят успех местная рентгенотерапия, УВЧ. Местно поверх повязки с чистым ихтиолом целесообразно применять сухое тепло.

Карбункул (carbunculus)

Название «карбункул» происходит от латинского слова carbo — уголь. Другие его названия — углевик, огневик. Вызывается золотистым или белым стафилококком. Карбункул представляет собой гнойно-некротическое воспаление подкожной клетчатки и кожи, заканчивающееся медленным отторжением омертвевшей ткани с образованием глубокого, обычно втянутого рубца. При карбункуле явления некроза преобладают над гнойным расплавлением тканей. В течении карбункула можно различать три стадии:

1) воспалительной инфильтрации (длительность 8—12 дней), 2) отторжения некротизированной ткани (длительность около 20 дней) и 3) гранулирования, эпителизации и рубцевания (Л. Г. Фишман, 1957).

На относительно небольшом участке кожи возникает ряд как бы сливающихся фурункулов. Карбункул иногда достигает очень большой величины—кулака и больше. При более или менее выраженных общих явлениях (недомогание, слабость, повышенная температура и др.) на коже возникает опухолевидный, деревянной плотности, весьма болезненный инфильтрат розового, красного или багрово-красного цвета с выраженными реактивными явлениями по периферии. В ближайшие дни на этом инфильтрате происходит высыпание пустул, которые после отхождения некротизированных масс превращаются в более или менее глубокие язвы. В тяжелых случаях подвергаются некрозу участки ткани и между фолликулами, в результате чего образуется длительно не рубцующийся очень большой очаг омертвения.

Карбункулы чаще локализуются на задней поверхности шеи и в области поясницы, а также на лице. В более легких случаях при рациональной терапии течение карбункула занимает 2—3 недели, в других же случаях оно может быть значительно более продолжительным. Особенно тяжелыми и опасными являются карбункулы лица, иногда возникающие в результате травмы первоначально существовавшего фурункула (сдирание, выдавливание). Основной причиной перехода доброкачественного течения карбункулов или фурункулов в злокачественное следует считать попытки выдавливания фурункулов.

На тромбоз вен как на основную причину пиемии, осложняющей иногда карбункул, указывал еще Н. И. Пирогов. См. также в разделе «Фурункулез».

Профилактика карбункулов не отличается от таковой при фурункулах.

Лечение состоит в применении антибиотиков, преимущественно пенициллина (парентерально), а также сульфаниламидных препаратов. В самом начале развития карбункула может быть применена рентгенотерапия. К столь излюбленному в прошлое время крестообразному разрезу при карбункуле в настоящее время почти не прибегают. Особенно это касается карбункулов лица, лечение которых должно быть строго консервативным; очагу поражения должен быть предоставлен полный покой. По данным Л. М. Шнапера (1937), смертность при лечении карбункулов лица с помощью разрезов составляла 47,6%. В настоящее время при применении антибиотиков и сульфаниламидов и отказе от оперативного вмешательства смертность от карбункулов снижена до минимума.

Глубокие хронические пиодермии

Стафилококки, преимущественно золотистые, иногда обусловливают возникновение глубоких хронически протекающих кожных процессов (рис. 67, 68), причем в части таких случаев возбудителями заболевания наряду со стафилококками бывают и стрептококки (смешанные стрепто-стафилококковые формы глубокой хронической пиодермии).

Известно много клинических разновидностей хронической глубокой пиодермии. Отсылая интересующихся этим вопросом к специальным руководствам по дерматологии, мы здесь лишь перечислим эти формы.

К чисто стафилококковым разновидностям глубокой хронической пиодермии относятся: абсцедирующий и подрывающий фолликулит и перифолликулит волосистой части головы, сикозиформная ульэритема (люпоидный

сикоз), декальвирующий фолликулит, акне келоид, шаровидное акне и др. Основной клинической формой смешанной стрепто-стафилококковой глубокой хронической пиодермии является хроническая глубокая язвенно-вегетирующая пиодермия (Н. А. Черногубова, 1925). У больных этими формами пиодермии обычно отмечается высокая степень сенсибилизации кожи, как специфической, так и неспецифической, иногда даже возникают вторичные

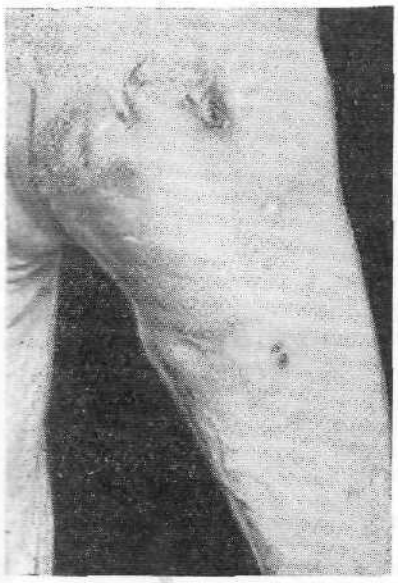


Рис. 67. Хроническая глубокая пиодермия.



Рис. 68. Гангренозная пиодермия.

аллергические сыпи (пиоаллергиды). В случаях же глубокой хронической пиодермии, сопровождающихся состоянием анергии, течение заболевания бывает особенно тяжелым (Л. Н. Машкиллейсон, 1946а). В отдельных случаях хронической глубокой пиодермии обнаруживается на голенях «пиогенная остеопатия» (С. А. Глауберзон, 1934).

ПРОФИЛАКТИКА ПИОДЕРМИИ

Чем лучше условия жизни и материальное благосостояние широких масс населения, тем меньше заболеваемость пиодермией. Основным профилактическим мероприятием является гигиеническое содержание кожи (частое мытье, частая смена белья и т. п.). Большое значение имеет также достаточная сопротивляемость организма и предохранение кожи от травматизации и мацерации, а также от переохлаждения; имеют значение и меры против усиленной потливости. При всяком нарушении целости кожи нужно сейчас же обработать поврежденный участок, как бы мал он ни был, дезинфицирующим средством. При хорошем общем состоянии организма кожа сохраняет свои бактерицидные, самостерилизующие свойства по отношению к обычно сапрофитирующим на ней стафилококкам (см. выше). Общеукрепляющие мероприятия, занятия спортом, пребывание на свежем воздухе, соблюдение режима питания и сна и т. п. — все это имеет известное значе-

ние в профилактике пиодермии. Сюда же относится своевременное лечение таких заболеваний, как диабет, анемия, нарушение деятельности желудочно-кишечного тракта и т. п.

О специальной профилактике пиодермии новорожденных см. в разделе о пузырчатке новорожденных. Систематическим осмотрам нужно подвергать работников и детей во всех детских учреждениях. При обнаружении больного пиодермией работника до выздоровления его не следует допускать к работе с детьми, а больного ребенка следует изолировать.

Профилактика пиодермии в условиях производства — очень важная задача в борьбе с временной потерей трудоспособности во многих отраслях хозяйства. Она состоит из общесанитарных и санитарно-технических мер, включая индивидуальную защиту и личную гигиену рабочего, а также санитарно-просветительную работу. Успех этой работы должны обеспечивать дерматологи, санитарные и производственные врачи, хирурги, а также администрация и общественные организации предприятия. Одной из основных задач при этом является борьба с микротравматизмом путем механизации производства, содержания в порядке рабочего места и инструментов и т. п. Подробнее об этих мерах см. в специальных руководствах по дерматологии (Л. Н. Машкиллейсон, 1960; В. А. Рахманов, 1961, и др.). Профилактика пиодермии имеет свои особенности в зависимости от характера работы, в связи с чем в Советском Союзе разработаны специализированные меры для разных отраслей промышленности и для работников сельского хозяйства. В результате проведения необходимых мероприятий заболеваемость производственной пиодермией в нашей стране снизилась.

ЛИТЕРАТУРА

Анкудинова Т. В. К вопросу о патогенезе стафилодермии. Дисс. канд. Казань, 1958.
Апасова Е. И. Сов. вестник венерол., 1934, № 11, стр. 946.
Атлас Я. Е. Заболевания кожи у детей раннего возраста. М., 1961.
Беридзе М. А. Роль бактериофаготерапии в борьбе с гнойничковыми заболеваниями кожи. Тбилиси, 1938.
Бернгоф Ф. Г. Стафилококковый антифагин и лечение гнойных заболеваний кожи. М., 1952.
Боголепов А. А. В кн.: Основы клинической, экспериментальной и социальной венерологии и дерматологии. М.— Л., т. 1, стр. 230.
Боевская Г. И. и Гуревич Ю. К. В кн.: Хронические стафилодермиты. Киев, 1940, стр. 22.
Брауде Р. С. и Зархи М. М. Венерол. и дерматол., 1927, № 10, стр. 929.
Бруннер Л. Ф. Врач. газ., 1923, № 3—4, стр. 54.
Выгодчиков Г. В. и Давидович Д. М. Труды 1-го украинского съезда дермато-венерологов. Киев, 1940, стр. 115.
Гитман С. М. и Минскер С. М. Сборник трудов по дермато-венерологии Центрального кожно-венерологического института. М., 1939, т. 4, стр. 79.
Гокинаева Л. И. Вестник венерологии и дерматологии, 1956, № 6, стр. 14.
Голосовкер С. Я. Пиодермия у детей. Л., 1960.
Горгиев Т. Б. Об аутовакцинотерапии и изготовлении аутовакцин. Днепропетровск, 1958.
Григорьев П. С. Краткий курс венерических и кожных болезней. М., 1945.
Гусельникова М. И. Труды Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института. Л., 1953, т. 15, стр. 20.
Довжанский С. И. В кн.: Научные труды расширенного пленума дермато-венерологической комиссии Ученого Совета Минздрава УССР совместно с научным советом Украинского кожно-венерологического института. Львов, 1958, стр. 3.
Игумнов А. И. Сов. мед., 1958, № 4, стр. 134.
Ишув Л. А. Воен.-мед. ж., 1950, № 9, стр. 20.
Кожевников А. Я. Мед. обозрение, 1895, т. 44, № 21, стр. 825.
Кондратьев Г. Г. Труды Крымского медицинского института. Симферополь, т. 12, стр. 339.

Крейнин В. М. Воен.-мед. ж., 1952, № 3, стр. 47.
Кричевский А. М. Вестн. венерол. и дерматол., 1941, № 6, стр. 5.
Лурье С. С. и Трофимова Л. Я. В кн.: О патогенезе и лечении экзем и пиодермий. М., 1955, стр. 179.
Машкиллейсон Л. Н. Врач газ., 1931, № 2, стр. 135.
Машкиллейсон Л. Н. Сов. мед., 1946, № 3, стр. 8.
Машкиллейсон Л. Н. Сборник трудов Центрального кожно-венерологического института. М., 1946, т. 9, стр. 3.
Машкиллейсон Л. Н. Инфекционные и паразитарные болезни кожи. М., 1960.
Машкиллейсон Л. Н. Лечение и профилактика кожных болезней. М., 1964.
Машкиллейсон Л. Н. и Трутнев Д. А. Вестн. дерматол. и венерол., 1938, № 4, стр. 11.
Мещерский Г. И. Венерол. и дерматол., 1926, № 2, стр. 234.
Мещерский Г. И. В кн.: Основы клинической, экспериментальной и социальной венерологии и дерматологии. М — Л., 1931, т. 1, стр. 296.
Минскер С. М. Вестн. венерол. и дерматол., 1941, № 11—12, стр. 1.
Оречкина М. Л. Антитоксический иммунитет при стафилококковой инфекции. Л., 1944.
Павлов С. Т. Фурункулы и фурункулез. Л., 1957.
Павлов С. Т. Справочник по кожным и венерическим болезням. Л., 1955.
Подвысоцкая О. Н. и Розенталь С. К. Сов. вестн. венерол. и дерматол., 1934, № 4, стр. 315.
Рахманов В. А. В кн.: Многотомное руководство по дермато-венерологии. Л., 1961, т. 2, стр. 176.
Ривлин М. И. Вестн. дерматол. и венерол., 1962, № 10, стр. 13.
Родякин Н. Ф. Труды Туркменского кожно-венерологического института. Ашхабад, 1947, т. 2, стр. 87.
Рустемова Д. М. Ж. микробиол., 1963, № 12, стр. 76.
Сажина С. Н. Сов. врач. ж., 1939, № 10, стр. 542.
Смелов Н. С. Сборник трудов по дермато-венерологии Центрального кожно-венерологического института. М., 1939, т. 4, стр. 68.
Сновский И. М. Труды Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского ин-та. Л., 1953, т. 15, стр. 13.
Трутнев Д. А. Труды I-го Украинского съезда дермато-венерологов. Киев, 1940, стр. 100.
Тумаркин Б. М. Сборник научных работ Свердловского кожно-венерологического института. Свердловск, 1962, т. 4, стр. 153.
Фельдман А. А., Грагерова Р. Б. и Полякова П. И. В кн.: Хронические стафилодермиты. Киев, 1940, стр. 5.
Фельдман В. И. Сборник трудов Центрального кожно-венерологического института, М., 1939, т. 5, стр. 79.
Фельдман В. И. Вестн. венерол. и дерматол., 1953, № 4, стр. 28.
Фишман Л. Г. Фурункулы и карбункулы. Москва, 1957
Черногубов Н. А. Arch. f. Dermatol. u. Syph., 1925, Bd 149, S. 76.
Чистович Г. Н. Воен.-мед. ж., 1963, № 11, стр. 43.
Чистович Г. Н. и Ривлин М. И. Вестн. дерматол. и венерол., 1962, № 7, стр. 32.
Шеклаков Н. Д. Вестн. венерол. и дерматол., 1953, № 5, стр. 15.
Шапер Л. М. Сборник, посвященный 35-летию деятельности проф. М. П. Киреева. М.—Л., 1937, стр. 20.
Штейнлухт Л. А. Экспериментальные и клинические исследования. Л., 1935, т. 1, стр. 250.
Bockhart M. Monatsheft. f. pr. Dermatol., 1887, Bd. 105, S. 450.
Clarke A. J. R., McGeoch A. H a. Sippe G. R. Med. J. Australia, 1956, v. 1, p. 655.
Cornbleet T. Archiv. Derm. a. Syph., 1932, v. 25, p. 1058.
Dickey L. B. Arch. Pediat., 1926, v. 43, p. 145.
Hiemcke H. J. T. Maandschr. v. Kindergeneesk., 1934, v. 3, p. 223, Ref.: Zbl. f. Haut.- u. Geschlecht., 1934, Bd. 49, S. 48.
Koch J. Ztschr. f. Hyg., 1908, Bd. 287, S. 58.
Müller F. В кн.: 12. International Congress of Dermatology. Excepta medica, 1962, № 52, p. 108.
Ramon G. Arch. d. méd. enf., 1938, t. 41, p. 665.
Röckl H. u. Müller E. Archiv. f. klin. u. exper. Dermatol., 1959, Bd. 209, S. 13.
Sabouraud R. В кн.: Nouvelles pratiques dermatologiques. Paris, 1936, t. 4, p. 167.
Tachau P. В кн.: Handbuch der Haut-u. Geschlechtskrankheiten. Hrsg. v. J. Jadassohn. Berlin, 1934, Bd. 9, t. 2, S. 159, 235.
Zarfl M. Pemphigus benignus congenitus. Wiener klin. Runds., 1913, S. 488.

ГЛАВА VII

СТРЕПТОКОККОВЫЕ ПИОДЕРМИИ

Л. Н. Машкиллейсон и А. Л. Машкиллейсон

Основными возбудителями пиодермии (pyodermia от греч. pyon — гной и дерма — кожа) являются стрептококки и стафилококки. Редко гнойничковые заболевания кожи вызываются некоторыми другими микроорганизмами, в частности кишечной палочкой и синегнойной палочкой.

В данной главе будут рассмотрены довольно распространенные поверхностные и глубокие гнойничковые заболевания кожи, вызванные стрептококками.

Особенности морфологии и биологии стрептококков подробно изложены в VI томе настоящего руководства.

Вопросы патогенеза и патологической анатомии различных видов стрептококковых поражений будут рассмотрены нами в соответствующих разделах данной статьи.

Вопрос об иммунитете, возникающем при стрептококковых поражениях кожи, остается открытым. Возникновение пиоаллергидов в случае стрептококковой пиодермии говорит о возможности сенсибилизации кожи стрептококками.

Классификация стрептококковых поражений кожи (стрептодермии) представляет значительные трудности. Их классифицируют по глубине вызываемых ими патологических процессов (Darier, 1928), по длительности их течения (острые и хронические пиодермии).

Группу стрептодермий составляют следующие клинические формы: стрептококковое импетиго, стрептококковая опрелость, острая и хроническая диффузная стрептодермия, обыкновенная эктима и хроническая пиококковая язва, рожа.

Вряд ли можно принять точку зрения Milian (1936), который чрезвычайно расширяет группу стрептококковых дерматозов, причисляя к ним красную волчанку, дисгидроз, некоторые генерализованные эритродермии и др. Для этого нет сколько-нибудь убедительных данных. То же относится к точке зрения Takenouchi, Imai, Shimazaki (1962), считающих гемолитический стрептококк этиологическим фактором некоторых случаев красной волчанки, многоформной экссудативной эритемы, слизисто-кожно-глазного синдрома и узловатой эритемы.

В то время как у взрослых преобладают стафилококковые поражения кожи, дети чаще страдают стрептодермией: по Э. И. Раутенштейн (1945) — в 5—6 раз чаще, по В. И. Фельдману (1953) — в 7 раз.

ЭПИДЕРМАЛЬНЫЕ СТРЕПТОДЕРМИИ

ИМПЕТИГИНОЗНЫЕ ПРОЦЕССЫ

Стрептококковое (контагиозное) импетиго [impetigo streptogenes (contagiosa)]. Синонимы: streptodermia superficialis vesiculosa; импетиго Фокса.

Термин «импетиго» (impetigo) происходит от латинских слов impetere — нападать и impetus — нападение. Этим термином подчеркивается внезапность и быстрота развития заболевания. До XVIII века все поражения кожи, которые сопровождались образованием гнойных корок, называли импетиго. Как самостоятельное заболевание импетиго было выделено Fox (1869), назвавшим его из-за установленной им заразительности контагиозным.

Этиология. Лишь Brocher (1896) удалось доказать этиологическую роль стрептококков при контагиозном импетиго. Через 13 лет после этого Lewandowsky (1909) установил, что наряду со стрептококковым контагиозным импетиго встречается и стафилококковое контагиозное импетиго. В. М. Серпер и М. М. Израильсон (1926) находили стрептококков во всех случаях контагиозного импетиго. Мы, как и Г. И. Мещерский (1926), различаем два вида контагиозного импетиго — стрептококковое (impetigo streptogenes) и стрепто-стафилококковое (impetigo strepto-staphylogenes).

Патогенез. Нередко контагиозное импетиго является «вторичной болезнью», развиваясь на местах ранее существовавшего дерматоза (П. В. Кожевников, 1947, и др.); часто это бывает при чесотке и экземе.

Заболевание обычно вначале возникает на местах каких-либо незначительных повреждений кожи — случайных трещин, ссадин, расчесов, укусов насекомых и т. п., а затем нередко переносится (ногтями, полотенцем и др.) на соседние иногда и на отдаленные участки кожи. В том и другом случае почти всегда это бывают открытые участки тела.

Болеют преимущественно дети, иногда подростки и молодые женщины.

Патологическая анатомия. Гистологически в эпидермисе обнаруживается плоский пузырь, содержащий серозную жидкость и полинуклеары. Пузырь приподнимает роговой слой над остальным эпидермисом, находящимся в состоянии отека и инфильтрированным лейкоцитами.

Клиническое течение. На открытых участках кожи — на коже лица (чаще вблизи ноздрей, рта), кистей, голеней и стоп, реже на закрытых участках — появляются растущие периферически уплощенные поверхностные пузыри (фликтены) разной величины — от булавочной головки до 1,5—2 см и больше в диаметре. Пузыри наполнены светлым содержимым, постепенно мутнеющим, редко кровянистым. По окружности пузыря появляется реактивная, нерезко ограниченная краснота. Субъективные явления отсутствуют. Через короткое время пузыри вскрываются или же ссыхаются. В том и другом случае на их месте образуются тонкие корки желтоватого цвета, которые обычно через 5—7 дней отпадают, оставляя после себя бледно-эритематозные пятна с узкой каемкой отслоившегося рогового слоя. Если корки снять насильственно, под ними обнаруживаются влажные эрозивные поверхности, причем заживление в таком случае происходит значительно медленнее, чем после самопроизвольного отпадения корки.

Иногда в результате того, что в центральной части пузыри быстро подсыхают, а по периферии увеличиваются, высыпания приобретают кольцевидную форму (impetigo circinata) или другую фигурную, извилистую или серпигинозную форму (impetigo figurata, gyrata и др.).

Клинические разновидности стрептококкового импетиго. Буллезное импетиго (impetigo bullosa). На голенях, реже на стопах и кис-

тях возникают в небольшом количестве крупные пузыри, большей частью напряженные, с серозно-гнойным, а иногда и с кровянистым содержимым. Наряду со стрептококковым буллезным импетиго может развиваться и стафилококковое буллезное импетиго (Lewandowsky, 1921, и др.). В последнее время большинство исследователей высказывает мнение, что пузырчатка новорожденных чаще вызывается стафилококками, чем стрептококками (см. в главе о стафилококковых пиодермиях.).

По Sabouraud (1928), стрептококку свойственно вызывать в коже экзосероз — пузыри, а стафилококку — экзоцитоз, т. е. гнойные высыпания. Но это, по-видимому, не является законом. Противоположные точки зрения по этому вопросу высказывались на Первом съезде украинских дерматовенерологов: в то время как М. Г. Мгебров (1938) защищал специфичность как стрепто-, так и стафилодермии, А. М. Кричевский (1938) высказался против этого.

Буллезное импетиго чаще развивается в летнее время. Взрослые болеют чаще, чем дети. Об эпидемическом распространении буллезного импетиго сообщали Schubert (1926), А. Елецкий (1927) и др.

Иногда буллезное импетиго появляется на местах укусов комаров, москитов и других насекомых.

Д. Л. Перельдик (1958) под названием Pyodermia bullosa extremitatum описал буллезное импетиго, развивающееся большей частью у взрослых и протекающее с нарушением общего состояния и резкими изменениями окружающей пузыри кожи — геморрагическим ободком, эритемой, сильным реактивным отеком. Длительность заболевания до $2^1/_2$ месяцев. Заболевание трудно поддается лечению.

Разновидностью буллезного импетиго является так называемая околоногтевая фликтена (синонимы: поверхностный панариций; impetigo periungualis; streptodermia superficialis bullosa manuum Jadassohni, tourniole), которая возникает почти исключительно у детей, начинаясь на месте заусениц, царапин, уколов иглой, различных травм и т. п. При этом образуются плоские, огибающие ноготь дугообразные пузыри, превращающиеся постепенно в пустулы.

Особую клиническую форму импетигинозного процесса на ягодицах у грудных детей представляет папуло-эрозивная стрептодермия (streptodermia papulo-ulcerosa), или «цирцинарные послеэрозивные сифилоиды» Севестра и Жаке (syphiloides posterosives circinées Sevéstre-Jacquet). Начинается эта форма также с плоских пузырей, но из-за того, что они очень эфемерны и быстро лопаются (постоянная травматизация, обусловленная локализацией), обычно бывают видны лишь поверхностные эрозии круглой формы со слабо выраженной воспалительной каемкой по окружности. Корки не образуются из-за постоянной влажности этих мест.

Заеда (perlèche). *Синонимы: bridou; impetigo fissurica; угловой стоматит* (angulus infectiosus), «гнилой угол».

Заеда развивается в углах рта односторонне или симметрично. Вначале возникает недолго существующий, быстро вскрывающийся маленький пузырь со светлым содержимым, затем обнажается эрозивная поверхность на соприкасающихся участках углов рта, иногда образуется корочка, а в самой центральной части поражения — небольшая трещинка. При пиококковой заеде всегда обнаруживаются стрептококки (В. М. Серпер и М. М. Израильсон, 1926, и др.). Рецидивы заеды нередко отмечаются в течение длительного времени. Болеют большей частью дети и подростки, хотя не представляют редкости случаи рецидивирующей заеды и у взрослых.

Клиническую картину заеды могут вызывать дрожжеподобные грибки (кандидозная заеда) и дефицит в организме витамина B_2 (гипо- или арибофлавиноз). В некоторых случаях стрептококковой заеды правильному диагнозу помогает наличие у больных других форм импетиго.

Возникновению заеды способствует привычка у некоторых детей облизывать углы рта, у взрослых — неисправные протезы, больные зубы и т. п. Пораженные участки не следует раздражать острой и соленой пищей.

Простой лишай лица (pityriasis simplex facisi); Winderflechte (нем.); scaly impetigo (англ.); dartre volante (франц.). Синонимы: pityriasis streptogenes; pityriasis alba; impetigo pityrodes s. sicca; pityriasis sicca; сухая пиодермия (pyodermia sicca).

Стрептококковое происхождение простого лишая лица доказал Sabouraud. В дальнейшем это было подтверждено многими, в том числе Г. Г. Кондратьевым и Г. Ш. Юмашевым (1935).

Возникновению простого лишая лица способствует недостаточное высушивание кожи после мытья, частое мытье с мылом сухой кожи лица и т. п.

При этой форме возникают (преимущественно у детей 4—9 лет) круглые или овальные очаги отрубевидного шелушения белого цвета, иногда на слегка покрасневшей коже щек, подбородка, носа, очень редко — на коже туловища. В некоторых случаях диски белого шелушения сливаются, образуя крупнофестончатые очаги. Нередко в то время как одни очаги поражения исчезают, по соседству возникают новые, откуда и произошло французское название «летучий лишай» (dartre volante). Субъективные ощущения отсутствуют, несмотря на значительную сухость пораженных участков кожи.

Простой лишай лица иногда возникает эпидемически у школьников. П. И. Големба (1955) среди 2450 обследованных детей, больных разными дерматозами, обнаружил простой лишай лица у 305 (12,4%) детей; у 16,2% больных, имевших обычное стрептококковое импетиго, одновременно отмечался и простой лишай лица, причем почти у всех этих детей он предшествовал возникновению обычного импетиго.

Gougerot (1938) считал, что стрептококки обладают «витилигогенным» действием, так как после обусловленного ими простого лишая лица может оставаться лейкомеланодермия (стрептококковое витилиго, или «ахромирующие стрептококкции»).

Импетиго слизистых оболочек. Встречается очень редко. У детей с импетиго на коже возникают мелкие плоские пузыри или афтоподобные высыпания на слизистых оболочках полости рта, носа, конъюнктивы век и глазного яблока, иногда и на роговице.

Вегетирующее импетиго (impetigo vegetans) также относится к очень редким формам стрептодермии.

Осложнения при стрептококковом импетиго. При отсутствии лечения могут развиться другие формы стрептококковой инфекции — лимфангоит, лимфаденит, абсцессы и, что особенно важно и что всегда следует иметь в виду, пиококковое поражение почек. Hill (1919) сообщил о 4 случаях нефрита у детей, развившегося вслед за импетиго. Г. И. Мещерский (1931) говорил об «импетигинозном нефрозе» различного типа, вплоть до геморрагического, к которому более предрасположены дети в возрасте до 10 лет. И. А. Горчаков (1940) у 8 больных импетиго (из 170) обнаружил альбуминурию, прекратившуюся после излечения кожного заболевания. McCullough с сотрудниками (1951) сообщил, что из 124 детей, болевших острым гломерулонефритом в течение 1944—1949 гг., у 42 (33,87%) заболеванию почек предшествовало импетиго.

Fricker (1936) наблюдал случай скарлатины, развившейся у больного пиодермией, вызванной гемолитическим стрептококком. Этот же автор сообщил о лицах, соприкасающихся с длительно болевшими импетиго и заболевших скарлатиной, причем при эпидемиологическом обследовании удалось исключить контакт заболевших со скарлатинозными больными. С. А. Крастелевской (1938) при трех вспышках удалось установить, что подъему заболеваемости скарлатиной предшествовало увеличение заболеваемости импетиго. Автор, кроме того, указывает на то, что и импетиго, и скарлатиной преимущественно болеют дети в возрасте от 4 до 8 лет.

П р о г н о з. Прогноз при импетигинозных заболеваниях обычно хороший, особенно при раннем лечении. Ввиду значительной контагиозности процесса больным импетиго всегда нужно иметь отдельную посуду и белье, им надо коротко стричь ногти, часто протирать кончики пальцев каким-либо дезинфицирующим раствором (камфарный или салициловый спирт или др.); на ссадины и порезы рекомендуется наносить коллодий или пластырь, заусеницы коротко остригать и смазывать бриллиантовой зеленью или другой анилиновой краской.

Л е ч е н и е. Лечение проводится местно одним из следующих способов: 1) 3—4 раза в день толстым слоем накладывают 1—2% желтую ртутную мазь; 2) таким же образом накладывают борно- (20%)-дегтярную (10%) мазь, рекомендованную Г. И. Мещерским (1926); 3) 2 раза в день смазывают 1—2% спиртовым раствором бриллиантовой зелени, генцианвиолета или пиоктанина; 4) 2 раза в день накладывают 1—10% синтомициновую эмульсию или 0,2% фурацилиновую мазь или мази с некоторыми другими антибиотиками (2—3% биомициновая, 2% тетрациклиновая и др.). Целесообразно комбинировать смазывания анилиновой краской с последующим наложением мази. Никогда не следует насильственно удалять корки, обычно легко отторгающиеся после нескольких смазываний мазью.

При буллезном импетиго пузыри вскрывают, покрышки пузырей срезают, после чего очаги смазывают анилиновой краской и накладывают одну из вышеуказанных мазей с антибиотиком или 3—5% дерматоловую (или ксероформную) мазь.

При заеде предпочитают смазывания анилиновыми красками, в упорных случаях прибегают к пограничным лучам Букки. Больным рецидивирующей заедой рекомендуется прием рибофлавина и никотиновой кислоты.

При простом лишае лица применяют 1—10% синтомициновую эмульсию, эритромициновую мазь, 2—3% желтую или белую ртутную мазь, мази с серой, резорцином, нафталаном и др. Во избежание рецидивов следует хорошо вытирать лицо после каждого умывания.

При всех формах импетигинозных процессов запрещается мытье пораженных участков; окружающую кожу нужно 1—2 раза в день обтирать 2% салициловым или камфарным спиртом.

В случае затяжного, распространенного или рецидивирующего импетигинозного процесса наряду с местным лечением проводят общую терапию, назначая общеукрепляющие средства, витамины, диету. Запрещается мед, шоколад, варенье, яичный белок, мясные супы, консервы, острые блюда.

Стрепто-стафилококковое (контагиозное) импетиго [impetigo streptostaphylogenes (contagiosa)], или обыкновенное вульгарное импетиго (impetigo vulgaris), развиваются из стрептококкового импетиго в результате присоединения стафилококковой инфекции. При этом начальный плоский пузырь превращается в кратковременно существующую пустулу желто-медового цвета, а затем быстро образуются толстые крошковатые «медовые» корки,

которые иногда могут покрыть все лицо [маскообразное импетиго (impetigo larvata)].

Различают следующие клинические разновидности этой формы импетиго (Г. И. Мещерский, 1930).

1. Impetigo granulata s. pediculoris, возникающее у женщин и девочек при наличии головных вшей, расчесов и заноса пиококковой инфекции. Высыпания с волосистой части головы быстро распространяются на шею, спину, лицо и уши.

2. Impetigo scabiosa — осложнение чесотки. При этом на разгибательной стороне локтевых областей (признак Hardy), на половом члене, ягодицах, внутренней поверхности бедер, околососковом кружке (у женщин) у больных чесоткой возникают крупные, отдельно сидящие корки.

3. Impetigo pediculosa — осложнение при вшивости. В результате расчесов в области крестца и лопаток возникают импетигинозные высыпания.

4. Impetigo scrofulosa. У детей, страдающих хроническим ринитом, отитом, блефаритом или конъюнктивитом, возникают частые рецидивы импетиго возле носа, ушей, по краю век.



Рис. 69. Импетиго стрептококковое.

При всех этих формах импетиго обычно можно обнаружить регионарный лимфаденит, иногда развивается фурункулез.

Прогноз хороший, если лечению подвергается не только импетигинозный процесс, но и основное заболевание (педикулез, чесотка, ринит, отит, блефарит, конъюнктивит). Профилактика и лечение в основном не отличаются от таковых при стрептококковом импетиго.

СТРЕПТОКОККОВАЯ ОПРЕЛОСТЬ (INTERTRIGO STREPTOCOCCICA)

Клиническая картина. На соприкасающихся участках кожных складок образуются сплошные резко ограниченные эрозированные мокнущие поверхности красного цвета, окруженные узким эпидермальным воротничком (С. Т. Павлов, 1960). Поражаются главным образом крупные складки — под грудными железами у женщин, бедренно-мошоночные, межъягодичная, складки живота (у тучных), за ушными раковинами, реже межпальцевые складки. Нередко в глубине складок образуются болезненные трещины. Больные жалуются на жжение, зуд и боль. Предрасполагают к заболеванию диабет, гипергидроз, тучность. Стрептококковое происхождение ряда случаев опрелости доказали Sabouraud, В. И. Самцов (1951), и др.

Поражение клинически трудно отличить от опрелости, вызванной дрожжеподобными грибками (В. И. Самцов, 1951). Заболевание обычно имеет хроническое течение с рецидивами. Особенно часто рецидивирует стрептококковая опрелость за ушными раковинами (streptodermia retroauricularis), развивающаяся чаще у лиц, страдающих себореей. Как правильно отме-

чает С. Я. Голосовкер (1960), при разрешении процесса кожа заушных складок остается еще несколько инфильтрированной и покрытой чешуйками, дольше всего остаются там трещины, покрытые тонкими корочками, являющиеся причиной рецидивов заболевания.

Обследуя 100 больных интертригинозными поражениями больших складок кожи, В. И. Самцов у 70 из них выделил стрептококк (64 раза вместе со стафилококком), а у 24 — дрожжеподобные грибки.

Лечение. Примочки из дезинфицирующих растворов (при мокнутии), мази и пасты с анилиновыми красками (2%), дегтярные пасты.

Профилактика. Лечение основного общего заболевания, местно ежедневные обтирания 2% салициловым спиртом, присыпка 5% борным тальком (С. Т. Павлов, 1960).

ОСТРАЯ ДИФФУЗНАЯ СТРЕПТОДЕРМИЯ ВЗРОСЛЫХ (STREPTODERMIA DIFFUSA ACUTA ADULTORUM)

Заболевание описано Н. Л. Россиянским и В. И. Фельдманом (1939). В части случаев возникновению диффузного процесса предшествует какой-либо инфекционный очаг на коже (опрелость, микробная экзема или др.). По-видимому, эта форма представляет собой своеобразную острую разновидность стрептококкового импетиго (Н. Л. Россиянский, 1943).

Характерно очень быстрое распространение процесса на большие участки кожи. Преимущественная локализация — лицо, шея, волосистая часть головы, конечности. В начале заболевания отмечаются общие явления — повышенная температура, головная боль, разбитость, бессонница.

ХРОНИЧЕСКАЯ ДИФФУЗНАЯ СТРЕПТОДЕРМИЯ (STREPTODERMIA DIFFUSA CHRONICA)

Хроническая диффузная стрептодермия, или стрептококковый эпидермодермит, встречается чаще, чем острая разновидность диффузной стрептодермии. В патогенезе хронических форм стрептодермий существенное значение имеет уменьшение сопротивляемости организма, неправильное лечение начальных очагов и различные неблагоприятные внешние факторы (В. А. Рахманов, 1961).

Клиника. Болеют преимущественно взрослые. Заболевание локализуется главным образом на голенях, на предплечьях и кистях, а также вокруг сосков и под грудными железами у женщин. Характерны односторонность поражения, резкие его границы, типичные стрептококковые пузыри на поверхности очага и вблизи него, толстые зеленовато-желтые корки и эрозивные влажные поверхности, эпидермальный отслаивающийся кнутри венчик, склонность к периферическому росту. Субъективные явления незначительные. Течение длительное. Эта форма часто осложняется экзематизацией, при этом возникает картина так называемой микробной экземы.

В этиологии пиококковых эпидермодермитов как не экзематизированных, так и экзематизированных, ведущую роль играют стрептококки (И. А. Сагал, 1953). Из участков поражения при микробной экземе выделяют стрептококков [гемолитических (М. Г. Мгебров, 1938)] и стафилококков. При этом в развитии сенсибилизации, помимо других моментов, играет роль распад ткани с последующим всасыванием продуктов расщепления белка (Л. Н. Машкиллейсон, 1945; А. П. Софронова и Е. Б. Беньямович, 1946).

Лечение. Лечение хронической диффузной стрептодермии проводится пастами и мазями, препаратами дегтя (5—10%), спиртовыми раство-

рами анилиновых красок, эмульсиями и мазями с антибиотиками и др. При микробной экземе часто хорошие результаты приносит мазь Вилькинсона (вначале пополам с цинковой пастой), а также паста с 5—10% АСД (антисептик-стимулятор Дорогова); при обострениях применяют холодные примочки из азотнокислого серебра (0,25%), риванола (1:1000) и др. При паратравматической и околораневой экземе необходимо одновременно лечить травматическое поражение, поддерживающее микробную экзему (свищи, ожоги, раны и др.). В тяжело и упорно протекающих случаях микробной экземы следует присоединять антибиотическую терапию (широкого спектра действия), которая, будучи применена без сочетания с обычным лечением, нередко оказывается недостаточно эффективной как при хронической диффузной стрептодермии, так и при микробной экземе (Л. Н. Машкиллейсон, 1960).

Профилактика. Необходимо лечить каждое, даже самое незначительное пиодермическое высыпание и предохранять окружающую его кожу от заболевания. В отношении паратравматической околораневой экземы основное значение имеет рациональный уход и лечение раны, правильное наложение гипсовой повязки и т. п.

ДЕРМАЛЬНЫЕ СТРЕПТОДЕРМИИ

ЭКТИМА ОБЫКНОВЕННАЯ (ECTHYMA VULGARE)

При обыкновенной эктиме возникает поражение того же характера, что и при стрептококковом импетиго, только более глубокое и расположенное на отечном основании. Всегда можно обнаружить стрептококков в чистой культуре, лишь редко примешиваются стафилококки (Lewandowsky, 1909). Из отечественных авторов стрептококковое происхождение эктимы было доказано Г. Г. Кондратьевым и Г. Ш. Юмашевым (1935) и др. Вместе с тем нельзя не отметить данных Przylipiak, Wittenberg (1954), которые в 2 случаях экспериментально вызвали типичную обыкновенную эктиму после внутрикожного введения взвеси золотистых гемолитических стафилококков, на основании чего эти авторы считают, что обыкновенная эктима может вызываться и стафилококками.

Особенно часто встречаются обыкновенные эктимы в военное время, что связано с травматизацией кожи нижних конечностей при большой загрязненности этих частей тела, с длительным пребыванием в сырой обуви и т. п. В другое время редко приходится видеть обыкновенные эктимы, возникновение которых, как правило, тесно связано с пониженной сопротивляемостью организма.

Патогистологически обнаруживается корка из роговых масс, фибрина, дегенерированных эпителиальных клеток, лейкоцитов и микроорганизмов; в дерме сосуды расширены, в центре поражения тромбированы; под дегенерированным эпителием коллагеновые волокна местами некротизированы, содержится много лейкоцитов. Вблизи изъязвления эпидермис отечен и акантотичен.

Клиника. Процесс начинается с пузыря с гнойным или гнойно-кровянистым содержимым. После того как пузырь вскрывается, на его месте образуется плотно сидящая желтовато-грязная корка, под которой обнаруживается язвенная поверхность — так называемая эктиматозная язва. Эта язва обычно круглой формы, с крутыми краями и гнойным дном. После ее заживления остается пигментированный рубец круглой формы.

Эктима локализуется преимущественно на голенях. Она чаще возникает у лиц молодого возраста. Продолжительность заболевания различная. При раннем лечении обыкновенные эктимы рубцуются в течение 1—2 недель; если же питание больного понижено или имеются какие-либо другие неблагоприятные факторы, рубцевание происходит медленно и иногда при этом возникают новые эктимы. В некоторых случаях обыкновенные эктимы осложняются лимфангоитом и лимфаденитом.

Диагноз. В отличие от сифилитической эктимы обыкновенная эктима окружена яркой разлитой воспалительной краснотой, а не темно-красным ободком; в отделяемом сифилитической эктимы можно найти бледных трепонем; кроме того, у больных всегда удается обнаружить какие-либо другие признаки сифилиса.

Лечение. Местная терапия в основном не отличается от таковой при стрептококковом импетиго. На язвенные поверхности накладывают эмульсию или мазь с антибиотиком (синтомицин, пенициллин, биомицин, тетрациклин), при излишних грануляциях применяют растворы азотистого серебра, мазь Микулича (с заменой перуванского бальзама бальзамом Шостаковского). При множественных эктимах показано парентеральное введение пенициллина или прием внутрь одного из антибиотиков широкого спектра действия (целесообразно при выборе антибиотика руководствоваться результатами антибиограммы, хотя клинические результаты совпадают с результатами антибиограммы далеко не всегда), а также проведение аутогемотерапии. Ослабленным и истощенным больным назначают, кроме того, усиленное питание, общеукрепляющие средства (витамины, препараты мышьяка и железа, рыбий жир и др.).

Профилактика. Запрещается мытье пораженных участков; окружающую их кожу следует обтирать каким-либо дезинфицирующим раствором, например 2% салициловым или камфарным спиртом.

ПРОНИКАЮЩАЯ, ИЛИ СВЕРЛЯЩАЯ, ЭКТИМА (ECTHYMA TEREBRANA)

Это очень редко встречающееся поражение кожи развивается почти исключительно у кахектичных детей и иногда у взрослых. Возбудителями могут быть стрептококки и синегнойная палочка.

Процесс локализуется на туловище, ягодицах и конечностях, причем иногда поражаются значительные участки кожи.

Лечение. Наряду с мерами по укреплению общего состояния ребенка назначают антибиотики широкого спектра действия, сульфаниламидные препараты. При обнаружении синегнойной палочки нужно прибегнуть к действующим на нее антибиотикам (стрептомицин, террамицин, неомицин и др.).

ХРОНИЧЕСКАЯ ПИОКОККОВАЯ ЯЗВА (ULCUS CHRONICUM PYOCOCCICUM)

Эту форму мы выделили в 1944 г. в отдельную разновидность пиодермии. Так как в большинстве случаев хроническая пиококковая язва развивается на месте предшествовавшей травмы (преимущественно на голенях) или вблизи него, мы отнесли ее к паратравматической пиодермии (Л. Н. Машкиллейсон, 1945).

Этиология и патогенез. В отделяемом пиококковых хронических язв обычно обнаруживают гемолитические стрептококки и золотистые стафилококки (Л. Н. Машкиллейсон, 1945). М. Т. Бриль и Н. Б. Пла-

хова (1947) выделили гемолитический стрептококк в 88% случаев (из 44); авторы высказывают мнение о том, что иногда обнаруживаемые при этом золотистые стафилококки принимают участие в обострениях язвенного процесса, дифтероиды же и дифтерийные палочки ухудшают и отягощают течение хронической пиококковой язвы.

Особенно часто хроническая пиококковая язва встречается в военное время. По К. Г. Патканьяну (1951), во время Великой Отечественной войны хронические пиококковые язвы составляли 5,2% всех пиодермитов, причем на первый год войны приходилось 19% всех язв, на второй — 25,3%, на третий — 39,8%, на последний год — 15,9%. У 86% больных язвы локализовались на голенях, у 10% — на стопах, у 4% — на бедрах. Большинство больных были в возрасте до 30 лет.

Под предварительной травмой здесь следует понимать не только механическую травматизацию, но и химическую, лучевую и микробную (очаг пиодермии типа фурункула, карбункула и пр.). Так, у наблюдавшихся нами (1945) больных хроническими пиококковыми язвами отмечались следующие травматические моменты в широком их понимании: механические травмы различного рода — у 25 больных, фурункулы — у 22, варикозный симптомокомплекс — у 6, химические и лучевые (лучи Рентгена) повреждения кожи — у 5. Нам (Л. Н. Машкиллейсон, 1945; А. П. Софронова и Е. Б. Бень-ямович, 1946), кроме того, удалось установить, что у больных хроническими пиококковыми язвами имеется сенсибилизация клинически здоровой кожи к продуктам расщепления белков кожи.

Таким образом, этио-патогенетическими компонентами здесь являются травма, микроорганизмы и неспецифическая сенсибилизация. При этом интересно отметить, что реакция у больных хроническими пиококковыми язвами клинически здоровых участков кожи на специфические антигены (стрептококковую и стафилококковую вакцины) значительно менее выражена, чем на белковые препараты, что, по-видимому, связано с длительным всасыванием продуктов распада собственно белка и с развивающейся в результате этого значительной сенсибилизацией к этим продуктам (Л. Н. Машкиллейсон, 1945).

Патологическая анатомия. В деструктивной стадии по краям язвы обнаруживается значительное разрастание эпителия, местами с отшнурованием отдельных тяжей (М. Т. Бриль, 1947); в основании язвы имеется мощный инфильтрат, главным образом из лимфоцитов, плазматических клеток и небольшого количества полинуклеаров, моноцитов и фибробластов. Кровеносные сосуды сужены, склерозированы; коллагеновые волокна набухшие, в области инфильтрата распадаются; эластическая ткань заметна лишь в глубоких участках дермы. Нервные окончания в эпидермисе исчезают, в верхней части дермы нервные волокна утолщены, распадаются на фрагменты, отмечается их варикозность и вакуолизация, в сосочковом слое — зернистый распад осевых цилиндров.

Клиника. Вначале на месте будущей пиококковой язвы возникает покраснение и припухлость кожи или же, как при обыкновенной эктиме, плоский пузырь или пустула; иногда ей предшествует фурункул. Быстро происходит изъязвление, причем язва с самого начала бывает окружена отечным воспалительным ободком. Постепенно величина язвы увеличивается, иногда достигая размера ладони. Форма язвы круглая или овальная, иногда неправильная, края ее обычно обрывистые, плотноватые, дно нередко покрыто некротическим распадом. Обычно бывает значительное количество жидкого гнойного отделяемого. Длительность этой деструктивной стадии процесса (М. Т. Бриль, 1947) составляет от 2 недель до 2 месяцев и больше. Язва и ее

края болезненны, особенно при ощупывании при надавливании. В дальнейшем некротическая ткань отторгается, язва постепенно очищается, дно становится ровным, как бы лакированным, часто ливидного цвета, без наклонности к развитию свежих грануляций. Иногда бывает 2, 3 и больше язв. Среди наших больных одна язва имелась у 11 больных, две язвы и больше — у 49 больных (Л. Н. Машкиллейсон, 1945). Рубцевание язвы происходит или от периферии к центру или (иногда и одновременно) начинается в центральной части поражения одним или несколькими островками, которые затем сливаются.

Диагноз. От обыкновенной эктимы хроническая пиококковая язва отличается отсутствием корковой стадии, столь характерной для первой, а также большей торпидностью и длительностью течения. От варикозной язвы хроническая пиококковая язва отличается отсутствием расширенных вен, быстрым началом, значительно большей наклонностью к рубцеванию, молодым возрастом больных. От хронической глубокой и вегетирующей пиодермии хроническая пиококковая язва отличается большей глубиной процесса, более правильной формой язв, отсутствием подрытых краев, отсутствием наклонности к серпигинизации и рубцов, напоминающих таковые после колликвативного туберкулеза кожи (скрофулодерма).

Лечение. Из 24 наших больных, леченных черепицеобразным наложением лейкопластыря в виде «сетки» со сменой пластыря каждые 5—7 дней, у 17 язвы полностью зарубцевались (Л. Н. Машкиллейсон, 1945). Противопоказано наложение пластыря при наличии резкого раздражения кожи вокруг язвы. Можно комбинировать этот метод лечения с нанесением на язвенную поверхность антибиотического препарата. Л. А. Штейнлухт и Л. Н. Смирнова (1958) наблюдали благоприятное действие при пиококковых язвах 0,5—5% мазей с колимицином. Можно применять желатиново-цинковые повязки, а также окклюзивные гипсовые повязки (Л. А. Абрамович, 1948), повязки с 10% сульфонина (производное 4-диаминодифенилсульфона) (М. Г. Подгаецкая, 1957).

Из методов общего лечения можно рекомендовать местную циркулярную новокаиновую блокаду, впрыскивания антиретикулярной цитотоксической сыворотки Богомольца (Л. Н. Машкиллейсон, Е. Б. Беньямович, В. А. Лаптев и М. Б. Сегаль, 1946), витамины А, Е, B_1, B_2 и другие общеукрепляющие средства.

Профилактика. Больные, перенесшие хронические пиококковые язвы, должны предохранять область бывшего поражения от всякой травматизации. Одной из важных профилактических мер является своевременное лечение пиодермических высыпаний на нижних конечностях.

Так как в этиологии большинства клинических форм хронической глубокой пиодермии первенствующее значение имеют стафилококки, представляется более целесообразным привести их описание в главе о стафилококковых пиодермиях.

РОЖА (erysipelas)

Синонимы: Rotlauf (нем.); rosa (лат.); Wundrose (нем.).

Слово erysipelas происходит от двух греческих слов — erythros — красный и pella — кожа. Русское название «рожа» обязано переносу названия цветка розы на болезнь из-за сходства в цвете (В. Иванов и М. Молоденков, 1962).

Рожа представляет собой вызываемое стрептококками и сопровождающееся лихорадочным состоянием острое очаговое серозно-экссудативное воспаление кожи, включая подкожную жировую клетчатку.

Рожа была описана еще Гиппократом, различавшим рожу «травматическую» и «идиопатическую» (возникавшую, как он думал, в результате действия внутренних причин). Гален считал причиной рожи нарушение деятельности желчного пузыря. Этот взгляд имел сторонников и значительно позже. Некоторые врачи первой половины XIX века (Schönlein и др.) относили рожу в одну группу (erysipelaceen) с опоясывающим лишаем, крапивницей, оспой и скарлатиной. Но в то же время еще Gregory (1777) считал, что рожа вызывается особым ядом. Такого же взгляда придерживался и Hunter. Эти английские авторы, как и Velpeau и Trousseau во Франции (1929), указывали на заразительность рожи и на роль незначительных повреждений кожи (возможные входные ворота для инфекции). Но только Fehleisen (1882) показал, что рожа вызывается патогенным микроорганизмом, внедряющимся в лимфатические сосуды кожи и подкожного жирового слоя. При этом Fehleisen выделил культуру «рожистого стрептококка» и затем вызвал экспериментальную рожу у 6 больных туберкулезной волчанкой и кожным раком. Через 14 лет Petruschky (1896) установил экспериментально, что рожа у человека может быть вызвана и стрептококками, которые были выделены не у больных рожей, и что таким образом, «рожистый стрептококк» *идентичен обычному гноегенному стрептококку*.

Из других ученых второй половины прошлого века ценные исследования по роже принадлежат И. Гениште (1864), Н. И. Пирогову (1865) и др.

Этиология. Возбудителем является стрептококк группы А. Патогенные свойства стрептококков, вызывающих рожу, сходны с таковыми стрептококков, выделяемых при острых и хронических стрептодермиях (М. И. Гусельникова, 1953). Заражение чистой культурой гемолитических стрептококков не всегда приводит к развитию рожи, в то время как инокуляция материала от больных рожей вызывает, как правило, развитие рожистого воспаления. «Сущность рожистого процесса правильнее рассматривать как разновидность реакций организма на стрептококк» (И. В. Давыдовский, 1956).

Вопрос о существовании стафилококковой рожи еще не решен. По Berbendt (1937), случаи «стафилококковой рожи», описывавшиеся под названием стафилококкоза, в действительности представляют собой не рожу, а флегмону.

Иммунология. Весьма широкое распространение стрептококка имеет следствием адаптацию к нему человека, которая нарушается при неблагоприятных влияниях внешней среды, изменяющих реакцию организма на стрептококки, в результате чего возникает заболевание (Э. А. Гальперин, 1960). Как показали исследования Р. Р. Рыскинда (1958), при роже происходит аллергическая перестройка организма, почти не зависящая от степени тяжести, локализации рожистого процесса, его формы и возраста больных. Внутрикожные пробы с термостабильной фракцией токсина гемолитических стрептококков оказались положительными у 95,8% больных рожей в остром периоде и у 99,8% — в периоде выздоровления. И. М. Лямперт и Р. М. Гуревич (1950) находили в моче больных рожей стрептококковые антигены, причем несколько чаще они обнаруживались в более ранние сроки болезни. Все эти данные указывают, что уже в начале заболевания рожей у больных *наступает аллергическая перестройка организма*.

Как известно, рожа склонна к рецидивированию. На это указывали еще И. Гениште (1864) и Н. И. Пирогов (1865). Причиной рецидивов могут

быть самые различные раздражители, которые, достигнув определенного порога, вызывают, возможно, по законам параллергии обострение тлеющей инфекции (Э. А. Гальперин, 1960). В. А. Постовит (1957), находивший повышенную проницаемость кровеносных капилляров у больных тяжело протекавшей рожей и у половины больных со средней тяжестью течения заболевания, считает, что резко повышенная проницаемость кровеносных капилляров указывает на опасность возникновения рецидивов рожи.

По данным В. Л. Черкасова, при заболевании рожей часто наблюдается повышение титров анти-О-стрептолизинов и значительно реже — повышение титров антигиалуронидазы. При первичном заболевании титры анти-О-стрептолизина, антигиалуронидазы и антистрептокиназы обычно нарастают. В противоположность этому при рецидивах рожи отмечены низкие титры антигиалуронидазы и антистрептокиназы и отсутствие нарастания антител в течение болезни, что, по-видимому, может свидетельствовать об ослаблении иммунологической реактивности организма (В. Л. Черкасов, 1962а). Однако, по данным Brandao (1960), при хронической роже титр антистрептолизина выше и дольше держится на высоких цифрах, чем при острой форме.

Реакция оседания эритроцитов повышена как при острой, так и при хронической роже, но в первом случае она быстро нормализуется, а во втором продолжает оставаться длительное время высокой.

Патогенез и гистопатология. Через входные ворота — на месте ранения, ссадины, царапины, прививки, расчесов и т. п.— стрептококки проникают в поверхностные, а затем быстро и в глубокие слои кожи, распространяясь по лимфатическим путям. В то же время И. В. Давыдовский (1956) указывает, что «для очень многих» остается недоказанным местное внедрение инфекции при роже и допускается возможность гематогенной инфекции кожи.

Fehleisen (1882) установил экспериментально на человеке, что с момента инфекции до появления озноба и лихорадки проходит от 15 до 61 часа; по Meyer-Rona (1958), инкубация длится от нескольких часов до 2 дней; по Duperrat (1959), — от 3 до 7 дней.

Высокий антитоксический иммунитет и сенсибилизация к стрептококку, которая может быть обнаружена уже в начале заболевания, позволяет предполагать, что заболеванию рожей предшествуют другие стрептококковые инфекции (И. М. Лямперт, 1962), в частности ангины, синуситы, гаймориты, фронтиты, риниты и т. п.

При роже не только отсутствует антимикробный иммунитет, но у больных развивается специфическая сенсибилизация к стрептококкам, которая часто остается на долгое время и после клинического излечения процесса. Эта сенсибилизация проявляется в соответствующих случаях рецидивами рожистого воспаления. Видимо, тлеющая инфекция остается на месте бывшего клинически выраженного рожистого воспаления или же в каком-либо другом очаге стрептококковой инфекции. В развитии сенсибилизации и рецидивов рожи основную роль играют очаги хронической стрептококковой инфекции в организме. В свете этого можно говорить о возможности эндогенного возникновения рожи.

На значительную роль параллергии в патогенезе рецидивирующей рожи указывают исследования, касающиеся связи рецидивов рожистого воспаления нижних конечностей с грибковыми заболеваниями стоп (Sulzberger, Rostenberg, Goetze, 1937; А. А. Шеклакова, 1955; З. Г. Бережной, 1959, и др.). Лечение дерматомикоза, в частности эпидермофитии стоп, нередко

позволяет добиться излечения рецидивирующего рожистого воспаления в случаях, когда обычная терапия успеха не приносит.

Вторичная рожа иногда возникает на месте какого-либо гнойного процесса — флегмоны, карбункула и др., а также на участках кожи, пораженных другими неиококковыми заболеваниями кожи — туберкулезной волчанкой, варикозной язвой и др. В настоящее время экзогенная инфекция ран с последующим развитием рожистого воспаления почти не встречается (Э. А. Гальперин, 1960).

Гистологически в собственно коже и в подкожной клетчатке обнаруживается резко выраженный отек ткани, расширение лимфатических сосудов и кровеносных капилляров. Вся дерма, а иногда и подкожный жировой слой диффузно инфильтрированы. Инфильтрат состоит из полиморфноядерных лейкоцитов и лимфоцитов. В большом количестве стрептококки имеются в верхней части дермы, причем лимфатические сосуды в периферических участках очага полностью затромбированы стрептококками. В подкожной клетчатке стрептококки в большом количестве в виде полос располагаются в лимфатических сосудах и щелях как в центральных, так и в периферических участках поражения. В кровеносные сосуды стрептококки проникают лишь до наружной адвентиции, и только в самых тяжелых случаях удается обнаружить возбудителей внутри кровеносных сосудов (Gans, Steigleder, 1955). Отек ведет к разрыхлению соединительной ткани, при этом местами теряется фибриллярный характер коллагена. Эластическая ткань во время острой фазы болезни обнаруживается с большим трудом. Но так как в подавляющем большинстве случаев рожи не развивается истинный некроз дермы, процесс заканчивается без образования рубцовой ткани. При гангренозной и флегмонозной роже остаются рубцы. В случаях очень резко выраженного отека в дерме могут образоваться пузыри. При этом отек чаще приподнимает весь эпидермис целиком (Lever, 1958), реже пузырь бывает внутриэпидермальным; в пузырях очень редко находят стрептококки (Gans и Steigleder, 1955). Благодаря отеку сосочкового слоя страдают и клетки базального слоя эпидермиса; они теряют способность нормально окрашиваться; их протоплазма кажется смытой, границы клеток неясны.

Течение, осложнения и прогноз. При тяжелых общих явлениях — потрясающем ознобе, повышенной температуре (до 39—40°, реже 41°), резкой головной боли, иногда тошноте и рвоте — возникают кожные изменения. Горячая на ощупь, напряженная и блестящая кожа представляется резко покрасневшей, причем краснота быстро распространяется. Границы поражения очень резкие зигзагообразные, их часто сравнивают с языками пламени (рис. 70). По периферии отмечается возвышающийся вал. При надавливании краснота исчезает. Пораженный участок болезнен, особенно при надавливании на периферический вал.

При локализации рожи на лице обычно увеличиваются регионарные лимфатические узлы. Рожистый процесс локализуется чаще на лице, по И. Геништа (1864) — в 72,4%. По Meyer-Rona (1958), лицо и волосистая часть головы поражаются в 90% случаев. На втором месте — голени. Вообще же рожистый процесс может возникнуть на любом участке кожи, а в редких случаях и на слизистых оболочках. Рожистая ангина может перейти на гортань и повести к ее стенозу (необходима трехеотомия). Редко встречается рожа влагалища.

Начавшись на носу, губе или щеке, рожистое воспаление может перейти на лоб, ушные раковины и волосистую часть головы, где возможно частичное выпадение волос (после излечения рожи волосы отрастают).

При локализации рожистого воспаления на участках с рыхлой подкожной клетчаткой, например в области век и особенно на мошонке, отечность может быть настолько значительной, что краснота отступает на второй план. В некоторых случаях отечное пропитывание мошонки и полового члена достигает колоссальной степени. При роже подбородка кожа очень напряжена, имеет вид апельсинной корки и чрезвычайно болезненна.

Уже в первые дни болезни общие явления (повышение температуры, токсические явления) обычно проходят или значительно уменьшаются.

При современных способах лечения рожу часто удается излечить в несколько дней. В середине прошлого века длительность рожи составляла в среднем 21 день (И. Геништа, 1864).

Наряду с типичной картиной рожистого воспаления встречаются следующие его формы:

Булезная рожа (erysipelas bullosa), при которой на рожистой красноте образуется большее или меньшее количество разной величины пузырей (и пузырьков), ссыхающихся в корки или образующих после вскрытия эрозивные поверхности. В 7—8% случаев возникает пустулизация (erysipelas pustulosa). Реже в настоящее время встречается гангренозная и флегмонозная рожа (erysipelas gangraenosa, phlegmonosa).

Своеобразную разновидность представляет блуждающая рожа (erysipelas migrans). Strasser (1919) говорил о блуждающей роже в тех случаях, когда процесс быстро распространялся на большие поверхности тела, при этом уже раз пораженные участки поражались вновь. Случаи медленного распространения рожистого процесса на значительные поверхности тела некоторые авторы называют ползучей рожей.

К более редким формам относится безлихорадочная рожа (erysipèle apyrétique), описанная Milian и Monghal (1940); и белая рожа (erysipelas alba), описанная Milian (1934), при которой краснота кожи выражена очень слабо или отсутствует вовсе.

В те времена, когда рожа являлась частым осложнением ран, ею, естественно, значительно чаще страдали мужчины (в военное и послевоенное время); вообще же женщины болеют рожей несколько чаще мужчин, по А. И. Ермоленко (1958), втрое чаще. В холодное время число рожистых больных и рецидивов рожи, особенно лица, увеличивается.

Болеют главным образом люди среднего и пожилого возраста. У грудных детей, стариков, у истощенных и ослабленных людей рожа протекает тяжелее и чаще возникают осложнения.

При современных методах лечения смертность от рожи незначительная. Грудные дети иногда погибают от блуждающей рожи или от рожи, осложненной менингитом. Цифры летальности от рожи в прежнее время значительно расходились у различных авторов, что, по-видимому, зависело от уровня жизни населения и от характера лечения. По Ude и Platou (1930), летальность от рожи в зависимости от лечения составляла 23,8—7,6%.

Хроническая рецидивирующая рожа (erysipelas chronica recidivans). Еще И. Геништа (1864) писал: «Рожа (истинная) отличается от острых сыпей тем, что поражает особь не один раз в жизни, но, напротив, предрасполагает к новому заболеванию». Отдельные авторы различают при этом возвраты и рецидивы, понимая под первыми повторную рожу после безлихорадочного интервала в 1—5 дней. Strasser (1919) определял частоту возвратов рожи в 5—6%. Но большинство авторов говорит только о рецидивах рожи. «Возвраты» же рожи в вышеприведенном понимании являются не чем иным, как недолеченным первичным рожистым воспалением.

По А. В. Гуляеву и К. П. Маркузе (1932), рецидивы рожи встречались у 18,2%. При современных методах лечения рецидивы рожи стали встречаться реже, чем раньше. Чаще они возникают в возрасте 40—60 лет (А. И. Ермоленко, 1958).

Характерно рецидивирование процесса на месте первоначального очага поражения. Чаще рецидивы возникают в течение первых 6—12 месяцев после начала заболевания, нередко уже в первые недели после первого приступа болезни. У части больных при этом развивается хроническая рецидивирующая рожа. Количество рецидивов иногда исчисляется десятками, а длительность заболевания — многими годами. Хроническая рецидивирующая рожа бывает чаще на лице (губы, щеки, веки), голенях, в области половых органов. Рецидивы рожи протекают легче, чем первый приступ заболевания, общие явления при этом выражены меньше, чем в первый раз, или совсем отсутствуют, но в то же время у больных в результате многочисленных повторных рецидивов разрастается соединительная ткань кожи и подкожной клетчатки с нарушением лимфообращения, возникает рожистая слоновость.

При наличии постоянного очага стрептококковой инфекции и отсутствии сколько-нибудь достаточного сопротивления инфекции возможно развитие осложнений, в частности сепсиса, эндокардита, тромбоза вен, флебита, артропатий, наружного отита, менингита, некротических язв.

Диагностические затруднения могут встретиться в некоторых случаях хронической рецидивирующей рожи при локализации ее на лице; в этих случаях ее иногда трудно отличить от макрохейлии, иногда являющейся составной частью синдрома Мелькерссона —Розенталя (Melkersson, Rosenthal), и от рожеподобной экземы. Отсутствие при хронической рецидивирующей роже экссудативных явлений и очень резкие границы поражения отличают ее от рожеподобной экземы, а характерное рецидивирование процесса со светлыми промежутками совершенно не свойственно макрохейлии.

Лечение. Введение в терапию сульфаниламидных препаратов, а затем антибиотиков сделало рожу, за крайне редким исключением (преимущественно у истощенных лиц старческого возраста), заболеванием, не опасным для жизни.

Эффективны антибиотики широкого спектра действия: пенициллин, стрептомицин, синтомицин, левомицетин, тетрациклин. Они быстро устраняют явления токсикоза, снижают температуру и ведут к исчезновению болей в очаге поражения, несколько медленнее проходят изменения кожи. Длительность лечения рожистого воспаления заранее нельзя точно определить, в среднем она составляет 5—7 дней. Наш опыт показывает, что хроническая рецидивирующая рожа чаще развивается у тех больных, у которых слишком рано была прекращена антибиотическая терапия первичного рожистого воспаления.

Об успешном применении при роже пенициллина сообщали Г. П. Руднев и Э. А. Гальперин (1956); пенициллин вводили через каждые 3 часа по 10 000—12 500 ЕД или через каждые 12 часов по 100 000—200 000 ЕД в течение 3—4 суток.

Стрептомицин вводят 2 раза в день по 250 000 ЕД (Р. Р. Рыскинд, 1958), синтомицин и левомицетин — по 0,5 г 6 раз в день (Э. А. Гальперин, 1960).

Об успешном действии при роже тетрациклина сообщили В. Л. Черкасов (1962б) и В. Р. Соболев и В. Л. Черкасов (1962). По данным В. Л. Черкасова, эффективность тетрациклина (по 400 000 ЕД через каждые 6 часов) при этом большая, чем пенициллина.

При тяжелом течении рожи и при ее осложнениях показана комбинированная терапия антибиотиками и сульфаниламидными препаратами. В благоприятном течении рожи в отношении рецидивов при сочетании обычной терапии с введением АКТГ и кортизона сообщают М. Г. Валеева и В. В. Горюнова (1963).

Местно рекомендуются эритемные дозы ультрафиолетового света, синтомициновая эмульсия, ихтиоловые и ихтиолово-камфарные мази. Имеется сообщение об успешном применении пенициллин-новокаиновой блокады (Ж. М. Лопатина, 1961). При значительной отечности и в случаях буллезной рожи назначают согревающие компрессы из риванола (1:1000), уксуснокислого глинозема (столовая ложка на полстакана воды) или какого-либо другого дезинфицирующего противовоспалительного средства. Предварительно пузыри вскрывают и их покрышки срезают.

Очень трудно лечение хронической рецидивирующей рожи, даже если еще не развилась слоновость. Основная задача при этом заключается в обнаружении и устранении очагов фокальной инфекции. В случае обнаружения у больного микоза стоп следует провести лечение этого заболевания.

Обычно применение антибиотиков или сульфаниламидов (в отдельности или одновременно) только устраняет очередной рецидив рожи, отечность же в той или иной степени остается, и через некотоое время возникает новый рецидив болезни. При этом наряду с антибиотиками рекомендуется аутогемотерапия, а иногда и лактотерапия. Ультрафиолетовые облучения пораженного участка проводятся и вне приступов рожи. При уже развившейся слоновости, кроме всех этих средств, может быть применена рентгенотерапия.

Эпидемиология. Мнения о заразительности рожи расходятся. С введением асептики и антисептики рожа перестала быть эпидемическим заболеванием; внутрибольничные заражения ею стали большой редкостью. Случаи контактной инфекции представляют исключение (А. В. Гуляев и К. П. Маркузе, 1932), И. В. Давыдовский также считает рожу незаразительным заболеванием. Некоторое авторы (В. М. Жданов, Л. В. Черникова и О. Е. Вязов, 1955, и др.) продолжают считать рожу эпидемической заразной болезнью, которая может передаваться медицинским персоналом.

Профилактика. Еще не так давно — до введения в терапию сульфаниламидов и антибиотиков — рожу рассматривали как весьма контагиозное заболевание и больных госпитализировали в специальные рожистые отделения больниц. В настоящее время госпитализация больных рожей не является обязательной и лечение большей частью проводится на дому. Госпитализируют обычно лишь больных с тяжело протекающим заболеванием, а также больных с осложненной рожей.

В больницах рожистые больные могут находиться в общих палатах для гнойных больных при условии строгого соблюдения асептики. Перевязывают больных рожей в общих гнойных перевязочных в последнюю очередь (после перевязки других больных), причем перчатки и инструменты, с помощью которых делают перевязки, кипятят отдельно, перевязочные материалы сжигают. Больные должны иметь отдельные подкладные судна и мочеприемники (В. Иванов и М. Молоденков, 1962). Обслуживающий персонал должен строго соблюдать правила антисептики.

Личная профилактика рожи состоит в своевременном лечении имеющихся заболеваний, в первую очередь полости рта и носа, а также в лечении и гигиеническом содержании случающихся нарушений целости кожи.

Профилактикой хронической рецидивирующей рожи и часто следующей за ней рожистой слоновости является в первую очередь доведение до конца лечения первого приступа рожи и принятие всех возможных мер по обнаружению и устранению очагов фокальной инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

Абрамович Л. А. Воен.-мед. ж., 1948, № 7, стр. 61.
Бережной З. Г. Вестн. дерматол. и венерол., 1959, № 3, стр. 40.
Бриль М. Т. В кн.: Хронические пиококковые язвы голеней. Томск, 1947, т. 1, стр. 1.
Бриль М. Т. и Плахова Н. Б. В кн.: Хронические пиококковые язвы голеней. Томск, 1947, т. 1, стр. 48.
Валеева М. Г. и Горюнова В. Г. Казанский мед. ж., 1963, № 4, стр. 27.
Виленчук А. Я. Сов. врач. ж., 1940, № 1, стр. 39.
Гальперин Э. А. Ж. микробиол., 1960, № 1, стр. 125.
Гениш т И. Об истинной роже. М., 1864.
Големба П. И. Вестн. венерол. и дерматол., 1955, № 1, стр. 45.
Голосовкер С. Я. Пиодермия у детей. Л., 1960.
Горчаков И. А. Сов. мед. 1940, № 12, стр. 10.
Гуляев А. В. и Маркузе К. П. Сов. хир., 1932, т. 3, в. 3, стр. 136.
Гусельникова М. И. Труды Ленинградского санитарно-гигиенического мед. ин-та. Л., 1953, т. 15, стр. 101.
Давыдовский И. В. Патологическая анатомия и патогенез болезней человека. М., 1956, т. 1, стр. 329.
Елецкий А. Венерол. и дерматол., 1927, № 1, стр. 36.
Ермоленко А. И. Казан. мед. ж., 1958, № 5, стр. 5.
Иванов В. и Молоденков Н. БМЭ. М., 1962, т. 28, стр. 1067
Иванов Н. А. Околораневая микробная экзема. Л., 1952.
Кожевников П. В. Труды Туркменского мед. ин-та. Ашхабад, 1947, т. 3, стр. 285.
Кондратьев Г. Г. и Юмаев Г. Ш. Казан. мед. ж., 1935, № 8—9, стр. 1034.
Лопатина Ж. М. Хирургия, 1961, № 4, стр. 105.
Лямперт И. БМЭ. М, 1962, т. 28, стр. 1067.
Машкиллейсон Л. Н. Вестн. венерол. и дерматол., 1945, № 1, стр. 36.
Машкиллейсон Л. Н. Инфекционные и паразитарные болезни кожи. М., 1960.
Машкиллейсон Л. Н., Беньямович Е. Б., Лаптев В. А. и Сегаль М. Б. Сборник трудов Центрального кожно-венерологического ин-та. М., 1946, т. 9, стр. 65.
Мещерский Г. БМЭ. М., 1930, т. 11, стр. 305.
Мещерский Г. И. В кн.: Основы клинической, экспериментальной и социальной венерологии и дерматологии. Под ред. А. П. Иордана. М. — Л., 1931, т. 1, стр. 296.
Патканьян К. Г. В кн.: Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941—1945 гг., М., 1951, т. 27—28, стр. 25.
Перельдик Д. Л. Вестн. дерматол. и венерол., 1958, № 2, стр. 83.
Подвысоцкая О. Н. Актуальные вопросы теории и практики дермато-венерологии. Л., 1940, т. 3, стр. 49.
Подгаецкая М. Г. Вестн. дерматол. и венерол., 1957, № 3, стр. 13.
Постовит В. А. Врач. дело, 1957, № 4, стр. 379.
Раутенштейн Э. И. Пиодермии у детей. Л., 1945.
Рахманов В. А. В кн.: Многотомное руководство по дермато-венерологии. Под ред. С. Т. Павлова. М., 1961, т. 2, стр. 176.
Россиянский Н. Л. Гнойничковые болезни кожи. М., 1943.
Россиянский Н. Л. и Фельдман В. И. Сборник трудов по дермато-венерологии Центрального кожно-венерологического ин-та. М., 1939, т. 4, стр. 54.
Руднев Г. П. и Гальперин Э. А. В кн.: Пенициллин и применение его в клинике. М., 1956, стр. 137.
Рыскинд Р. Р. Ж. микробиол., 1958, № 12, стр. 21.
Сагал И. А Труды Ленинградского санитарно-гигиенического мед. ин-та. Л., 1953, стр. 113.
Самцов В. И. В кн.: Экспериментальные и клинические исследования кожно-венерологического ин-та. Л., 1956, т. 11, стр. 205.
Серпер В. М. и Израильсон М. М. Русск. вестн. дерматол., 1926, т. 4, № 2, стр. 106.
Синани М. Ф. В кн.: Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941 — 1945 гг. М., 1951, т. 27—28, стр. 83.
Соболев В. Р. и Черкасов В. Л. Антибиотики, 1962, т. 7, № 9, стр. 836.

Софронова А. П. и Беньямович Е. Б. Вестн. венерол. и дерматол., 1946, № 1, стр. 17.
Троицкая А. Д. Пиодермиты. Л., 1958.
Фельдман В. И. Сборник трудов Центрального кожно-венерологического ин-та. М., 1939, т. 5, стр. 79.
Фельдман В. И. Вестн. венерол. и дерматол., 1953, № 4, стр. 28.
Черкасов В. Л. Ж. микробиол., 1962, № 9, стр. 122.
Черкасов В. Л. Сов. мед., 1962, № 1, стр. 58.
Шеклакова А. А. В кн.: Очерки по грибковым заболеваниям кожи. М., 1955, стр. 145.
Штейнлухт Л. А. и Смирнова Л. Н. В кн.: Экспериментальные и клинические исследования по антибиотикам. Л., 1958, стр. 372.
Яснитский Н. Н. Сборник трудов клиники кожных и венерических болезней Казанского мед. ин-та. Казань, 1948, стр. 18.
Brandao F. N. Hautarzt, 1960, Bd. 11, № 3, S. 117.
Darier J. Précis de dermatologie. Paris, 1928.
Fricker J. Presse méd., 1936, v. 44, p. 188.
Gans O. u. Steigleder G.-K. Histologie der Hautkrankheiten. Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1955, Bd. 1, S. 362.
Hill L. W. Am. J. Dis. child., 1919, v. 17, p. 270.
(Lever W. F.) Левер У. Ф. Гистопатология кожи. Пер. с англ. М., 1958, стр. 184.
Lewandowsky. Arch. Derm. Syph., 1909, Bd. 94, S. 163.
McCullough G. C. a. oth. J. Pediat., 1951, v. 38, p. 346.
Meyer-Rohn J. В кн.: Dermatologie und Venerologie. Hrsg., v. H. A. Gottron u. W. Schönfeld. Stuttgart, 1958, Bd. 2, T. 2, S. 1154.
Milian G. et Monghal. Paris méd., 1940, v. 1, p. 122.
Przylipiak R., Wittenberg L. Przeglad dermatol. i wenerol., 1954, m. 4, стр. 297.
Sabouraud R. Pyodermites et eczémas. Paris, 1928.
Schubert M. Dermatol. Ztschr., 1925, Bd. 46, S. 198.
Sulzberger M. B., Rostenberg A. Jr. a. Goetze D. J. Am. Med. Ass., 1937, v. 108, p. 2189.
Takenouchi K., Imai T. a. Shimazaki J. J. Chiba Med. Soc., 1962, v. 38, № 2, p. 140, Ref.: Excerpta med. Sect. XIII, 1963, v. 17, № 10, p. 457.
Ude W. H. a. Platou E. S. J. Am. Med. Ass., 1930, v. 95, p. 1.

ГЛАВА VIII

СИБИРСКАЯ ЯЗВА

Синонимы: anthrax (лат., англ.); Milzbrand (нем.); charbon (франц.); злокачественный карбункул; pustula maligna (лат.), malignant anthrax (англ.), anthrax charbon, charbon bacteridien (франц.).

Сибирская язва — острая инфекционная болезнь, типичный представитель зоонозов. Являясь болезнью животных, преимущественно травоядных, она при известных условиях поражает и человека.

КРАТКАЯ ИСТОРИЯ СИБИРСКОЙ ЯЗВЫ

Н. Н. Гинсбург

Сибирская язва известна еще с глубокой древности. С IX—X века сибирская язва была широко распространена в Европе. Крупные эпидемии сибирской язвы поразили Европу и Сибирь в XVII веке (Л. В. Громашевский и Г. М. Вайндрах, 1947; В. А. Башенин, 1955). В середине XVIII века Morand (1766) дал первое достоверное описание сибирской язвы (кожной формы) у человека. До этого сибирскую язву у людей и животных в России наблюдали Иоганн Гмелин (1731), А. Эшке (1758), Н. Ножевщиков (1762)[1]. В 1788 г. С. С. Андриевский опытом на себе (самозаражением) доказал идентичность сибирской язвы человека и животных. Именно с именем этого русского врача, работавшего на Урале и представившего в медицинскую коллегию свое сочинение «О сибирской язве», связывается название болезни[2]. Русские врачи И. Петерсон (1790), М. Гамалея (1792) первыми указали на возможную роль насекомых в распространении сибирской язвы. В 1863 г. Davain представил во Французскую академию наук доклад, в котором показал в опытах прямого заражения кроликов и пассажа от животного к животному, что обнаруженная им ранее в крови и соке селезенки палочка («инфузория») является действительно возбудителем сибирской язвы. Davain назвал ее «бактеридией».

Первым автором, подробно описавшим в России сибирскую язву после открытия ее возбудителя, был П. Любимов (1867). До него П. Богдановым была защищена диссертация, носившая название «О карбункулезных больных» (1863). В 1881 г. Р. С. Четыркин впервые описал кишечную форму сибирской язвы у человека и связал ее с употреблением мяса больного животного.

---

[1] Цит. по И. Безденежных и Л. Девятовой, 1963.
[2] Цит. по Э. Н. Шляхову, 1960.

Дальнейшие успехи в разработке этиологии сибирской язвы, равно как и многих других вопросов, связанных с этой инфекцией, связаны с именем Роберта Коха (Koch, 1887). Разработка же иммунопрофилактики сибирской язвы, точнее открытие возможности защитить восприимчивое животное от сибирской язвы инъекцией ему живых ослабленных бацилл сибирской язвы, принадлежит, как известно, Луи Пастеру (Pasteur, 1879). Из отечественных авторов, посвятивших в конце XIX, начале XX столетия свои исследования многочисленным вопросам, связанным с этиологией, микробиологией, патогенезом, эпизоотологией, эпидемиологией, специфической и неспецифической профилактикой сибирской язвы, необходимо назвать И. И. Мечникова, Л. С. Ценковского, Н. Ф. Гамалею, В. К. Высоковича, С. Н. Вышелесского, А. А. Владимирова, Н. К. Сошественского, Н. Н. Мари, И. А. Добрейцера и многих других[1].

Начатое на подлинно научной основе с середины прошлого века, после открытия возбудителя, изучение сибирской язвы было фактически завершено уже к 30-м годам настоящего столетия. К этому времени оказались в значительной мере разработанными решающие разделы учения об этой инфекции: ее этиология, микробиология, лабораторная диагностика, эпизоотология и эпидемиология, а также, в необходимой для борьбы с этой инфекцией мере, ее патогенез, специфическая для сельскохозяйственных животных и неспецифическая профилактика, наконец, ее клиника и лечение. (Исчерпывающее состояние изложенных вопросов на этот срок было дано в ряде капитальных трудов и в том числе прежде всего в обзоре Sobernheim, 1931.) Проблема в то время казалась достаточно ясной.

С начала 40-х годов, однако, интерес к сибирской язве, в основном к ее возбудителю, факторам его вирулентности и патогенезу инфекции вновь возрос. Более того, возникла новая глава в учении об инфекции — ее иммунопрофилактика у человека. Публикация соответствующих работ за рубежом шла преимущественно по линии военных лабораторий — Портон (Англия), Кэмп-Дейтрик (США) — и сопровождалась там обсуждением в печати возможного военного значения возбудителя сибирской язвы (Н. С. Гарин, 1960). Возник, таким образом, совершенно новый аспект проблемы, касающийся прямо и непосредственно только человека и заражения его сибирской язвой вне связи с обычными, встречающимися в естественных условиях путями (источниками) заражения и факторами передачи этой инфекции. Этот период ознаменовался появлением большого количества исследований в различных направлениях и привел к раскрытию многих новых, ранее неизвестных фактов.

ЭТИОЛОГИЯ

Н. Н. Гинсбург

Возбудитель сибирской язвы (сибиреязвенная палочка; Bac. anthracis — лат., англ.; bacteridie — франц.; Milzbrandbacill — нем.) относится к семейству Bacillaceae, роду Bacillus. Он известен в двух формах: б а ц и л л я р н о й, или, как ее называют чаще вегетативной форме или форме роста и размножения (собственно сибиреязвенная палочка), встречающейся в организме больных или умерших от сибирской язвы людей и животных, и с п о р о в о й — форме покоя, обычной для него во внешней среде, вне животных организмов.

[1] Подробности см. у А. Я. Запорожченко «Библиография работ по сибирской язве», ч. I и II. Изд. ВНИИЖТ, М., 1963.

В лабораторных условиях на искусственных питательных средах возбудитель сибирской язвы в зависимости от условий и сроков его культивирования может находиться в той и другой форме (см. ниже).

Сибиреязвенная палочка имеет в длину от 3 до 10 μ и в ширину от 1 до 1,3 μ. В организме встречается, как правило, в виде окруженных капсулой единично расположенных, с обрубленными под прямым углом концами палочек, реже в виде цепочек, состоящих из 2—3 члеников-палочек, окруженных общей капсулой. В этих случаях палочки имеют несколько иную форму, чем единично расположенные, они слегка утолщены по концам, образуя между собой в местах прилежания как бы «сочленения» («Bambusformen»). На обычных питательных средах сибиреязвенные палочки растут в виде разной длины цепочек, состоящих из члеников-палочек правильной формы, не имеющих капсулы. В палочках, выращенных на агаре, уже через 24 часа заметны мелкие, овальной формы, неокрашивающиеся анилиновыми красками при обычных методах окраски образования — начинающие образовываться споры. Сибиреязвенная палочка неподвижна — она лишена жгутиков. Неподвижность сибиреязвенной палочки является абсолютным дифференциальным признаком. По Граму сибиреязвенная палочка красится положительно. Легко окрашивается обычными анилиновыми красками. Капсула требует специальных окрасок: выдержанной метиленовой синькой, по Ребигеру (Е. И. Силантьев, 1964), по Ольту (Л. Г. Смирнова и Е. А. Кост, 1960). В препаратах, взятых от больных, капсула отчетливо выявляется при окраске по Романовскому—Гимза.

При культивировании Bac. anthracis на искусственных питательных средах можно наблюдать все стадии образования (развития) спор внутри сибиреязвенных палочек и переход их в споры. Начинающие образовываться споры располагаются в палочках центрально и по размерам никогда не превышают их поперечника. Это тоже один из важных дифференциальных признаков возбудителя сибирской язвы. В окончательно сформированном виде сибиреязвенные споры имеют эллипсоидную форму. Их размеры 0,8—1,0 × 1,3—1,5 μ. Окрашиваются с трудом: с подогреванием или с протравой кислотами (соляной, осмиевой).

Вопрос о приоритете в открытии возбудителя сибирской язвы в литературе различных стран освещен по-разному. Так, в английской литературе это событие связывают с именем Rayer (1850), в немецкой — с именем Pollender (1855), во французской — с именем Davain (1863), в русской — с именем Фридриха Брауэля, профессора Дерптской (Тартуской) ветеринарной школы, совершенно независимо от ранее названных авторов опубликовавшего в 1857 г. свою работу, в которой он указал на наличие бацилл («вибрионов») в крови человека, умершего от сибирской язвы.

Культуральные и биохимические свойства. Сибиреязвенный возбудитель является аэробом (факультативным аэробом). В лабораторных условиях на питательных средах он растет лучше всего при свободном доступе кислорода. Оптимальная температура роста на агаре 35—36°, на бульоне 32—33°; при более высоких температурах на питательных средах могут наблюдаться измененные формы роста. Он малотребователен в отношении питания: растет на большинстве общепринятых в лабораториях питательных средах, однако наличие аминокислот (животного или растительного происхождения) в питательных средах — совершенно обязательное условие для его нормального роста.

На поверхности агаровых питательных сред (мясо-пептонный агар, агар Хоттингера и т. д.) Bac. anthracis вырастает в виде типичных шероховатых колоний R-формы — матовых, серовато-белых, непрозрачных в

отраженном свете, шагреневого вида, состоящих из сплетений нитей с отходящими от них отростками («львиная грива», «голова медузы»). Нити состоят из члеников-палочек, отчетливо видимых под микроскопом уже при малом увеличении. Капсулы на агаре не образует. На косом агаре дает плотный, сухой, серовато-белого цвета рост по следу петли, с неровными (отростчатыми) краями.

На свернутой (при 80° в течение 30 минут) лошадиной сыворотке растет в виде гладких колоний S-формы, полупрозрачных (жемчужного вида), слизистых, тянущихся за петлей. Под микроскопом в мазках из таких колоний совершенно отчетливо обнаруживается капсула, покрывающая палочки и цепочки. Потеря способности образовывать капсулу на этой среде приводит к росту его на ней в виде R-формы колоний, совершенно подобных по виду R-формам, вырастающим на агаре.

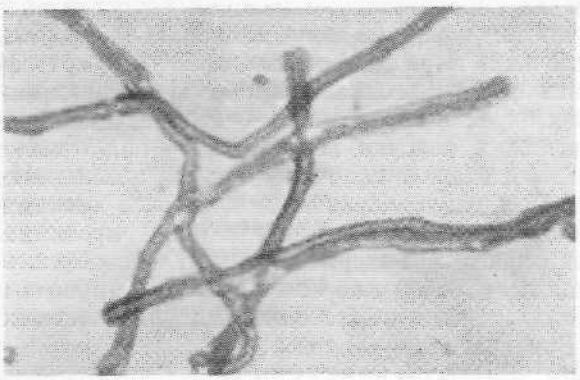


Рис. 71. Bac. anthracis. Мазок со среды ГКИ. Видны палочки, заключенные в капсулу. Об. 90×, ок. 10×.

В бульоне (мясо-пептонный бульон, бульон Хоттингера и др.) сибиреязвенный возбудитель растет в виде хлопочка ваты на дне пробирки. Сам бульон прозрачен. Возможно через 48 часов образование рыхлого (состоящего из длинных нитей) пристеночного кольца по мениску бульона (но не пленки на его поверхности). Капсул на обычном бульоне не образует.

На среде ГКИ (раствор Хэнкса с добавлением сыворотки) растет обильно, с ранним образованием вокруг палочек мощных капсул (рис. 71).

При посеве уколом в столбик желатины (10—12% мясо-пептонная желатина) и выращивании несколько суток при 22° дает рост по уколу в виде «опрокинутой елочки». Молоко вначале (2—3 суток) свертывает, затем медленно его разжижает. На кровяных средах (агар с кровью) в первые сутки чаще гемолиза не дает, однако признак этот у различных штаммов крайне вариабилен.

Образует кислоту без газообразования на средах с глюкозой, фруктозой, мальтозой, декстрином. Дает слабое и позднее кислотообразование на средах с глицерином и салицином (не у всех штаммов). Не образует кислоты на средах с арабинозой, рамнозой, маннозой, галактозой, лактозой, рафинозой, инулином, маннитом, дульцитом, сорбитом, инозитом. Крахмал гидролизует. Образует ацетилметилкарбинол. Образует лецитиназу (Bergey, 1957).

Совершенно особый интерес представляют формы возбудителя сибирской язвы, при которых он претерпел изменения, позволяющие использовать его в полезных для человека целях. К их числу относятся в первую очередь его наследственно измененные формы — мутанты, потерявшие способность образовывать специфическую капсулу и превратившиеся благодаря этому в так называемые вакцинные штаммы (см. ниже.). К той же категории относятся и его формы, лишенные способности выделять в среду

культивирования протеолитический фермент, что позволяет получать в необходимых количествах сибиреязвенный протективный антиген (см. ниже) для практических целей. Полученные в лабораториях США (Кэмп-Дейтрик) антибиотикоустойчивые формы сибиреязвенного возбудителя доказывают возможность существования их и в естественных условиях — обстоятельство, заставляющее с известной осторожностью относиться к чистой терапии случаев сибирской язвы человека антибиотиками и вынуждающее к обязательному использованию в комплексе с ними сибиреязвенных сывороток или сибиреязвенного глобулина.

Сибиреязвенный бактериофаг. Первые сообщения о получении сибиреязвенного бактериофага относятся к 30-м годам (Cowles, 1931; А. П. Зотов, 1937 и 1940; А. Ф. Терентьев, 1937). Перечисленным авторам удалось выделить сибиреязвенный фаг из старых лабораторных культур, почвы и сточных вод.

В 1951 г. (McCloy) опубликовала свои исследования над бактериофагом W, выделенным ею из атипичного штамма Bac. cereus и оказавшимся высоко специфичным для возбудителя сибирской язвы. Позже о получении специфичных для Bac. anthracis бактериофагов сообщили Brown и Cherry (1955), Ivanovics и Lantos (1958) и др. В 1962 г. Е. В. Груз выделила из почвы Кишинева сибиреязвенный бактериофаг, получивший условно название ВА-9. Фаг оказался высокоспецифичным. В настоящее время сибиреязвенные бактериофаги начинают широко использоваться для дифференциальной диагностики сибиреязвенного возбудителя.

Антигенная структура. В теле сибиреязвенной бациллы был найден так называемый «соматический» антиген полисахаридной природы (М. В. Рево, 1940; Ivanovics, 1940, 1958); из капсулы выделен антиген белковой природы— полипептид глутаминовой кислоты (Tomcsik и Szongott, 1933, Ivanovics и Bruckner, 1937; М. В. Рево, 1940). И тот, и другой являются гаптенами; обладая высокой серологической активностью, они не обладают ни иммуногенными, ни анафилактогенными свойствами, ни токсичностью.

В. В. Акимович, Н. С. Гончарова, Л. В. Самойлова и И. Н. Земцова (1962), применившие для анализа антигенной структуры сибиреязвенного возбудителя реакцию преципитации в геле, сообщили, что ими обнаружено до четырех линий преципитации.

Е. Н. Левина и Л. Н. Кац (1964), впервые использовавшие для изучения антигенной структуры сибиреязвенной бациллы люминесцентно-серологический метод, нашли, что в составе антигенов, локализующихся в капсуле и оболочке сибиреязвенного возбудителя, можно различить три антигенных комплекса:

а) поверхностные антигены капсулы (по-видимому, пептиды), чувствительные к действию пепсина и частично трипсина;

б) собственно капсульные антигены, содержащие вещества белково-полисахаридной природы, чувствительные к действию трипсина, хемотрипсина, гиалуронидазы и лизоцима;

в) антигены оболочки клетки, содержащие вещества как полисахаридной, так и белковой природы, чувствительные к действию лизоцима и трипсина.

Особое место в изучении антигенной структуры возбудителя сибирской язвы в связи с их большой практической значимостью занимают исследования англо-американских авторов (из Портона и Кэмп-Дейтрика) по протективному сибиреязвенному антигену и исследования Э. Н. Шляхова по сенсибилизирующему комплексу, подробности о которых будут изложены ниже. Первый представляет собой протеин, обладающий выраженным защит-

ным (иммуногенным) действием, второй является белково-полисахаридно-нуклеиновым комплексом, лишенным протективных свойств, но вызывающим аллергическую перестройку (повышенную чувствительность к повторному контакту с ним).

Особенности патогенности. Восприимчивыми к сибирской язве являются в первую очередь травоядные животные: крупный и мелкий рогатый скот, лошади, олени, верблюды, ослы, мулы. Однако сибирской язвой могут заболеть и плотоядные животные (например, хищники), а также животные всеядные (например, свиньи). Птицы в естественных условиях, за редким исключением (хищные птицы), не болеют сибирской язвой. Совершенно невосприимчивы к заболеванию пресмыкающиеся и рыбы. Вопрос о заболевании сибирской язвой кошек, собак и грызунов в принципе решен положительно: в определенных условиях их заражение сибирской язвой в лабораториях удается, хотя собаки обладают особой устойчивостью к этой инфекции.

Из лабораторных животных к сибирской язве высоковосприимчивы белые мыши, морские свинки, кролики. Заражение их удается легко и любым путем: подкожно, скарификационно, через дыхательные пути и желудочно-кишечный тракт. При достаточной вирулентности возбудителя болезнь протекает у них всегда в острой — септической форме, с гибелью через 24—72 часа после заражения. При вскрытии павших лабораторных животных обращает на себя внимание увеличение и кровенаполнение селезенки и печени, которые имеют темный цвет, наличие несвернувшейся (лаковой) крови в сердце и сосудах, наконец, наличие в мазках из крови и органов типичных, окруженных капсулой, сибиреязвенных палочек.

За последние два десятилетия в качестве экспериментальных животных при изучении сибирской язвы используются обезьяны, в основном Macacus rhesus, реже Macacus mulatta. Они показали достаточную восприимчивость к заражению подкожным и ингаляционным путем (Darlow с соавторами, 1956; Gleiser с соавторами, 1963).

Человек по сравнению с перечисленными выше видами животных относительно менее восприимчив к сибиреязвенной инфекции (Г. П. Руднев, 1959). Заболевание его может произойти в результате заражения всеми возможными путями: через кожу и слизистые, через желудочно-кишечный тракт, наконец, через дыхательные пути (см. раздел «Эпидемиология»).

ФАКТОРЫ ВИРУЛЕНТНОСТИ СИБИРЕЯЗВЕННОГО ВОЗБУДИТЕЛЯ

Вирулентность сибиреязвенного возбудителя связана в первую очередь *со способностью его образовывать в организме животного специфическую* капсулу. Последняя не только препятствует фагоцитозу сибиреязвенных бацилл, что было показано еще И. И. Мечниковым и многократно подтверждено позже, не только защищает бациллы от бактерицидного действия соков (жидкостей) организма (Gruber и Futaki, 1907), но и способствует фиксации капсульных бацилл на клетках — качество, которого практически полностью лишены сибиреязвенные, бескапсульные варианты (Н. Н. Гинсбург и Ю. М. Федотова, 1963). Такие клетки с оседлавшими их капсульными сибиреязвенными бациллами в результате резких нарушений обменных процессов, протекающих в них, быстро дегенерируют и гибнут (Н. Н. Гинсбург и И. Г. Макаренко, 1964).

Наследственная потеря сибиреязвенным возбудителем способности образовывать капсулу превращает его из высоковирулентного в вакцинный штамм (см. ниже).

Вторым очевидным фактором вирулентности сибиреязвенного возбудителя является вырабатываемый им токсин. Впервые его выделила и описала в 1953—1955 гг. группа английских исследователей из Портона (Keppie, Smith, Harris-Smith, 1963; Smith и др., 1954; Smith, Keppie, Stenley, 1955; Harris-Smith, Smith, Keppie, 1958). Несколько позже образование токсина сибиреязвенным возбудителем подтвердили американские авторы из Кэмп-Дейтрика (Thorne, Molnar, Strange, 1960; Thorne, 1960).

Современные представления о сибиреязвенном токсине сводятся к следующему: он образуется как in vivo, так в определенных условиях и in vitro; *лабилен — нагревание при 60° в течение* $1^1/_2$ часов его разрушает; при pH ниже 5 и выше 10 он инактивируется; при ультрацентрифугировании и фильтрации его удается разделить на составляющие компоненты, обладающие следующими свойствами (табл. 10).

Таблица 10

Характеристика отдельных компонентов токсина Bac. anthracis

По Стенли и Смиту			По Торну и Стрейнджу			
компоненты токсина	образование отека в коже кролика	летальность для мышей		компоненты токсина	токсичность	иммуногенность
I	Не образует	0	Фактор фильтра (удерживается на фильтре)	I	Не токсичен	—
II	» »	0		II	» »	—
III	» »	0		I + II	» »	—
I + II	Образует	Слабо выражена (+)	Фактор, проходящий через фильтр		» »	Иммуногенен
I + III	Не образует	0				
II + III	» »	Выражена (++)		В смеси с фактором фильтра I	» »	Не иммуногенен
I + II + + III	Образует	Летален (++++)		В смеси с фактором фильтра II	Токсичен	Иммуногенен
Неочищенный токсин	Образует	Летален (++++)	В целом		Токсичен	
Нейтрализуются антисыворотками, полученными от гипериммунизированных лошадей						

Сибиреязвенный токсин образуют как капсульные вирулентные, так и бескапсульные штаммы. Механизм его действия еще не совсем ясен. Одни авторы из перечисленных выше считают, что он тормозит фагоцитоз, другие — что он мешает действию бактерицидных факторов, вырабатываемых организмом.

Приведенные данные литературы несомненно не исчерпывают полностью действительного положения вещей с токсическими продуктами, которые вырабатываются возбудителем сибирской язвы в его вирулентной капсульной

форме. В этом легко убеждают сравнительные электронномикроскопические наблюдения, проведенные Roth и Williams (1964) на клетках селезенки мыши, а также в лаборатории Н. Н. Гинсбурга (1964), над поведением вирулентных и вакцинных сибиреязвенных бацилл в культурах клеток (фибробластов человека и макрофагов морской свинки).

МЕХАНИЗМ ИНФЕКЦИИ

Поведение и судьба возбудителя сибирской язвы, попавшего тем или иным путем в организм животного или человека, определяются рядом условий и зависят, как уже отмечено выше, в первую очередь от степени вирулентности возбудителя и иммунологической реактивности пострадавшего организма.

В принципе, если возбудитель высоковирулентен, а сопротивляемость организма восприимчивого вида не превышает его обычной установившейся в процессе эволюции (филогенеза) вида «физиологической нормы» резистентности к данной инфекции, опирающейся только на естественные механизмы защиты, возбудитель размножается на месте введения, преодолевая местные (клеточные), а затем и регионарные барьеры (лимфатические узлы) и, проникнув в глубь организма, оседает в его внутренних органах и тканях.

Такое проникновение у высокочувствительных к сибирской язве животных, например морских свинок, при экспериментальном заражении может наступить в очень короткий срок, не предопределяя само по себе еще их гибели. Для того чтобы последняя наступила, требуется накопление в организме животного такого количества сибиреязвенных палочек, которое может исчисляться огромной цифрой (миллионы на 1 мл крови). При этом животные погибают от сибиреязвенного токсина при явлениях вторичного шока (Smith с соавторами, 1954).

У животных, по тем или иным причинам (особенности видовой принадлежности, наличие в анамнезе вакцинопрофилактики и т. д.) способных оказать выраженное в той или иной степени сопротивление внедрившему агенту, картина развязывания инфекционного процесса с места его внедрения протекает по-иному.

Как показали исследования, проведенные на животных и в культурах тканей в лаборатории автора, с возбудителем сибирской язвы различной степени вирулентности, а также с вакцинными штаммами инфекционный процесс с самого начала (уже на месте внедрения возбудителя) принимает отчетливо выраженную форму (характер) взаимонаправленных воздействий агента и окружающих его клеток и тканей (Н. Н. Гинсбург и Ю. М. Федотова, 1963; Н. Н. Гинсбург и И. Г. Макаренко, 1964; Н. Н. Гинсбург и Т. Н. Маслова, 1963; Н. Н. Гинсбург и Т. Н. Пономарева, 1964). Таковым этот процесс остается и после того, как возбудителем преодолены первые местные и далее региональные и прочие барьеры организма (Н. Н. Гинсбург, 1947). Нет необходимости указывать на исключительное влияние на этот процесс со стороны центральной нервной системы. Клинически выраженное заболевание сибирской язвой, с одной стороны, и практически бессимптомно протекающий вакцинальный процесс с активной иммунизацией животного против сибирской язвы, — с другой, являются крайними его выражениями. В первом случае очевидны «преимущества» возбудителя, связанные с его вирулентностью, во втором — преимущества животного организма, определяемые его иммунобиологическим статусом.

В послевоенный период тщательно изучали патогенез легочной формы сибирской язвы. Эту форму заболевания вызывали в эксперименте, давая

животным вдыхать сибиреязвенные споры (Barnes, 1947; Ross, 1957; Henderson, 1960). Почти единогласный вывод гласит, что сибиреязвенные споры, ингалированные животными, в самих легких не прорастают, а активно захватываются фагоцитами (макрофагами), током лимфы уносятся с последними в трахеобронхиальные железы, где развиваются внутри захвативших их клеток и оттуда попадают далее в кровяной ток, вызывая генерализованную инфекцию.

Именно с этих позиций анализируют большинство случаев промышленной ингаляционной сибирской язвы у людей в США современные американские авторы (Albrink с соавторами, 1960; Plotkin с соавторами, 1960; Brachman с соавторами, 1961).

ИММУНОЛОГИЯ

Н. Н. Гинсбург

Факторы естественной защиты (невосприимчивости). Не все виды животных в одинаковой степени восприимчивы к сибирской язве. Особи же восприимчивого вида не все в одинаковой мере заражаются сибирской язвой, находясь в одних и тех же условиях. В первом случае говорят о видовой невосприимчивости к сибирской язве, во втором — о большей или меньшей индивидуальной резистентности к ней особей восприимчивого вида.

Причины и механизмы ни той, ни другой до сих пор окончательно не изучены. Известно, что еще И. И. Мечников придавал в обоих случаях решающее значение фагоцитозу. Позже Sobernheim (1931) в обстоятельной сводке работ по этому вопросу привел убедительные данные о том, что прямого и постоянного параллелизма между видовой невосприимчивостью животного и способностью его фагоцитов захватывать сибиреязвенные бациллы нет.

В последнее время некоторые авторы (Cromartie, Bloom и Watson, 1947) видят причины (механизм) видовой невосприимчивости скорее в факторах (субстанциях), воздействующих на капсулообразование сибиреязвенного возбудителя, чем в особенностях фагоцитоза его клеточными элементами возбудителя сибирской язвы. Таковыми, по их мнению, являются, по-видимому, продукты лейкоцитов, накапливающихся в большом количестве на месте специфического сибиреязвенного воспаления, а также активная в отношении сибиреязвенного возбудителя бактерицидная субстанция, которую авторам удалось выделить из клеток различных тканей различных видов животных (Bloom с соавторами, 1947). Она представляет собой полипептид, содержащий до 29,3% лизина.

Бактериолитическое действие на сибиреязвенные бациллы продуктов, выделяемых нормальными клетками в среду, в культурах тканей человеческого эмбриона и культурах макрофагов морских свинок in vitro показано работами автора с сотрудниками (Н. Н. Гинсбург, Ю. М. Федотова, 1963; Н. Н. Гинсбург и Т. Н. Маслова, 1963).

В свое время автором этой статьи (1946—1947) была сделана попытка проанализировать сложные вопросы видовой невосприимчивости к сибирской язве, а также причины и механизмы естественной защиты и индивидуальной резистентности отдельных особей восприимчивых видов под углом зрения современных эволюционных представлений. При этом сибиреязвенная инфекция рассматривается с позиций естественноисторического становления взаимоотношений обоих партнеров по инфекции: возбудителя сибирской язвы и организма животного на фоне определенных условий внешней

среды, а современное выражение болезни (иммунологические реакции при ней, ее анатомический субстрат, клиническое выражение и т. д.) — как итог этих отношений на сегодня.

Анализ проблемы проведен с позиций диалектического единства патогенетических и иммуногенетических процессов, протекающих в организме больного, что позволило уже тогда, несмотря на известный схематизм, определить место в этих процессах капсулы сибиреязвенного микроба и его токсина, тогда еще не описанного за рубежом. Вытекавшие из этого анализа теоретические положения весьма облегчили в свое время разработку обоснований к получению и использованию в практике живой сибиреязвенной вакцины для иммунопрофилактики человека (см. ниже).

Прямым следствием наличия в той или иной степени факторов естественной защиты у восприимчивого к сибирской язве вида Homo sapiens (человека) является и одновременная относительная устойчивость отдельных его представителей к заражению возбудителем сибирской язвы, многократно подтверждаемая опытом эпидемиологических наблюдений.

Важные в этом отношении наблюдения проведены за последние годы в США на предприятиях, обрабатывающих животное сырье, получаемое из стран, где среди животных распространена сибирская язва (Brachman, Plotkin, Bumford и Atchinson, 1960; Dahlgren с сотрудниками, 1960). На ряде этих предприятий среди рабочих некоторых цехов возникли случаи легочной формы сибирской язвы, имевшие большей частью смертельный исход. Детальнейшее обследование, предпринятое совместно Медицинской и Военно-химической службами США, показало, что рабочие этих цехов могли ежедневно (за 8 часов) вдыхать от 600 до 2150 частиц пыли, зараженных спорами сибирской язвы и что заболевали легочной формой сибирской язвы те из них, которые получили 500 и более частиц размерами не более 5 μ, способных достигать альвеол. Но поскольку даже в этих условиях при этой дозе заболевали не все люди, авторы заключают, что внутриальвеолярную дозу в 500 спор следует считать не обязательно опасной для каждого человека.

Активный (постинфекционный и поствакцинальный) иммунитет. Переболевание сибирской язвой влечет за собой появление у переболевшего *последующей невосприимчивости — иммунитета к ней* [1]. *Последний* может быть вызван также введением здоровому (не болевшему) человеку сибиреязвенных вакцин. В качестве таковых используются: в СССР споровая живая *сибиреязвенная вакцина СТИ*; в США — вакцина (депонированная) из сибиреязвенного протективного антигена.

Живая споровая сибиреязвенная вакцина СТИ изготавливается из наследственно измененного авирулентного варианта — вакцинного мутанта СТИ-1, выделенного в 1942 г. Н. Н. Гинсбургом из высоковирулентного сибиреязвенного штамма «Красная нива». Этот мутант является продуктом развития сибиреязвенного микроба в условиях лабораторного содержания; с позиций эволюционных преобразований, которые он претерпел, он должен быть охарактеризован как «дегенеративно-преобразованная форма», т. е. форма, необратимо утерявшая в результате адаптациоморфоза к новым условиям обитания ненужную микробу в этих новых условиях способность к капсулообразованию (Н. Н. Гинсбург, 1946).

---

[1] Известны редкие случаи повторного заболевания человека сибирской язвой. В частности, 3 случая, отделенных от первого в 8, 15 и 20 лет, описаны в последние годы Э. Н. Шляховым (1960). К. Кебеджиев (1964) описал на 5132 случая сибирской язвы у людей за последние 10 лет в Болгарии 3 случая 2-кратных и 2 случая 3-кратных заболеваний.

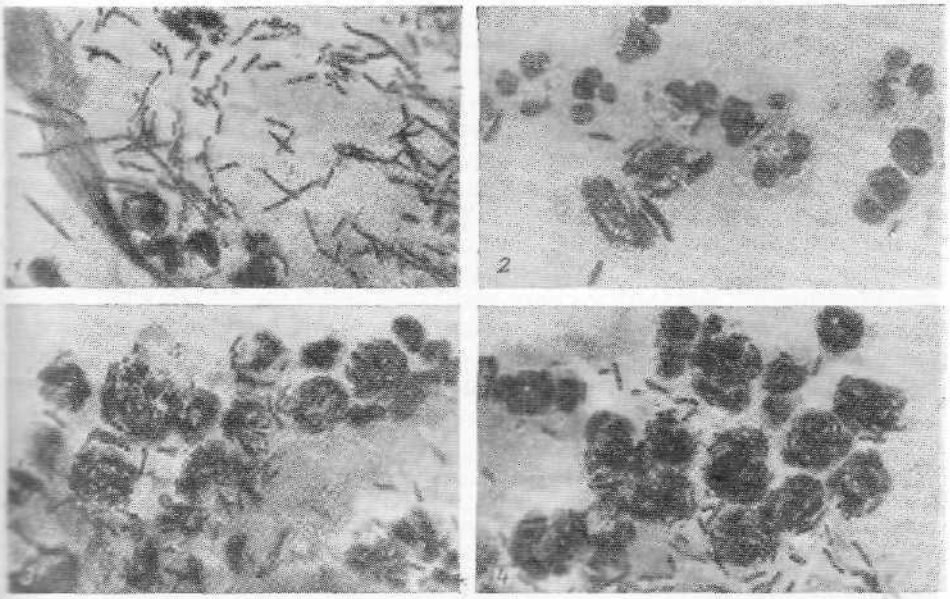


Рис. 72. Цитограммы с места скарификационной прививки человеку вакцины СТИ. Об. 60×, ок. 7×.

1, 2 — первичная вакцинация. Край и центр скарификационной бороздки через 12 часов: видны выходящие из спор палочки и еще сохранившиеся споры вакцины, а также форменные элементы, заглотившие споры и палочки; *3, 4* — ревакцинация. Участки скарификационной бороздки через 48 часов: бурный фагоцитоз палочек и спор вакцины, видны еще свободно лежащие споры и палочки.

Именно наследственная утеря этой способности открыла возможность самого широкого использования бескапсульного, а следовательно, и потерявшего вирулентность (см. выше) мутанта СТИ-1 в качестве вакцинного штамма как в ветеринарной, так и в медицинской практике.

В настоящее время ежегодные прививки вакциной из этого штамма сельскохозяйственных животных в СССР превышают 50—60 млн. голов и являются одним из решающих мероприятий по профилактике сибирской язвы в сельском хозяйстве. Проведенная недавно (Н. Н. Гинсбург, Р. А. Салтыков, В. Р. Архипова, 1964) проверка стабильности биологических свойств штамма СТИ-1 в условиях 18-летнего хранения его в сухом виде и 20-летнего использования в производстве дала все основания для высокой его оценки с этой стороны: штамм отлично сохранил свои свойства.

Вакцина СТИ для иммунопрофилактики сибирской язвы человека готовится, как правило, из двух штаммов: СТИ-1 и № 3, выделенного А. Л. Тамариным тем же путем, что и первый, из вирулентного штамма ГИЭВ-III.

В настоящее время накопился опыт скарификационного, подкожного и аэрогенного использования вакцины СТИ. Реактогенность вакцины при наиболее распространенном скарификационном методе иммунизации ничтожна (рис. 72). При всей сложности оценки эпидемиологической эффективности применения сибиреязвенных вакцин вообще и скарификационным методом в частности следует сказать все же, что почти десятилетний опыт прививок этим методом людей, занятых на предприятиях, обрабатывающих отечественное и импортное животное сырье, вполне себя оправдал.

Реактогенность вакцины при подкожном методе, хотя и несколько больше, чем при скарификационном, но все же низка. По Э. Н. Шляхову, из 597

человек в возрасте от 18 лет и выше, привитых в Тирасполе под кожу в дозе 100 млн. спор, местная реакция (гиперемия и инфильтрат) наблюдалась у 18,1%; температура выше 37,5° и недомогание — у 0,74%, потеря трудоспособности — у 1 человека.

В поставленном специальной комиссией Министерства здравоохранения СССР опыте (1951—1952) по изучению эпидемиологической эффективности вакцины СТИ в Молдавской ССР, в основном среди сельского населения, были получены следующие данные: привито было всего 141 633 человека, из них скарификационно 92 152, подкожно 49 481 человек. Показатель заболеваемости за 2 года среди привитых, по Э. Н. Шляхову, был равен 0,21‰ при усредненном показателе среди остальной части населения в тех же районах 1,13‰ (индекс эффективности 5,4). Как бы ни был относителен критерий достоверности показателей в связи с особенностями заболевания людей сибирской язвой в этих группах населения, положительные результаты прививок все же остаются совершенно очевидными.

Механизм иммуногенеза при применении вакцины СТИ изучался И. А. Чалисовым и А. Л. Тамариным (1946), Н. Н. Гинсбургом и Т. Н. Масловой (1963), И. А. Чалисовым (1963), Б. С. Гусман и Т. В. Мигулиной (1963), Н. Н. Гинсбургом и Т. Н. Пономаревой (1963), ими же и Ю. Г. Алексеевских (1963) и др. В общих чертах он сводится к следующему. Введенные под кожу или в скарификационные бороздки споры вакцины быстро прорастают и уже через 3 часа обнаруживаются в регионарных, а позже отдаленных лимфатических железах, селезенке, печени и других органах, где и продолжают вегетировать. Одновременно на месте скарификации (инъекции) и там, куда проникли вакцинные клетки, начинают образовываться специфические сибиреязвенные очаги, однако они качественно отличаются от таковых при вирулентных сибиреязвенных штаммах отсутствием в них наиболее грозного некротического компонента. Таким образом, это специфическое, но качественно измененное в соответствии с качественно измененной вакцинной клеткой сибиреязвенное воспаление, обнаруживаемое, например, у привитых овец на месте инъекции еще на протяжении более чем 24 суток. Его иммунологическим и иммуноморфологическим содержанием является, во-первых, образование на месте размножения вакцинных клеток сибиреязвенного протективного антигена (характеристика его будет дана ниже), поступающего в глубь организма привитого, вызывающего антигенное раздражение лимфоидных и ретикулярных элементов лимфатических узлов и селезенки и влекущего за собой при этой вакцине необычайно быструю (уже на 2—3-и сутки) трансформацию их в плазматические элементы с выраженной пирофилией цитоплазмы. Идет, таким образом, перестройка по типу формирования антитоксического иммунитета. Во-вторых, как на месте аппликации вакцины, так и всюду, куда проникают ее клетки, происходит очень быстрое накопление клеточных элементов типа макрофагов, обязанных своим происхождением как кровяным (моноцитарным), так и гистиогенным элементам. Захватывая палочки и споры, они быстро переваривают первые и разносят по организму вторые. Идет, таким образом, очень сложный, еще не полностью объясненный процесс ассимиляции этими элементами компонентов (антигенов) вакцинных клеток и трансформация их в соединения (возможно, типа РНК), служащие в соответствии с современными представлениями об иммуногенезе при живых вакцинах в качестве носителей информации для иммунологически компетентных клеток лимфоидного ряда и для ретикулярных клеток ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС), побуждая их к трансформации в макрофаги и перестраивая их наследственную характеристику в направлении изменения поствакцинальной реактивности: повышения их фагоцитарной активности, превращения фагоцитоза в завершенный, способности противостоять специфическим токсическим факторам и т. д.

В этой специфической перестройке элементов РЭС заключена вторая, так сказать, антибактериальная сторона иммуногенеза при живой сибиреязвенной вакцине СТИ. Ее огромное значение в иммунитете при сибирской язве определяется самым активным участием клеточных элементов мезенхимы иммунного организма в элиминации возбудителя.

На западе (Англия, США) разработка препарата для иммунопрофилактики сибирской язвы человека развернулась в ином направлении, чем у нас в стране: по линии создания вакцины из сибиреязвенного протективного антигена. Путь для практического получения этой вакцины открыли исследования Gladstone (1948), которому удалось получить в 1946—1948 гг. протективный антиген in vitro. Открытие Gladstone, относящееся несомненно к числу наиболее интересных достижений экспериментальной микробиологии

середины настоящего столетия, вскоре перешло в руки военных специалистов США (Кэмп-Дейтрик) и Англии (Портон) и получило в их лабораториях самое широкое дальнейшее развитие [1]. В настоящее время точно определены все условия и технологический режим для получения сибиреязвенного протективного антигена, а из него вакцины в масштабах, обеспечивающих практические потребности в этом препарате. По данным Strange и Thorne (1958), тщательное и всестороннее изучение двух наиболее активных фракций протективного антигена (C_1 и C_2) показало, что они представляют собой протеин, содержащий большинство аминокислот. Диализированный, лиофилизированный продукт содержит 14,3% азота, 0,12% фосфора и около 0,5% углеводов (в перерасчете на глюкозу). Препарат наиболее устойчив при pH от 8 до 9. Иммунизирующая доза наиболее активной фракции (C_2) для кролика при пятикратном введении дробными дозами через день равна 2,5 мг. Как уже упоминалось, Thorne (1960) относит протективный антиген к одному из иммунизирующих компонентов сибиреязвенного токсина, его фильтрующейся части.

Вакцины, приготовленные на основе сибиреязвенного протективного антигена, преципитированного алюмоквасцами, на протяжении ряда лет проходят в США испытания на экспериментальных животных и в эпидемиологических наблюдениях — на предприятиях, обрабатывающих животное сырье (Norman, Ray, Brachman и др., 1960; Brachman, Plotkin и др., 1960; Brachman и Fekety, 1958; Plotkin, Brachman и др., 1960; Brachman, Gold, Plotkin и др., 1962).

Вакцины из протективного антигена применяются подкожно. Первичная вакцинация состоит из 3 прививок с интервалом 10—14 суток, с отдаленной ревакцинацией через 6 месяцев и последующими «подкрепляющими» вакцинациями, проводимыми через вторые и третьи полгода.

Опыты на обезьянах показали возможность защитить их с помощью вакцины из сибиреязвенного протективного антигена от аэрогенного заражения спорами высоковирулентных сибиреязвенных штаммов (Wright, Green, Kanode, 1954;, Darlow, Belton и Henderson, 1956).

В СССР получением сибиреязвенного протективного антигена, изготовлением из него вакцин и их изучением занимаются Н. И. Александров с группой сотрудников (1961—1964); М. В. Рево и Г. В. Дунаев (1961, 1962). Авторы используют для этого вакцинный сибиреязвенный штамм СТИ-1, оригинальные питательные среды и собственную методику.

В заключение небезынтересно привести некоторые сравнительные данные по обоим препаратам (живой сибиреязвенной вакцине и вакцине из протективного антигена), позволяющие правильно оценить их с самых различных позиций, см. таблицу на стр. 308.

В последнее время американские авторы (Klein, De Armon, Fernelius, 1962) выдвинули вопрос о переходе к комбинированной вакцинации: протективным антигеном с последующим введением живой вакцины.

Пассивный иммунитет. Введение человеку или животному противосибиреязвенной сыворотки, полученной при длительной гипериммунизации лошадей смесью вакцинных и вирулентных штаммов, сообщает им пассивный иммунитет к сибирской язве. В отличие от сыворотки, используемой в реакции преципитации по Ascoli для выявления сибиреязвенного антигена (см. ниже), эта сыворотка получила название лечебной и использовалась до

[1] Обзор по этому вопросу см. Н. Н. Гинсбург. Дальнейшее развитие учения о сибирской язве. В кн.: Антракс. Кишинев, 1964, стр. 4—21.

Показатели	Живая сибиреязвенная вакцина СТИ	Вакцина из протективного антигена (США)
Кратность применения	Однократная	Троекратная с последующими «подкрепляющими» вакцинациями через полгода — трижды
Метод аппликации	Обычно скарификационный и подкожный по показаниям	Только подкожный
Механизм иммуногенеза	1. Защита специфическими антителами в ответ на раздражение протективным антигеном лимфоидных элементов 2. Изменение реактивности элементов РЭС	Защита специфическими антителами в ответ на раздражение протективным антигеном лимфоидных элементов

самого последнего времени в лечебных и профилактических целях. Механизм ее действия остается неясным, так как никаких антител в общепринятом смысле этого слова известными методами открыть в ней не удается. С 1962 г. лечебная сибиреязвенная сыворотка в СССР постепенно заменяется получаемым из нее противосибиреязвенным глобулином. Специфический защитный эффект противосибиреязвенного глобулина связан в нем с β- и γ-глобулиновыми фракциями (Р. А. Салтыков).

Реакции иммунитета. Единственной реакцией, получившей практическое применение при сибирской язве, является реакция термопреципитации по Ascoli. Она служит для выявления в тканях инфицированного или павшего от сибирской язвы животного сибиреязвенного антигена — «преципитиногена», реагирующего с соответствующей иммунной (преципитирующей) сывороткой, получаемой от иммунизированных по особой схеме лошадей. При этом на границе между сывороткой, наслоенной на вытяжку из тканей, и самой вытяжкой образуется осадок (кольцо). Реакция получила название термопреципитации в связи с термоустойчивостью преципитиногена и особенно ценна в том отношении, что дает вполне достоверный результат в случае не свежего, разложившегося материала. Получила широкое распространение при исследовании сырых невыделанных шкур на кожевенных производствах. Вопрос происхождения и химической природы сибиреязвенного преципитиногена остается до сих пор не совсем ясным[1].

Около 10 лет назад зарубежные авторы вновь вернулись к попыткам использовать некоторые реакции иммунитета для выявления антител в сыворотках людей, привитых против сибирской язвы или переболевших ею. Работы ведутся в трех направлениях, отражающих новейшие достижения в изучении проблем пато- и иммуногенеза при сибирской язве:

1) разработка кожного теста на кроликах с использованием сибиреязвенного токсина в качестве специфического средства, вызывающего характерные изменения у животных при внутрикожном введении (Belton и Henderson, 1956). Поскольку, как показали исследования, действие этого токсина специфически нейтрализуется антителами, получаемыми при иммунизации животных (живой вакциной и протективным антигеном), авторами предложена основанная на этом принципе реакция нейтрализации токсина в коже кролика;

[1] Постановку реакции см. у Е. И. Силантьева. В кн.: Руководство по микробиологической диагностике инфекционных болезней. М., 1964.

2) разработка метода титрования количества антител в сыворотках с помощью реакции диффузионной преципитации в геле (по Оухтерлони), позже видоизмененной в реакцию задержки (гашения) этой преципитации (Thorne и Belton, 1957);

3) применение реакции связывания комплемента с использованием в качестве антигена точно отдозированного количества протективного антигена (McCann, Schearman, Wright, 1961).

К настоящему времени окончательных суждений по вопросу о преимуществах любой из указанных реакций еще нет. Нет и данных, подтверждающих пригодность любой из них для точного определения иммунного состояния у привитых против сибирской язвы людей. Так или иначе, мы являемся свидетелями серьезной разработки за рубежом этих вопросов, что вызвано практическими запросами иммунологии (вакцинопрофилактики человека). У нас в стране попытка ответить на них была сделана в совершенно ином и оригинальном направлении (см. в разделе «Аллергия»).

АЛЛЕРГИЯ

Переболевание человека сибирской язвой, а также введение ему сибиреязвенных вакцин влечет за собой в результате сложной иммунобиологической перестройки его клеток и тканей в ответ на антигенные раздражения химическими компонентами сибиреязвенного возбудителя появление у него, помимо иммунологических, защитных реакций, описанных выше, и ряда других следовых реакций, полностью, несомненно, еще не раскрытых и не изученных. К их числу относится реакция аллергии при сибирской язве, протекающая по типу замедленной повышенной чувствительности, детально изученная Э. Н. Шляховым (1958—1964). Им же предложены препараты-аллергены для ее выявления, получившие название «антраксинов». Опубликованные материалы позволяют заключить, что аллергены— антраксины, в том числе переданный в практику в последнее время «химический антраксин» (Э. Н. Шляхов и С. А. Шварц, 1962—1964), представляют собой гаптен, извлекаемый из оболочки сибиреязвенного возбудителя в форме белково-полисахаридно-нуклеинового комплекса. Таким образом, по своей химической природе он коренным образом отличается от сибиреязвенного токсина и его иммуногенного компонента — сибиреязвенного протективного антигена. Специфичность комплекса носит родовой характер: аналогичным методом выделенные комплексы из Bac. cereus и некоторых других почвенных спорообразователей рода Bacillus вызывают у сенсибилизированных сибиреязвенным возбудителем животных аналогичную реакцию.

Внутрикожное введение аллергена-антраксина человеку или животному, переболевшему сибирской язвой, вызывает местную ответную реакцию в виде гиперемии и отека разной величины и степени (от + до ++++), в зависимости от «глубины и полноты» иммуноаллергической перестройки.

Аллерген-антраксин рекомендован официально для диагностики свежих случаев сибирской язвы при условии, что для их лечения не были сразу же применены антибиотики (в этом случае он дает, по Э. Н. Шляхову, в первые 3 дня болезни до 50%, во второй половине недели — до 90%, на 3-й и 6-й неделе — до 100% положительных проб), и для ретроспективной диагностики имевшего некогда место переболевания сибирской язвой (автор получил в сроки до 3 лет положительные результаты в 94% случаев).

Вопрос о возможном значении аллергической пробы с антраксином для выявления поствакцинального иммунитета к сибирской язве и его напряженности у привитых людей окончательного решения еще не нашел.

ПАТОГЕНЕЗ

Г. П. Руднев

Болезнь может проявляться в различных формах: кожной, легочной, кишечной и септической.

При кожной форме (наиболее частой у человека) инфекция проникает через дефекты кожи: царапины, ссадины, порезы и т. д. Кожа открытых частей тела поражается гораздо чаще, чем закрытых одеждой. У мужчин участки кожи лица, подвергающиеся бритью, поражаются примерно в 2—2½ раза чаще, чем прочие. Участки с обильной кожной смазкой (например, кожа носа) как входные ворота обычно исключаются. Не наблюдается также поражения кончиков пальцев и ногтевого ложа. По Н. К. Розенбергу, кожа головы поражается в 29% случаев, кожа шеи — в 11%, кожа туловища — в 2,3%, кожа верхних конечностей — в 56,4%, кожа нижних конечностей — в 1,3%.

За последние десятилетия изменились старые представления о патогенезе сибирской язвы, когда твердо предполагалось, что каким бы путем не вводилась экспериментальному животному сибиреязвенная инфекция (подкожно, внутрибрюшинно, внутривенно или в дыхательные пути), оно всегда заболевает. По А. М. Безредке, восприимчивостью к сибиреязвенной инфекции обладает только кожа. Что касается слизистых оболочек, то, по современным взглядам, заражение через них может наступить только при наличии хотя бы ничтожных нарушений их целости (желудочно-кишечный тракт, дыхательные пути).

Ряд авторов рассматривает кишечную форму сибирской язвы как вторично развивающуюся гематогенно. Некоторые придерживаются этих же взглядов и относительно патогенеза легочной формы. По Н. К. Розенбергу, возникновение легочной формы сибирской язвы связано с обязательной первичной сенсибилизацией эпителия легочных путей вдыхаемыми спорами сибирской язвы. Развитие септической формы вторичного характера возможно как осложнение при любом клиническом варианте. Первичная же септическая форма развивается при массивности инфекта, высокой вирулентности возбудителя и одновременно недостаточности защитных приспособлений макроорганизма. В патогенезе первичной легочной формы сибирской язвы у человека должно быть особо отмечено большое значение вдыхаемой пыли, содержащей, помимо сибиреязвенных спор, массу различных колючих мелких частиц. Эти частицы являются как бы своеобразным проводником, открывающим ворота для внедрения сибиреязвенной инфекции. Таким образом, теоретические расхождения в современных взглядах на патогенез сибирской язвы у человека не снимают практической значимости таких путей заноса инфекции, как пылевой, капельный, пищевой, и оставляют в силе всю систему необходимых профилактических мероприятий.

Клинические симптомы обусловлены во многом действием специфических токсинов.

При вскрытии трупа человека, умершего от сибирской язвы, обнаруживают резкую гиперемию органов. Кровь темно-красная, не свертывается, обильно наполняет вены. В полостях сердца также находится жидкая темная кровь с обилием палочек. Мышца сердца темно-бурая, в легких — резкий отек, даже в плевральных полостях много кровянисто-серозной жидкости. На слизистой дыхательных путей нередки участки кровоизлияний, а иногда и пустулы. Легкое участками уплотнено и в них местами обнаруживаются сливающиеся конгломераты, а иногда вовлечены в процесс целые доли лег-

кого. Слизистая желудка и части кишок отечна, с геморрагиями. Трахеобронхиальные и брыжеечные лимфатические узлы увеличены, с геморрагиями. В брюшной полости серозно-геморрагическая жидкость. Селезенка багрово-темная, увеличена, переполнена кровью. Печень и почки гиперемированы. Отмечаются отечность и кровоизлияния в мозговых оболочках; вещество мозга полнокровно, в мутной спинномозговой жидкости много сибиреязвенных палочек.

КЛИНИКА

Г. П. Руднев

Инкубация чаще 2—3 дня, но может растянуться до 6—8 дней или сократиться до нескольких часов.

По частоте различные клинические формы сибирской язвы, по данным некоторых авторов, составляют: кожные формы 95%, висцеральные (внутренние) 5%; из висцеральных форм 48% составляют кишечные формы, 23% легочные формы, а 29% приходятся на поражения прочих внутренних органов.

При кожной форме изменения развиваются в такой последовательности: пятно, папула, везикула, пустула, язва (рис. 73—79). В месте входных ворот инфекции сначала появляется красноватое пятно, которое очень быстро переходит в папулу медно-красного цвета, иногда с багровым отливом, приподнятую над уровнем кожи. Нарастает местный зуд с ощущением легкого жжения. Через несколько часов на месте папулы образуется пузырек диаметром 2—3 мм; содержимое его вначале имеет серозный характер, затем становится темным, кровянистым, иногда багрово-фиолетовым (pustula maligna).

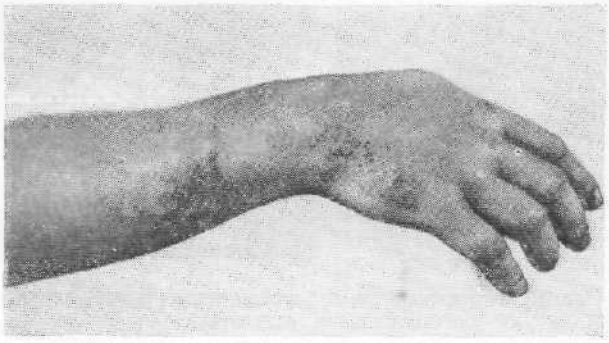


Рис. 73. Кожная форма сибирской язвы (местная отечность и рожистоподобная краснота).

Больные при расчесах срывают папулу, реже она лопается сама; образуется струп, быстро чернеющий и увеличивающийся в размерах. Очень типично высыпание вторичных пустул, располагающихся как бы жемчужинами вокруг центрального участка, занимаемого струпом. Пузырьки эти проходят те же этапы развития. Струп может быть крупным и представлять собой твердую, как бы сильно запеченную или обгорелую корку, часто буг-

ристую. Под струпом находится инфильтрат в виде багрового вала, возвышающегося над уровнем здоровой кожи. К этому процессу, как правило, присоединяется отек, захватывающий иногда большие участки. Особенно силен отек в местах с рыхлой подкожной клетчаткой, в частности на лице. У одного из наших больных отек, кроме головы, на которой в области уха располагалась язва, охватил с обеих сторон верхний плечевой пояс как бы своеобразной полунакидкой. При ударах перкуссионным молоточком в области отека нередко обнаруживается студневидное дрожание (симптом Стефанского). Весьма опасна локализация язвенных поражений на слизистой губ; при этом развиваются особенно тяжелые отеки, которые могут распространиться на верхние дыхательные пути и повлечь за собой асфиксию и смерть. При сильных отеках могут развиваться местные некрозы.

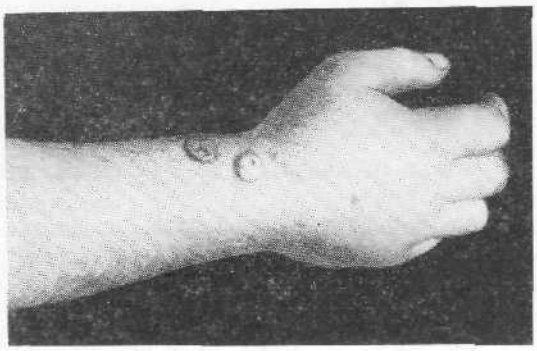


Рис. 74. Кожная форма сибирской язвы (стадия пустулы и образование вторичной везикулы).

Характерно, что в пораженном участке болей почти нет, прикосновение ощущается, но уколы безболезненны. Эта местная анестезия весьма ценна при дифференциальной диагностике с кожной формой чумы и туляремии, с которыми имеется иногда большое внешнее сходство. По нашим наблюдениям, для кожной формы сибирской язвы характерен трехцветный переход: в середине черный струп, затем узенькая обрамляющая каемка желтовато-гнойная и, наконец, широкий пояс багрового вала. При кожной форме чумы эту промежуточную желтовато-гнойную каемку мы не видели ни разу. При кожной форме сибирской язвы в дальнейшем часто развиваются регионарные лимфадениты. Чем тяжелее течение болезни, тем чаще они выражены и сочетаются с ясными лимфангоитами.

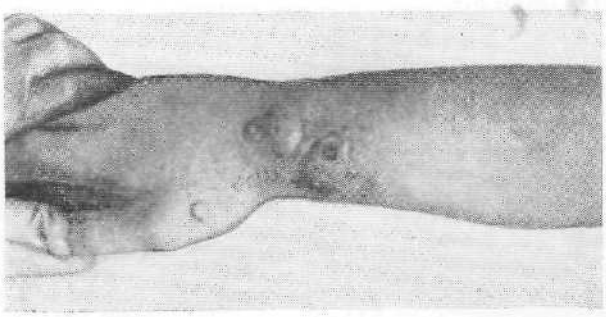


Рис. 75. Кожная форма сибирской язвы (черный струп и локальная отечность).

Общее состояние больного в первые часы заболевания мало нарушено (общее недомогание, разбитость, головная боль), к концу же первых суток

болезни или на 2-й день отмечается подъем температуры до 39—40°, что сочетается с ухудшением общего статуса и тахикардией. Высокая температура держится 5—6 дней, после чего в благоприятных случаях она падает, чаще критически. Это снижение температуры совпадает с ясным улучшением как общих проявлений болезни, так и местных симптомов. Отечность постепенно уменьшается, лимфадениты и лимфангоиты исчезают, струп отторгается (примерно к концу 2—3-й недели), а открывающаяся язва заживает чаще с образованием рубца.

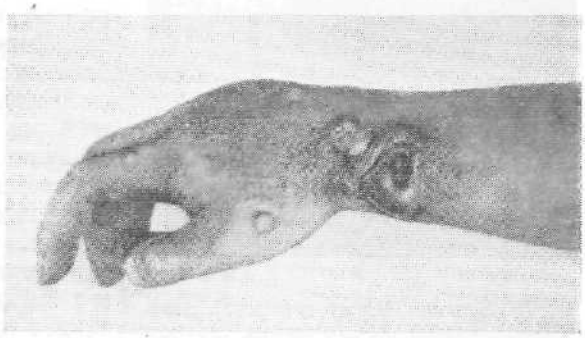


Рис. 76. Кожная форма сибирской язвы (резкое усиление отека и вторичные везикулы и пустулы).

В других случаях течение болезни может ухудшаться, особенно при развитии вторичной септической формы, что сказывается новыми подъемами температуры, повторными ознобами, резким учащением пульса, сильными головными болями. У части больных присоединяется кровавая рвота и изнуряющий зловонный кровавый понос. На коже возможны вторичные пустулы и другие сыпи гематогенно-метастатического происхождения; описаны эндокардиты. В крови — обилие сибиреязвенных палочек. Состояние больного прогрессивно ухудшается, развивается отек легких, сопор, а позже кома, ведущая к смерти, которая у иных наступает при сохранении сознания.



Рис. 77. Кожная форма сибирской язвы (на фоне резкой рожистоподобной красноты дальнейшее развитие черного струпа и угасание вторичных пустул).

Иногда вся зона отека у места расположения язвы на коже охватывается интенсивной гиперемией, как бы напоминая рожистое воспаление. Однако выделение некоторыми авторами так называемой рожистоподобной формы сибирской язвы нерационально.

При желудочно-кишечной форме сибирской язвы у части больных доминируют местные симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, у других отмечается преобладание общих проявлений интоксикации. Заболевание чаще начинается внезапно, с острых режущих болей в животе; у некоторых больных перед этим наблюдается познабливание, головная боль, головокружение, боли в пояснице и общая прогрессирующая слабость. Вскоре присоединяются тошнота, кровавая рвота с желчью, чувство напряженности и режущие боли в животе, а затем кровавый понос. Возможно развитие пареза кишечника, что напоминает картину непроходимости кишок и приводит иногда к направлению больных с ошибочным диагнозом на операцию. Сибиреязвенное поражение кишок ведет к раздражению брюшины, выпоту и в дальнейшем к прободению и перитониту. У иных боли

локализуются преимущественно внизу живота, иногда в области червеобразного отростка, иногда желчного пузыря, что важно для дифференциальной диагностики.

При желудочно-кишечной форме сибирской язвы температура, вначале субфебрильная, круто поднимается до 39—40°, держится на высоком уровне, а под конец может упасть ниже нормы. Пульс учащен, малого наполнения, позже нитевидный. В легких много застойных хрипов. На коже часты вторичные пустулезные и геморрагические высыпания. Продолжительность болезни при кишечной форме сибирской язвы невелика (1—6 дней), обычно через 3—4 дня, а иногда и раньше наступает смерть при явлениях остро прогрессирующей слабости сердца. В редких случаях больной выздоравливает.

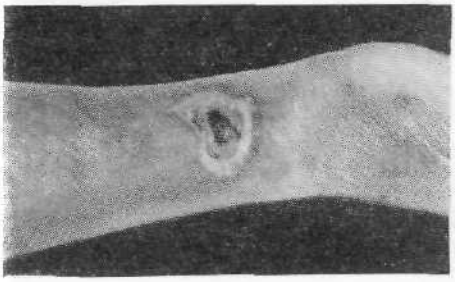


Рис. 78. Кожная форма сибирской язвы (ясная трехзональность с черным струпом в центре, остаточные следы вторичной везикулы).

Первичная легочная форма сибирской язвы клинически протекает крайне тяжело. После короткой инкубации при явлениях общей разбитости, стеснения в груди появляется насморк, кашель, слезотечение, лихорадка с температурой 39—40° и сильными ознобами. Развивается пневмония, протекающая чаще по типу острого отека легких. Перкуторно изредка обнаруживаются очаговые притупления, аускультативно — обилие

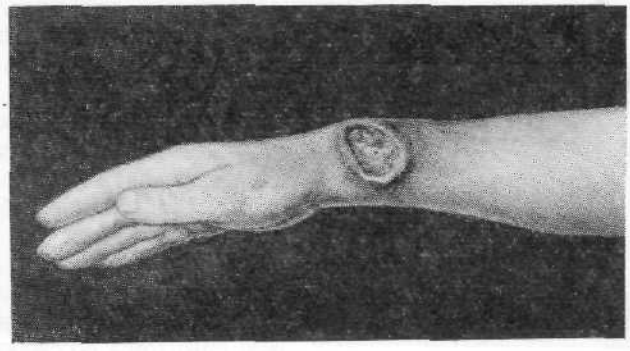


Рис. 79. Кожная форма сибирской язвы (локальная глубокая язва после отпадения черного струпа с дальнейшим рубцеванием).

сухих и особенно влажных хрипов до крупнопузырчатых включительно. При учащающемся кашле вскоре обильно выделяется жидкая пенистая мокрота, чаще она свертывается, напоминая как бы желе. В мокроте при микроскопии обнаруживается множество сибиреязвенных палочек. Часто присоединяется выпотной плеврит. Болезнь течет крайне тяжело и при явлениях катастрофически нарастающих нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы быстро на 2—3-и сутки заканчивается смертью.

Первичная септическая форма сибирской язвы характерна генерализацией процесса без предшествующих локально-очаговых измене-

ний. Это происходит при слабой устойчивости макроорганизма и исключительной вирулентности возбудителя, в большой дозе заносимого в организм, чаще через слизистые. Процесс характеризуется быстрым и крайне тяжелым течением с обилием геморрагических проявлений и обычно наличием огромного количества сибиреязвенных палочек в крови и спинномозговой жидкости.

Менингеальный симптомокомплекс, развивающийся у некоторых больных, кладется в основу так называемой менингеальной формы сибирской язвы, по сути являющейся лишь осложнением одного из вариантов септической (или другой) формы.

При дифференциальной диагностике надо учитывать туляремию, сап, мелиоидоз, чуму, банальные фурункулы и карбункул, банальные пневмонии, сепсис иной этиологии, менингиты, рожу, тяжелый грипп, геморрагический гастроэнтерит, а иногда непроходимость кишок и даже аппендицит. Этот перечень может быть значительно расширен.

При сапе кожные проявления отличаются от сибиреязвенного карбункула *болезненностью и многочисленностью*. При фурункуле и карбункуле банальной этиологии имеется резкая местная болезненность. При стафилококковом карбункуле наблюдается выделение гноя из многих отверстий. Рожа характеризуется наличием болезненного валика по периферии зоны краснота, изрезанными краями, местной чувствительностью и болезненностью в воспаленных участках и отличается дальнейшим течением процесса, чаще благоприятным. Дифференциальная диагностика сибирской язвы с чумой и туляремией освещена в главах об этих инфекциях.

Практически важно уделять всегда большое внимание анамнезу и максимально опираться на лабораторные данные.

ЛЕЧЕНИЕ

Г. П. Руднев

Современные лечебные мероприятия при сибирской язве являются комплексными и планово-последовательными; их схематически делят на специфические и неспецифические. В разработке специфического лечения различают 3 главных этапа. Первым этапом была и отчасти остается и теперь серотерапия. Специфическая противосибиреязвенная сыворотка действует антитоксически. Ее применяют при всех клинических формах болезни, и чем раньше, тем лучше. После предварительного подогревания до 35—37° ее вводят подкожно или внутримышечно, а в очень тяжелых случаях внутривенно.

Взрослому вводят от 60 до 100—200 мл за 1 раз. В зависимости от течения болезни через 1—2 дня сыворотку вводят повторно до ясного клинического перелома болезни. В случае отсутствия противосибиреязвенной сыворотки, предназначенной для лечения людей, допускается использование аналогичной сыворотки, приготовленной для лечения животных. Медицинская дозировка не изменяется, но ампулы или бутылочки с сывороткой не следует встряхивать. Эффект сказывается в улучшении самочувствия и уменьшении явлений интоксикации. При необходимости больших дозировок часть (40—50 мл) сыворотки вводят внутримышечно или внутривенно, а остальное количество подкожно.

Вторым этапом явилась химиотерапия (препараты сальварсана). Серотерапию рекомендуют сочетать с применением новарсенола (внутривенно из расчета по 0,01 г на 1 кг веса больного). Хотя новарсенол нельзя считать

специфическим хемотерапевтическим средством при сибирской язве, однако благоприятное его влияние наблюдается часто и отчетливо (Н. К. Розенберг). Однако наиболее тяжелые клинические формы (легочная, кишечная, септическая) с трудом поддаются лечению и до сих пор редко заканчивались выздоровлением.

Ныне противосибиреязвенная лечебная сыворотка замещается сибиреязвенным гамма-глобулином, назначаемым профилактически (детям 5—8 мл, подросткам 12 мл, взрослым 25 мл) и терапевтически (30—35 мл после проверки на сенсибилизацию).

Третьим этапом является антибиотикотерапия, вышедшая уже практически на первое место. Ведь в настоящее время все шире применяется лечение антибиотиками, в частности ауреомицином (биомицин), левомицетином и др. Мы могли подтвердить хороший лечебный эффект пенициллинотерапии, который обычно тем выше, чем раньше начато лечение. Суточную дозу пенициллина, вводимого внутримышечно, доводят до 500 000—800 000 ЕД и более в зависимости от тяжести случая. Пенициллинотерапию можно сочетать с введением противосибиреязвенной сыворотки и новарсенола. Важно применение и симптоматических средств, из которых особого внимания заслуживают сердечные. Иногда противосибиреязвенную сыворотку вводят людям по эпидемическим показаниям с профилактической целью в дозах 25—50 мл или больше (в зависимости от эпидемиологических и других условий и особенно при наличии массивного контакта), либо дают антибиотики.

Об эффективности лечения пенициллином, о быстром исчезновении возбудителя из сибиреязвенных поражений опубликовано уже много работ (Marfi, 1944; Ellington, 1946; Mann, 1947; Griffin, 1948; Б. Тасков, 1949; А. И. Колобкова, 1950; В. С. Маят, 1952; В. А. Северов, 1953, и др.).

La Bocceta излечил 36 больных только пенициллином, Mann применил его успешно у 25 больных, Ellington — у 22 из 25 больных, а у остальных трех сочетал еще с сульфидином. Снижение токсикоза, исчезновение отека и падение температуры наблюдались в первые же 2—3 дня. По данным La Bocceta, через 24 часа от начала лечения сибиреязвенные палочки исчезли в 30%, а через 72 часа — уже в 90% случаев, и лишь у отдельных больных обнаружены были до 7—8-го дня лечения. Но тканевое заживление язв шло медленно. Все же при тяжелых формах болезни лучше сочетать пенициллин с сывороткой.

Пенициллин чаще вводят в дозах от 50 000 до 100 000 ЕД через каждые 3 часа, исходя из тяжести болезни, до 5—12 млн. ЕД на весь курс лечения. Можно добавить и местное обкалывание в зоне поражения (300 000 ЕД пенициллина на 0,5% растворе новокаина).

Kindler (1952), Shanahan и др. (1947) сообщили об излечении больных сибиреязвенным менингитом при комплексном применении противосибиреязвенной сыворотки (500 мл), сульфадиазина (38 г), пенициллина внутримышечно (4 000 000 ЕД) и в спинномозговой канал (110 000 ЕД).

По убывающей эффективности Boger (1953) располагает антибиотики так: ауреомицин, террамицин, левомицетин (хлорамфеникол), пенициллин, стрептомицин, неомицин. По экспериментальным данным Г. П. Беликова и др. (1954), пенициллин предохранил от гибели более половины мышей, зараженных сибирской язвой, синтомицин — одну четверть; при биомицинотерапии выжили все мыши.

Биомицин или ауреомицин рекомендуют вначале по 0,5 г каждые 4 часа, а с улучшением — по 0,5 г каждые 6 часов, всего на курс от 8 до 16 г в среднем.

Хлорамфеникол дают по 1 г 4 раза, а затем по 0,5 г 4 раза, продолжительность курса 1—2 недели, всего на курс от 15 до 30 г. Улучшение клинически проявляется уже со 2-х суток лечения, бактериологический анализ на палочки из крови и из пустулы отрицателен в среднем с 3-го дня, отпадение струпа наступает к 10—14-му дню лечения. Рекомендуют также мазевые повязки из пенициллина, биомицина, ауреомицина.

Террамицин назначают до 3 г в сутки (по 0,75 г 4 раза) в первые 3—4 дня, а затем по 0,5 г каждые 6 часов, всего до 16—18 г препарата на весь курс лечения (6—8 дней).

Общая средняя оценка лечебной эффективности при сибирской язве ауреомицина, хлорамфеникола и террамицина примерно одинакова.

Местно для заживления язв, карбункула, пустул применяют повязки с какой-либо мазью (борной, пенициллиновой, дерматоловой, цинковой и др.). Больного обязательно госпитализируют в отдельной палате, выделяют ему индивидуальную посуду, предметы ухода, халаты. Лучше выделять для больного и особый персонал. Это обязательно при легочной, кишечной и септической формах сибирской язвы. Палаты подвергают влажной дезинфекции (раствор сулемы 1:500 + 3% раствор фенола). Посуду, используемую больным, после употребления заливают на 5—10 минут крутым кипятком с 2% раствором соды, а затем подвергают длительному кипячению. Перевязочный материал от больных сжигают. Мокроту, мочу и испражнения дезинфицируют на месте, заливая 5% раствором карболовой кислоты или свежим 20% раствором хлорной извести на 2—3 часа, после чего выливают в канализацию. Все манипуляции у постели больных следует совершать в резиновых перчатках. Персонал работает в специальных халатах. При легочной форме болезни целесообразно применение очков-консервов и марлевых повязок.

Выписку выздоравливающих при кожной форме сибирской язвы производят после отпадения струпов, эпителизации и рубцевания язв. При септической, легочной и кишечной формах больных выписывают после клинического выздоровления и минимум двукратного отрицательного результата бактериологических исследований, производимых с интервалами в 5 дней (в зависимости от формы болезни производят исследование крови, мокроты, испражнений и мочи). За лицами, соприкасавшимися с больным человеком или больным животным, после прекращения общения с ними устанавливают медицинское наблюдение в течение 8 суток.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Н. Н. Гинсбург

Лабораторная диагностика сибирской язвы в клинике не сложна[1]. Основная схема лабораторных исследований сводится к: 1) микроскопии окрашенного нативного материала; 2) посевам на питательные среды; 3) заражению лабораторных животных (биопроба).

Объектами лабораторного исследования от больного могут быть содержимое пустулы, гной, отделяемое из карбункула, а также кровь, моча, мокрота, испражнения и рвотные массы. Материал собирают в стерильную посуду. Обращение с материалом, пересылка его, хранение и т. д. произ-

[1] Дается в извлечениях из утвержденной Министерством здравоохранения от 23 июня 1959 г. «Инструкции по клинической и лабораторной диагностике, лечению и профилактике сибирской язвы у людей».

водится с соблюдением предосторожностей, необходимых по правилам работы с особо опасными инфекциями.

Исследование материала начинают с бактериоскопии мазков из исследуемого материала. Помимо окраски по Граму и анилиновыми красками, мазки окрашивают раствором Ребигера или каким-либо другим методом для обнаружения капсульных форм. Посев материала производят на обычный мясо-пептонный агар (pH 7,2—7,4) в чашки Петри. Через 24 часа выращивания в термостате (при 37°) в случае положительного результата получают матовые шероховатые колонии с ворсистыми краями, которые при малом увеличении имеют вид «львиной гривы». Выделенные культуры исследуют на наиболее характерные для сибиреязвенных бацилл культуральные признаки: бактериоскопически — на морфологию, в висячей капле — на подвижность. Принадлежность выделенной культуры к сибиреязвенной окончательно устанавливают путем заражения лабораторных животных, преимущественно белых мышей, а также морских свинок и кроликов. Заражение лабораторных животных производят инфицированным материалом или эмульсией, приготовленной из однодневной агаровой культуры. Белых мышей заражают подкожно в заднюю часть спины (по 0,1—0,2 мл). Кроликов и морских свинок заражают подкожно в область живота (по 0,2—0,5 мл). Наблюдение за подопытными животными ведут до 10 дней. Павших животных вскрывают: делают мазки и производят посевы из крови сердца, селезенки и из инфильтрата на месте инъекции инфицированного материала. Предварительное заключение по анализу материала лаборатория может дать уже на следующий день после получения объектов исследования. При необходимости постановки биологической пробы на лабораторных животных лаборатория может задержать выдачу результатов на 3—4 дня.

В последние годы предложена внутрикожная аллергическая проба с антраксином (Э. Н. Шляхов) для диагностики сибирской язвы у больных и ретроспективно у переболевших.

Надо иметь в виду, что примененные в ранних стадиях болезни современные методы терапии антибиотиками в сочетании со специфической серотерапией (введением глобулина) резко снижают число положительных лабораторных исследований при сибирской язве. В таких случаях целесообразна одновременная постановка антраксиновой пробы. Если и она не даст по тем же причинам положительного ответа, диагноз сибирской язвы ставится на основании клинических и эпидемиологических данных.

Сложнее обстоит дело с обнаружением сибиреязвенного возбудителя во внешней среде: на поверхности объектов, в воздухе, воде, в пищевых продуктах и особенно в почве. В этих случаях прибегают к концентрированию материала, посевам, изолированию чистых культур и их дифференцировке с использованием современных специальных методик, ранее не применявшихся. Ход такого анализа в целом сводится к следующему: после концентрирования исследуемого материала (смывов с объектов, воды, водных взвесей, проб почвы и т. д.) на мембранных фильтрах его подвергают так называемым «сигнальным методам исследования», позволяющим дать предварительный ответ в течение первых 6—8—12 часов. К числу «сигнальных» относятся: люминесцентно-серологический метод, методы по выявлению капсулообразования in vitro (на среде ГКИ) и in vivo (на мышах).

Большое практическое значение сохраняет реакция термопреципитации по Асколи.

Далее переходят к «заключительным методам» исследований: посевам, исследованию морфологии и подвижности культур, пробе с пенициллином

(«тесту ожерелья»), пробе с сибиреязвенным бактериофагом и, наконец, определению вирулентности выделенных культур.

Таким образом, современная обязательная диагностика сибиреязвенного возбудителя, выделяемого из внешней среды, строится на следующих дифференциальных признаках: морфологии роста на твердых и жидких питательных средах (относительный признак), подвижности (обязательный признак — неподвижность), капсулообразовании (в сочетании с патогенностью обязательный признак для вирулентных культур), свечении со специфической сывороткой (обязательный признак), чувствительности к пенициллину (относительный признак) патогенности для лабораторных животных (у вирулентных культур — для кролика). Лишь совокупность этих признаков или большей их части, а не каждый из них в отдельности, дает окончательное право для утверждения, что из исследуемого материала действительно выделен возбудитель сибирской язвы[1].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Н. Н. Гинсбург

Основными источниками сибирской язвы являются домашние животные: крупный рогатый скот, овцы и козы, олени, верблюды, свиньи. Некогда высокое удельное значение в эпидемиологии сибирской язвы лошадей в настоящее время резко снизилось в связи с сократившимся их хозяйственным значением. В то же время следует подчеркнуть возросшее значение как у нас в стране, так и за рубежом свиней.

Факторами передачи (заражения человека) в первую очередь служат: больное животное — его выделения в определенной (заключительной) стадии болезни, труп павшего животного, его кровь, внутренние органы, мясо, кости, шкура,. рога; обсемененные сибиреязвенным возбудителем шерсть, волос, щетина; полуфабрикаты и готовые изделия из мяса больных животных. Помимо этого, факторами передачи (заражения) в известных условиях могут явиться инфицированные сибиреязвенным возбудителем почва, воздух, вода, пищевые продукты и любые обсемененные сибиреязвенными спорами предметы окружающей человека среды.

Удельное значение всех перечисленных факторов, понятно, неравнозначно и определяется целым рядом условий и обстоятельств, среди которых весьма большое значение принадлежит характеру и особенностям трудовой деятельности человека и его бытовому укладу. В связи с изложенным различают: профессионально-сельскохозяйственную, профессионально-индустриальную и случайно-бытовую сибирскую язву (Г. П. Руднев), или профессиональный тип с подгруппами животноводческой и промышленной и непрофессиональный тип с подгруппами случайной и бытовой (Э. Н. Шляхов, 1960). По последним наблюдениям Э. Н. Шляхова (1960), причиной заражения человека сибирской язвой в 12,5% случаев был уход за больным животным, в 17,6% случаев — свежевание трупа и его захоронение, в 21% — мясо больного животного (главным образом при его обработке), в 26,5% — шкуры и кожи (в особенности невыделанные шкуры и сыромятные кожи и меха). Меньшее значение имели шерсть и шерстяной утиль, волос и щетина, мясные продукты и готовые изделия.

[1] Подробности см. в «Инструкции по исследованию воды, почвы, смывов с объектов внешней среды на присутствие возбудителя сибирской язвы», утвержденной Межведомственной комиссией по борьбе с сибирской язвой (1962—1964), а также у Е. И. Силантьева, 1964.

Основными механизмами передачи инфекции служат непосредственное или посредственное (через руки) внедрение возбудителя через поврежденную кожу (кожная форма сибирской язвы), заглатывание возбудителя (кишечная форма), его вдыхание (легочная форма сибирской язвы). Известное значение принадлежит укусам кровососущих насекомых — слепней и мух-жигалок (2,3% случаев по материалам Э. Н. Шляхова).

Интерес для эпидемиолога представляют описанные А. Я. Запорожченко случаи заражения человека кожной формой сибирской язвы при контакте с инфицированной водой, заражения через случайно инфицированное спорами белье и т. д. Из общего количества наблюдавшихся этим автором случаев сибирской язвы 94% составила кожная форма, 5,7% — кишечная, 0,3% — легочная и 0,3% — глазная форма. Эти цифры близки к тем, которые приводятся в мировой литературе, с той лишь разницей, что в отдельных случаях легочные формы превалируют в некоторые годы над кишечными (США), а процент кожных доходит до 97—98.

Существует прямая зависимость между механизмом заражения и локализацией первичного сибиреязвенного карбункула. По частоте поражений при кожной форме отдельные части тела располагаются в следующем порядке: кисти рук, голова (щеки, шея, губы, веки, подбородок), предплечье, голень и т. д. (А. Я. Запорожченко, Э. Н. Шляхов).

Как фактор заражения человека (передачи человеку) сибирской язвой отдельного рассмотрения заслуживает зараженная сибиреязвенным возбудителем почва. У нас в стране ее эпидемиологическое значение невелико: за последние 10 лет оно определяется невысокой цифрой — 4—5% к числу всех спорадических случаев. Но не этим обстоятельством объясняется пристальное внимание, которое за последние годы начинают уделять почве как у нас в стране, так и за рубежом. Она, как известно, является естественным хранителем сибиреязвенных спор. Эпидемиологически опасными в отношении сибиреязвенной инфекции могут быть скотомогильники, особенно если трупы животных, погибших от сибирской язвы, зарыты без надлежащих предосторожностей. Заражение сибирской язвой может произойти спустя ряд лет, например при проведении в таких местах земляных работ. На исключительное значение почвы в эпизоотологии сибирской язвы указывали как многочисленные старые авторы (В. Ф. Нагорский, Н. А. Покшишевский, А. А. Владимиров, К. А. Миротворский), так и современные (А. А. Короный, 1958; Р. А. Цион, 1958). В работах этих авторов почва рассматривается не только как пассивный хранитель сибиреязвенного возбудителя, но в ряде случаев и как среда его обитания со всеми вытекающими из этого последствиями вплоть до его вегетации в почве при определенных условиях и его изменчивости под влиянием сопутствующих биотических и абиотических факторов. Поскольку это так и поскольку в эпизоотолого-эпидемиологической триаде почва — животное — человек первой принадлежит ведущее место, естественно, что при попытках решить задачу ликвидации сибирской язвы на данной территории ставится вопрос о ее санации. Без этого условия, конечно, ни о какой ликвидации сибирской язвы речи быть не может. Проблема эта, однако, еще совершенно не разработана. Единственно доступной на сегодня следует считать задачу разрыва эпизоотолого-эпидемиологической цепи, т. е. выявления участков зараженной почвы, ограждения их от доступа животных и человека, предотвращения необходимыми санитарно-ветеринарными мерами возникновения новых очагов заражения почвы и т. д., на что и направлены мероприятия, рекомендуемые в настоящее время соответствующим законодательством.

Перечисленные выше источники инфекции и факторы передачи определяют профессиональный, возрастной и половой состав заболевающих этой инфекцией. В разных странах и на разных территориях он в настоящее время непостоянен и зависит от ряда причин: ведущего направления хозяйства, особенностей труда и быта, уровня культурного развития населения и т. д. В странах с развитым животноводством и низким уровнем санитарной культуры населения (Пакистан, Афганистан) — это преимущественно профессиональная и случайно-бытовая сельскохозяйственная сибирская язва; в странах высокоразвитых (США), ввозящих сырье из стран с распространенной сибирской язвой животных,— это преимущественно профессионально-индустриальная сибирская язва и т. д. То же можно сказать и о сезонности сибирской язвы. Она практически определяется типом заболеваемости: сельскохозяйственная, профессиональная и связанная с ней случайно-бытовая сибирская язва встречаются, как правило, в летне-осенние месяцы, повторяя кривую показателей сибирской язвы среди сельскохозяйственных животных; профессионально-индустриальная, не связанная непосредственно с сезоном эпизоотических вспышек, встречается в любое время года. По данным мировой статистики, мужчины заболевают сибирской язвой чаще, чем женщины, взрослые — чаще, чем дети. Объясняется это, как уже упоминалось, профессиональными и бытовыми условиями жизни перечисленных групп населения в большинстве стран. В принципе же следует считать, что сибирской язвой могут заболеть как мужчины, так и женщины, как взрослые, так и дети, причем в любое время года.

ПРОФИЛАКТИКА И МЕРЫ БОРЬБЫ

Н. Н. Гинсбург

Поскольку основным источником сибиреязвенной инфекции являются больные животные, все мероприятия по борьбе с этой инфекцией должны быть направлены на выявление и ликвидацию источников и очагов, разрыв путей передачи инфекции, т. е. на предупреждение рассеивания сибиреязвенного возбудителя в окружающей среде и на его уничтожение, на охрану людей и животных от заражения сибирской язвой. Мероприятия эти регламентируются: по линии органов здравоохранения «Инструкцией по клинической и лабораторной диагностике, лечению и профилактике сибирской язвы у людей», утвержденной Министерством здравоохранения СССР 23 июня 1959 г.[1]; по линии ветеринарных учреждений «Инструкцией о мероприятиях против сибирской язвы», утвержденной Министерством сельского хозяйства СССР 28 февраля 1953 г.[1]. Первая предусматривает проведение общесанитарных и гигиенических профилактических мероприятий среди людей на предприятиях, производящих заготовку, хранение, обработку продуктов животноводства, а также в животноводческих хозяйствах, особенно стационарно неблагополучных по сибирской язве; проведение среди людей профилактических прививок; организацию учета очагов инфекции и мероприятия по их ликвидации; проведение широкой санитарно-просветительной работы среди населения. Эта инструкция содержит также перечень необходимых мероприятий при заболевании человека сибирской язвой (обязательную госпитализацию, режим ухода, методы и способы обеззараживания предметов, зараженных спорами сибирской язвы, порядок вскрытия и захоронения умерших от сибирской язвы и т. д.). Вторая ветеринар-

[1] Опубликовано в кн.: «Сибирская язва». Сб. организац. методич. материалов. М., 1962.

ная инструкция определяет профилактические мероприятия среди сельскохозяйственных животных и, в частности, организацию и проведение среди них прививок; обязательные мероприятия при заболевании животных сибирской язвой; порядок карантинирования при сибирской язве населенных пунктов и мероприятия в них, включая запрещение использования в них продуктов животноводства; наконец, ветеринарно-санитарные мероприятия в стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктах, включая методы и средства дезинфекции. Мероприятия при обнаружении сибирской язвы на мясоперерабатывающих предприятиях регламентируются «Правилами ветеринарно-санитарного осмотра убойных животных и ветеринарно-санитарной экспертизы мяса и мясопродуктов», утвержденными Министерством сельского хозяйства СССР 10 февраля 1959 г.

В соответствии с названной документацией очагами сибирской язвы именуются: места содержания животных, больных сибирской язвой (скотные дворы, загоны и т. д.); места убоя и разделки туш сибиреязвенных животных; места захоронения сибиреязвенных трупов; помещения предприятий, в которых хранилось или перерабатывалось сырье, полуфабрикаты и фабрикаты, вызвавшие заражение человека; помещения и предметы, которыми пользовались больные сибирской язвой. К стационарно неблагополучным пунктам по сибирской язве относятся: отдельные населенные пункты, отдельные участки пастбищ и выгонов, где регистрировались случаи заболеваний сибирской язвой животных независимо от срока давности.

На обязанности органов здравоохранения лежит осуществление санитарного контроля за проведением мероприятий по ликвидации очагов и источников инфекции, проводимых органами ветеринарной службы.

Показаниями к проведению профилактических противосибиреязвенных прививок среди людей являются условия возможного заражения их сибирской язвой. Они проводятся: зоотехническим и ветеринарным работникам; работникам предприятий, занятым на заготовке, сортировке, хранении, транспортировке и переработке животного сырья; работникам мясокомбинатов и убойных пунктов; работникам, непосредственно обслуживающим сельскохозяйственных животных в местах, стационарно неблагополучных по сибирской язве; лицам, находящимся под угрозой заражения сибирской язвой (т. е. по эпидемиологическим показаниям), а также лабораторным работникам. В целях экстренной профилактики сибирской язвы в очагах инфекции вводят сибиреязвенный глобулин в сочетании с пенициллином (500 000—1 000 000 ЕД). Через 7—10 дней после введения глобулина или антибиотиков проводят прививки вакциной СТИ.

ГЕОГРАФИЧЕСКОЕ РАСПРОСТРАНЕНИЕ

Н. Н. Гинсбург

Сибирская язва встречается на всех пяти континентах земного шара (рис. 80). За последние 5 лет (1959—1963)[1], по данным ВОЗ, заболевания человека сибирской язвой зарегистрировали официально 23 страны в Европе, такое же количество в Азии, 32 в Африке, 19 в Америке и 5 стран в Австралии и Океании, что в общей сложности составляет примерно половину всех стран на всем земном шаре на день регистрации. Учитывая, что

[1] Epidemiological and vital statistics report World Health organisation, 1963, 16, 1, 78; 1964, 17, 5, 238.

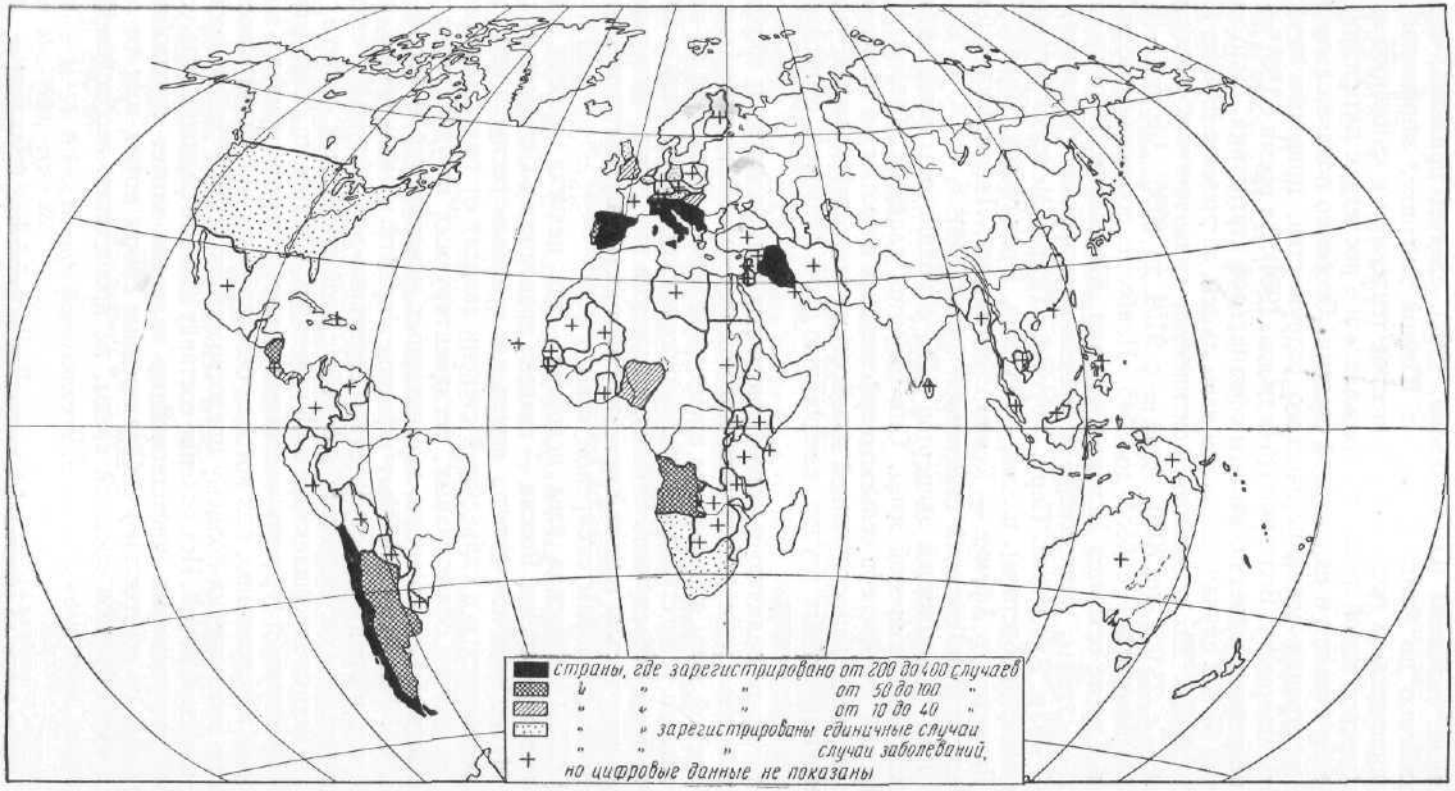


Рис. 80. Мировая карта распространения сибирской язвы в 1963 г. (по данным ВОЗ, 1964). (Epidemical and vital statistics report World Health Organisation, 1964, v. 17, № 5, p. 238).

мировая эпидемиологическая статистика сибирской язвы еще должным образом не налажена (О. В. Бароян, 1962), следует признать, что цифры эти, особенно по Азии, Африке и Южной Америке, занижены. Вполне определившаяся за послевоенный период тенденция к снижению заболеваний сибирской язвой людей продолжалась и в последнем пятилетии, правда не по всем странам в одинаковой степени. Особенно показательно это снижение в странах социалистического содружества, примером чего может служить, например, Болгария (Кебеджиев, 1964). За время с 1951 по 1956 г. всего на земном шаре, по данным официальной статистики, было зарегистрировано 51 922 случая сибирской язвы людей, за время с 1959 по 1963 г.— 25 721 случай. По отдельным континентам снижение это выглядит так: Европа — с 23 964 до 7050, Азия — с 9104 до 8096, Африка — с 11 818 до 7032, Америка — с 6884 до 3545. Наиболее пораженными сибирской язвой в Европе остаются Испания, Италия, Югославия, Португалия, Греция (т. е. страны, прилежащие к Средиземноморскому бассейну), в Америке — Чили, Аргентина, Перу, Уругвай, Гаити, Мексика (страны с развитым животноводством), в Азии — Турция, Иран, Ирак, Индия, Афганистан, Пакистан, в Африке — Кения, Танганьика, Ливия, Судан (страны с еще недостаточно высокой санитарной культурой)[1].

В 1951 г. комиссией экспертов ВОЗ опубликованы рекомендации по профилактике сибирской язвы. Они сводятся главным образом к борьбе с сибирской язвой среди сельскохозяйственных животных и обращают внимание на необходимость ранней диагностики этого заболевания, уничтожение инфицированных трупов, вакцинацию скота, наконец, санитарное просвещение населения.

Благодаря наличию высокоэффективных антибиотиков и абсолютному преобладанию среди заболевших кожной формы заболевания, смертность от сибирской язвы в настоящее время невелика и составила за истекшее пятилетие по всем странам, регистрирующим сибирскую язву в ВОЗ, несколько более 500 случаев. В действительности эта цифра выше указанной. По-прежнему весьма высокий процент смертности дают легочные, кишечные и септические формы сибирской язвы.

В СССР сибирская язва человека — эта некогда грозная инфекция на территории царской России — сведена практически к спорадическим случаям. Число этих случаев по отдельным союзным республикам из года в год колеблется и в сильнейшей степени зависит от тщательности выполнения на местах обязательных, регламентируемых государственным законодательством ветеринарных и санитарных мероприятий в борьбе с этой инфекцией. Накопленный опыт позволяет прийти к заключению, что разработанные и принятые государством санитарно-ветеринарные и санитарно-оздоровительные мероприятия в борьбе с этой инфекцией, успехи, достигнутые в вакцинопрофилактике этой инфекции, и, наконец, резко возросший общий культурный уровень населения в нашей стране привели в настоящее время к положению, при котором безоговорочно может быть поставлена задача по практически полному предотвращению в СССР заболеваний человека сибирской язвой. Исключение составят лишь те редкие в этих условиях случаи, при которых инфицирование человека может произойти непосредственно от содержащей сибиреязвенные споры почвы или от обсемененных ими объектов внешней среды, не прошедших необходимой дезобработки.

[1] Цифры взяты из официальной статистики за пятилетие 1958—1963 гг.

ЛИТЕРАТУРА

Акимович В. В. и др. В кн.: Особо опасные и природноочаговые инфекции. М., 1962, стр. 170.

Александров Н. И., Гефен Н. Е., Будак А. П. и др. Ж. микробиол., 1961, № 5, стр. 42.

Александров Н. И., Гефен Н. Е., Езепчук Ю. В. Ж. микробиол., 1962, № 4, стр. 9.

Александров Н. И., Гефен Н. Е., Рунова В. Ф., Езепчук Ю. В. Ж. микробиол., 1964, № 1, стр. 119.

Александров Н. И., Гефен Н. Е., Воронин Ю. С. и др. Ж. микробиол., 1964, № 8, стр. 45.

Антракс. (Вопросы иммунологии, клиники и лабораторной диагностики). Под ред. Э. Н. Шляхова. Кишинев, 1964.

Бароян О. В. Очерки по мировому распространению важнейших заразных болезней человека. М., 1962.

Башенин В. А. Курс частной эпидемиологии. Л., 1955.

Безденежных И. и Девятова Л. БМЭ, 1963, т. 30, стр. 89.

Биргер О. Г. В кн.: Микробиологические методы исследования при инфекционных заболеваниях. М., 1949, стр. 401.

Богданов П. О карбункулезных болезнях. Дисс. М., 1883.

Вышелесский С. Н. Частная эпизоотология. М., 1948.

Гарин Н. С. В кн.: Вопросы противобактериологической защиты. М., 1960, стр. 110.

Гинсбург Н. Н. Ж. микробиол., 1947, № 7, стр. 3.

Гинсбург Н. Н. Труды 12-го Всесоюзного съезда гигиенистов, эпидемиологов, микробиологов и инфекционистов. М., 1949, т. 2, стр. 73.

Гинсбург Н. Н., Маслова Т. Н. Ж. микробиол., 1963, № 4, стр. 62.

Гинсбург Н. Н., Федорова Ю. М. Ж. микробиол., 1963, № 11, стр. 3.

Гинсбург Н. Н. Доклад на 14-м Всесоюзном съезде эпидемиологов, микробиологов и инфекционистов. М., 1964.

Гинсбург Н. Н., Макаренко И. Г. Арх. пат., 1964, № 7, стр. 41.

Гинсбург Н. Н. В кн.: Антракс. Кишинев, 1964, стр. 4.

Гинсбург Н. Н., Салтыков Р. А., Архипова В. Р. Ж. микробиол., 1964, № 9, стр. 104.

Громашевский Л. В. и Вайндрах Г. М. Частная эпидемиология. М., 1947.

Груз Е. В. В кн.: Антракс. Кишинев, 1964, стр. 152.

Гусман Б. С. и Мигулина Т. В. В кн.: Вопросы биологии микроорганизмов и прикладной иммунологии. Кишинев, 1963, стр. 117.

Дерижанов С. М. Патологическая анатомия и патогенез кишечной формы сибирской язвы. Смоленск, 1935.

Запорожченко А. Я. Эпидемиология и профилактика сибирской язвы на железнодорожном транспорте СССР (1920—1959 гг. за 40 лет). Дисс. докт. М., 1964.

Зотов А. П. Труды Всесоюзного ин-та экспериментальной ветеринарии М., 1937, т. 13, стр. 70.

Зотов А. П. Труды Всесоюзного ин-та экспериментальной ветеринарии. М., 1940, т. 15, стр. 48.

Колобкова А. И. Материалы о клинике сибирской язвы. Дисс. М., 1946

Левина Е. Н., Кац Л. Н. Ж. микробиол., 1964, № 10, стр. 85.

Любимов П. О сибирской язве на людях. Дисс. СПб., 1867.

Мечников И. И. Невосприимчивость в инфекционных болезнях. М., 1947.

Никифоров В. Н. Клиника, некоторые вопросы патогенеза и лечение кожной формы сибирской язвы. Дисс. докт. М., 1963.

Розеньер Л. А. Сибирская язва у человека. Кишинев, 1948. Руководство по инфекционным болезням. М., 1962.

Рудиев Г. П. Зоонозы. М., 1959.

Руководство по клиническим лабораторным исследованиям. Под ред. А. П. Смирновой. М., 1960, стр. 772.

Сидентьев Е. И. Руководство по микробиологической диагностике инфекционных болезней. М., 1964, стр. 599.

Терентьев Ф. А. Труды Всесоюзного ин-та экспериментальной ветеринарии. М., 1937, т. 13, стр. 65.

Чалисов И. А. В кн.: Пленум Всесоюзного общества патологоанатомов. Тезисы докладов. М., 1963, стр. 12.

Чалисов И. А., Тамарин А. Л. В кн: Сибиреязвенная вакцина «Сти». М., 1946, стр. 114.

Шляхов Э. Н. Эпидемиология, диагностика и профилактика сибирской язвы. Кишинев, 1960.
Шляхов Э. Н. В кн.: Антракс. Кишинев, 1964, стр. 29.
Шляхов Э. Н. и Шварц С. А. В кн.: Антракс. Кишинев, 1964, стр. 97.
Тезисы докладов научной конференции по особо опасным инфекциям. Саратов, 1957, стр. 457.

Albrink W. S., Brooks S. M., Biron R. E. Am. J. Path., 1960, v. 36, p. 457.
Barnes J. M. Brit. J. Exp. Pathol., 1947, v. 28, p. 385.
Belton F. C., Henderson D. W. Brit. J. Exp. Pathol., 1956, v. 37, p. 156.
Bergey's manuel of determinative bacteriology. Baltimore, 1957.
Bloom W., Watson D., Cromartie W. J. Inf. Dis., 1947, v. 80, p. 41.
Brachman Ph. S., Plotkin S. A., Bumford F. H. Am. J. Hyg., 1960, v. 72, p. 6.
Brachman Ph. S., Pagano J. S. a. Albrink W. S. New Engl. J. Med., 1961, v. 265, p. 203.
Brachman Ph. S. and Fekety F. R. Ann. New York Acad. Sc., 1958, v. 70, p. 574.
Brachman Ph. S., Gold H., Plotkin S. A. Am. J. Publ. Health., 1962, v. 52, p. 632.
Brown E. R. a. Cherry W. B. J. Infec. Dis., 1955, v. 96, p. 34.
Clarke P. S. Brit. Med. J., 1952, v. 1, p. 86.
Cowles P. B. J. Bacteriol., 1931, v. 21, p. 161.
Cromartie W., Bloom W. and Watson D. J. Inf. Dis., 1947, v. 80, p. 1.
Dahlgren C. M. et al. Am. J. Hyg., 1960, v. 72, p. 24.
Dutt P. Indian Med. Gaz., 1949, v. 84, p. 252.
Gladstone G. P. Brit. J. Exp. Path., 1948, v. 29, p. 379.
Gleiser C. A., Berdjis C. C., Hartman N. A. Brit. J. Exp. Pathol., 1963, v. 44, p. 416.
Gold H., Boger W. P. New Engl. J. Med., 1951, v. 244, p. 391.
Gruber M. u. Futaki K. Münch. med. Wschr., 1907, Bd. 54, S. 249.
Harris-Smith P., Smith H., Keppie J. J. Gen Microbiol., 1958, v. 19, p. 91
Henderson D. W. Rev. Immunol., 1960, T. 24, p. 167.
Ivanovics G. Ztschr. f. Immunitätsforsch., 1940, Bd. 97, p. 443.
Ivanovics G. a. Bruckner V. Ztschr. Immunitätsforsch., 1937, Bd. 90, S. 304.
Ivanovics G. a. Lantos J. Acta microb. Acad. Sci. Hung., 1958, v. 5, p. 405.
Keppie J., Smith H., Harris-Smith P. W. Brit. J. Exp. Pathol., 1953, v. 34, 486.
Klein F., De Armon J., Fernelius A. J. Immunol., 1962, v. 88, p. 15.
McCloy E. W. J. Hyg., 1951, v. 49, p. .114.
McGann V. G., Schearman R. L., Wright G. C. J. Immunol., 1961, v. 86, p. 458.
Mittermayer T. Antropozoonozyzostavil. Bratislava, 1962.
Mohr W. Dtsch. Arch. f. klin. Med., 1954, Bd. 201, S. 57.
Norman Ph. S., Ray J. G., Brachman Ph. et al. Am. J. Hyg., 1960, v. 72, p. 32.
Plotkin S. A., Brachman P. S., Utel M. Am. J. Med., 1960, v. 29, p. 992.
Rayer, Toply a. Wilson's. В кн.: Principles of bacteriology and immunity. London, 1955, T. II, p. 1938.
Ross J. M. J. Pathol. a. Bacter., 1957, v. 73, p. 485.
Smith H., Keppie J., Ross J. Lancet, 1954, v. 2, p. 474.
Smith H., Keppie J., Stanley J. Brit. J. of Exp. Path., 1955, v. 36, p. 460.
Sobernheim G. В кн.: Handbuch d. pathologischen Mikroorganisme. Hrsg. von H. Kolle. Berlin, 1931, T. 3, S. 1041.
Strange R. E. a. Thorne C. B. J. Bacteriol., 1958, v. 76, p. 192.
Thorne C. B. Ann. New York, Acad. Sc., 1960, v. 88, p. 1024.
Thorne C. B., Belton F. C. J. Gen. Microbiol., 1957, v. 17, p. 505.
Thorne C. B., Molnar D., Strange R. J. Bact., 1960, v. 79, p. 450.
Tomcsik J., Szongott H. Ztschr. f. Immunitätsforsch., 1933, Bd. 78, S. 86.
Wright G. G., Green T. W., Kanode R. G. J. Immunol., 1954, v. 73, p. 387.

ГЛАВА IX

САП

Сап [malleus (лат.), Rotz (нем.), glanders, farcy (англ.), morve (франц.), morva (итальян.), muermo (исп.)] — инфекционное заболевание животных и человека, протекающее в острой и хронической формах. Заболевание характеризуется образованием клеточных гранулем на слизистых оболочках носа, гортани, трахеи, в ткани легких и других паренхиматозных органах и кожных покровах.

Сап — одна из древних болезней человека и животных, которая была известна древним грекам. Еще Аристотель относил сап к заразным болезням.

Заражение сапом человека от лошади впервые описал Оскандес (Oskandes, 1783). Возбудителя сапа в срезах ткани и гное больного человека впервые обнаружил румынский ученый Бабеш (V. Babes, 1881), а в крови больного — русский исследователь Н. П. Васильев (1883).

ЭТИОЛОГИЯ

А. Т. Кравченко

Возбудитель заболевания: Actinobacillus mallei (по Bergey, 1957) выделен в чистой культуре Löffler, Schütz в 1882 г. Синонимы: Corynebacterium mallei, Mycobacterium mallei, Pfeifferella mallei, Brucella mallei, Pseudobacterium mallei, Bacterium mallei, Malleomyces mallei.

По классификации Bergey (1957) A. mallei относится к семейству Brucellaceae.

Морфологические и культуральные свойства *A. mallei — тонкая слегка изогнутая палочка, средние ее размеры* 2—3 μ в длину, 0,5—1 μ в ширину. При выращивании на питательных средах склонна к полиморфизму. Наблюдаются палочки меньших размеров и длинные цепочки неразделившихся особей. Размеры бактерий зависят от штамма и питательной среды (Н. Е. Цветков и В. З. Черняк, 1947). Описаны нити от 5 до 15 μ и даже 50—65 μ с разветвленными и колбовидными вздутиями на концах, что послужило некоторым авторам основанием причислить возбудителя сапа к стрептотрихиям или актиномицетам. Молодые клетки имеют гладкие контуры. В старых культурах контуры клеток неравные. Концы клеток, как правило, слегка закруглены (рис. 81).

A. mallei легко окрашивается всеми анилиновыми красками (лучше с применением протравы).

Окраска по Граму отрицательна. При окраске клеток анилиновыми красками протоплазма прокрашивается неравномерно. В окрашенных препаратах наблюдается картина биполярности или неравномерно окрашенных участков протоплазмы по всему телу клетки. При электронной микроскопии наблюдаются неравномерная плотность протоплазмы, светлые участки и плотные гранулы (рис. 82). A. mallei спор не образует, жгутиков не имеет. Некоторые авторы считают установленным существование штаммов возбудителя сапа, обладающих самостоятельным движением (М. В. Рево,

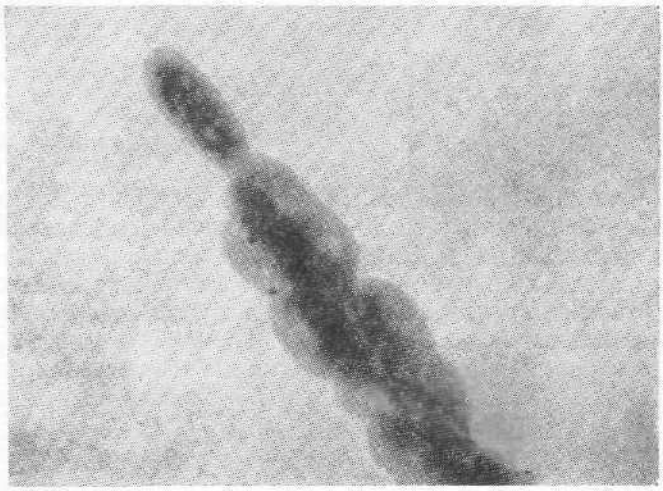


Рис. 81. Клетки Actinobacillus mallei в электронном микроскопе. Увеличение около 27 000 раз (по Miller и др., 1948).

М. Д. Жукова, 1958). По-видимому, к такому заключению могло привести отсутствие достаточно надежных методов дифференциального диагноза между возбудителями сапа и мелиоидоза.

Обнаружены фильтрующиеся формы возбудителя сапа, которые регенерируются в обычные формы при пассажах через организм восприимчивых животных (М. В. Рево, М. Д. Жукова, 1958).

Возбудитель сапа растет на обычных средах с добавлением 4—5% глицерина. Оптимальный рост при температуре 37°. При температуре ниже 20° и выше 45° развитие культуры не происходит. Реакция питательной среды может быть слабокислой или слабо щелочной. Слабый рост культуры отмечается даже при pH 7,6 и 5,6. Оптимальный рост наблюдается при pH 6,8. A. mallei—строгий аэроб. На мясо-пептонном бульоне с глицерином A. mallei в начале роста образует равномерную муть. На 2-й день роста образуется пристеночный осадок, превращающийся в пленки. Затем на дне пробирки появляется белесоватый слизеобразный осадок, который при вращательном движении пробирки поднимается кверху в виде тяжей. С поверхности среды от слизистой оболочки пленки спускаются вниз нити. С течением времени осадок на дне увеличивается, среда светлеет, но полностью прозрачной не бывает.

На желатине с глицерином A. mallei растет на поверхности в виде прозрачного сероватого налета. В верхней части укола заметна сероватая

полоска без отростков, а на поверхности среды в месте укола появляется желтоватая окраска. Желатина не разжижается.

При засеве на агаре с глицерином (одна из часто употребляемых сред) при температуре 37° уже через сутки появляются плоские полупрозрачные колонии, которые затем сливаются и образуют густые налеты слизистой тягучей массы янтарно-желтого цвета.

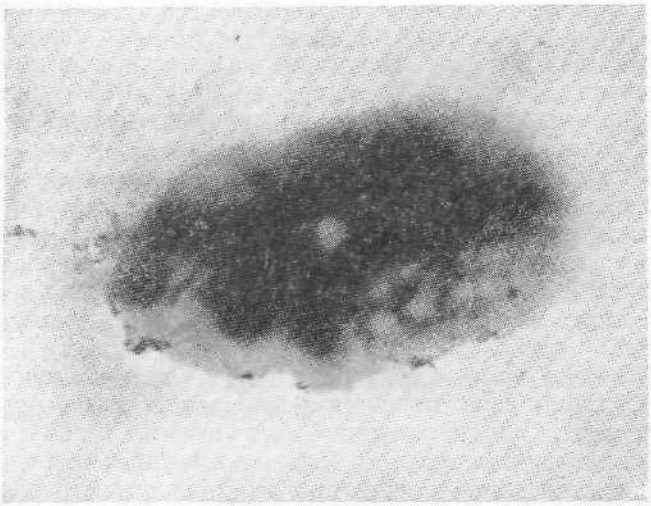


Рис. 82. Электронная микрограмма A. mallei, выявляющая плотные гранулы и светлые участки в клетке (по Miller и др., 1948).

На свернутой сыворотке (лошадиная, верблюжья или баранья, но не бычья) A. mallei через 48 часов образует отдельные мелкие прозрачные колонии. Через 8—10 дней колонии приобретают молочно-белый цвет. Сывороточная среда не разжижается.

Рост на картофельной среде A. mallei имеет характерные особенности.

На картофельных пластинках, помещенных в пробирки или чашки, A. mallei через 24 часа после посева дает нежные полупрозрачные колонии. Затем к 6—8-му дню отдельные колонии сливаются и дают равномерный налет бурого цвета, который сравнивают с каплей меда. Цвет налета, образуемый возбудителем сапа на картофельной среде, зависит от сорта картофеля, от реакции среды, свойств культивируемых штаммов и продолжительности роста культуры. Он может быть сероватым, бледно-желтым, кофейно-бурым, оранжевым и буро-красным. Независимо от цвета налета на картофельной пластинке сохраняется его полупрозрачность, которая обусловливается обильной слизью, выделяющейся в процессе роста A. mallei. При высеве на картофельную среду долго хранившихся культур A. mallei образуются сухие желтые или более темные складчатые колонии, которые трудно отличить от колоний кислотоустойчивых бактерий на той же среде. Через 8—10 дней роста или при пассаже на свежую среду колонии начинают вырабатывать слизь и приобретают свой обычный вид.

Характерная желто-бурая окраска и полупрозрачность колоний A. mallei на картофельной среде сохраняются и при посеве на других картофельных средах (картофельный агар). Длительное содержание возбудителя сапа

на питательных средах при любой температуре хранения снижает его патогенность для животных. Для поддержания постоянной вирулентности возбудителя сапа необходимо пересевать штамм каждые 10 дней на картофельные среды с глицерином и через 1—2 месяца пассировать через организм восприимчивого животного (хомяк, морская свинка, кошка). Выращивание в жидких средах с аэрацией обогащенной кислородом, дает обычный рост без пленок с максимальным накоплением бактерий, равным 8×10^9 до 2×10^{10} бактериальных тел на 1 мл среды (Miller с соавтор., 1948).

Биохимическая активность A. mallei зависит от свойств изучаемых штаммов. Некоторые из известных штаммов разлагают глюкозу, маннит, левулезу, глицерин с образованием кислоты, но без газа. Не образуют индола и не восстанавливают нитраты в нитриты. На жидких средах образуют сероводород и аммиак. Обладают каталазной активностью. При культивировании в молоке образуют небольшое количество кислоты, молоко свертывается на 10-й день, последующей пептонизации молока не наблюдается. Образует пигмент только на картофельной среде. Экзотоксина не образует. При нагревании бактериальных тел до 60° в течение 1—2 часов выделяется эндотоксин, активно действующий на клетки гладких мышц изолированных органов (А. Т. Кравченко, Н. В. Галанова, 1948).

Устойчивость к воздействию внешних факторов. Возбудитель сапа относится к микроорганизмам, мало устойчивым во внешней среде. Прямой солнечный свет убивает A. mallei в чистой культуре за 24 часа, но в выделениях больных животных возбудитель сапа может сохранять жизнеспособность при действии прямого солнечного света несколько недель. При высокой температуре (100°) он погибает в течение нескольких минут, при 55—60° — за 1—2 часа. Низкие температуры (до температуры жидкого воздуха) не убивают его. Бульонная культура с глицерином сохраняет жизнеспособность возбудителя сапа в течение 4 лет. В водопроводной воде жизнеспособность его сохраняется до 30 дней. Помещения, в которых находились больные сапом животные, опасны для заражения в течение 6 недель. Внутри высохших комочков слизи и гноя A. mallei надежно защищен от воздействия прямого солнечного света. В органах павших от сапа животных возбудитель болезни остается жизнеспособным 24 дня. Лиофильно высушенные культуры A. mallei при глубоком вакууме сохраняют жизнеспособность в течение длительного времени, но снижают свою вирулентность к восприимчивым животным. Вирулентность их быстро восстанавливается после одного или нескольких пассажей на восприимчивых животных (хомяк, морская свинка). Употребляемые в лабораториях дезинфицирующие растворы убивают A. mallei в чистой культуре, но не дают надежной стерилизации гнойных выделений, содержащих большое количество слизи. Для практических целей дезинфекции пользуются 3% серно-карболовым раствором, 5% хлорной известью, 2% раствором формалина и 3—5% раствором щелочи. Раствор сулемы и лизол как дезинфицирующие агенты не эффективны. Возбудитель сапа чувствителен in vitro и in vivo к антибиотикам (саназину, стрептомицину, биомицину) и некоторым препаратам сульфидинового ряда (норсульфазолу), которые были успешно испытаны в качестве лечебных средств в эксперименте (И. Л. Жалобовский, О. Ш. Байтурина, 1961; М. Г. Назаров, 1961; Л. А. Тюрина и А. Ф. Тыгина, 1961).

Восприимчивость животных. В естественных условиях сапом чаще всего болеют цельнокопытные животные (лошади, ослы, мулы и значительно реже верблюды). Естественно восприимчивы к A. mallei

также некоторые виды хищников, особенно семейство кошачьих (тигры, львы, леопарды, рысь, барс, шакалы, степная кошка и др.), которые инфицируются при поедании мяса зараженных сапом животных (С. Н. Вышелесский, 1933). Заболевание сапом крупного рогатого скота, овец и коз в естественных условиях не отмечено. Резистентны к сапу также свиньи, птицы, домашние крысы.

Из лабораторных животных сапом легко заражаются хомяки, хорьки, морские свинки и кошки. Кролики более резистентны к A. mallei, они могут переносить без каких-либо явлений внутривенную инъекцию культуры A. mallei.

Белые мыши, белые крысы для работы с A. mallei не пригодны (Я. Е. Коляков), эти животные, если и заражаются сапом, то только в случае введения больших доз возбудителя.

Степень чувствительности человека к возбудителю сапа точно не установлена. Заражение людей в естественных условиях происходит от больных животных в процессе ухода за ними, где точная доза инфекционного агента не может быть установлена. Кроме того, описаны многочисленные случаи внутрилабораторных заражений научно-технического персонала лабораторий (Howe и Miller, 1947). Судя по незначительному количеству инфекционного материала, которое могло попасть в виде аэрозоля человеку в дыхательные пути, имеются основания отнести человека к организмам, высокочувствительным к возбудителю сапа.

ИММУНОЛОГИЯ

А. Т. Кравченко

Антигенная структура возбудителя сапа детально не изучена. По реакции агглютинации и связывания комплемента известные штаммы возбудителя сапа разделяются на две серологические группы (М. В. Рево, М. Д. Жукова, 1958) или даже на три группы (В. Н. Лебединский, 1962). Антигены, определяющие специфичность возбудителя сапа, относятся к полисахаридам.

Гамма-глобулины из сывороток кроликов, иммунизированных возбудителем сапа, в реакциях по методу флуоресцирующих антител по Кунсу не обнаруживают серологических отличий, среди взятых в опыт штаммов A. mallei (А. С. Денекевич, 1961). С помощью гамма-глобулина, полученного в результате иммунизации A. mallei, удалось дифференцировать возбудителя сапа от возбудителя мелиоидоза, тогда как гамма-глобулин, полученный при иммунизации кроликов антигеном возбудителя мелиоидоза, содержал антитела и против антигена возбудителя сапа (С. В. Анохина и др., 1962). Попытка Moody et al. (1956) тем же методом дифференцировать эти два вида бактерий была неудачной. Восприимчивые к возбудителю сапа виды животных не отличаются высокой степенью индивидуальной чувствительности к этой инфекции. Частое же его хроническое течение у естественно восприимчивых видов животных иногда без клинических проявлений, объясняется прежде всего вирулентностью штамма, вызвавшего заражение, и условиями эксплуатации рабочего скота и его содержанием.

В конце прошлого столетия и в начале текущего во многих странах мира широко изучалась проблема активного иммунитета против сапа. Результаты этих исследований изложены в работах С. Н. Вышелесского (1926 и 1927), Luhrs (1927), Н. Е. Цветкова и В. З. Черняка (1947) и др.

Активный иммунитет у восприимчивых животных против сапа удалось получить только при введении живых бактерий при многократной иммунизации вначале слабовирулентными, а затем вирулентными штаммами. Иммунизация животных как живыми, так и убитыми разными методами микробными телами A. mallei предохраняет от острого течения сапа, но, как правило, не гарантирует от заражения и хронического заболевания сапом. Иммунизированные животные и «выздоровевшие» от контрольного заражения вирулентным штаммом палочки сапа могут заболеть при повторном заражении или даже в естественных условиях при совместном кормлении и водопое с больными сапом животными.

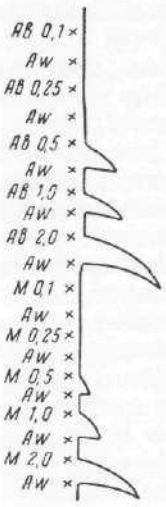


Рис. 83. Реакция клеток гладких мышц матки нормальной морской свинки на эндотоксин B. abortus и A. mallei.

Ab — эндотоксин B. abortus в дозах 0,1; 0,25; 0,5; 1 и 2 мл; *M* — эндотоксин *A. mallei* в тех же дозах, *AW* — раствор Рингера — Локка.

Следовательно, постинфекционный иммунитет выражен слабо или совсем отсутствует.

Многочисленные попытки воспроизвести пассивный иммунитет введением специфических сывороток, полученных от лошадей, коров, собак, не дали положительных результатов.

Возбудитель сапа обладает способностью аллергизировать макроорганизм. Природа аллергизирующих веществ и механизм их действия еще нуждаются в изучении. Заражение морских свинок дозой, вызывающей хроническое течение болезни, создает у них состояние инфекционной аллергии. В сыворотке крови животного появляются антитела в высоких титрах. Кожа зараженной морской свинки положительно реагирует на маллеин, а клетки гладких мышц рога матки и кишечника отвечают специфической аллергической реакцией на эндотоксин этого микроорганизма.

Повышенная чувствительность клеток гладких мышц рога матки и кишечника относится к типу инфекционной аллергии, которая отличается от повышенной чувствительности типа анафилаксии рядом признаков (А. Т. Кравченко и Н. В. Галанова, 1948; А. Т. Кравченко, 1964).

Клетки гладких мышц матки и тонкого кишечника животных, зараженных возбудителем сапа, в отличие от тех же клеток незараженных животных бурно реагируют не только на эндотоксин этого микроорганизма, но и на взвесь живых микроорганизмов, которая содержит очень мало веществ, вызывающих реакцию клеток гладких мышц. Такие дозы токсических веществ вовсе не вызывают реакции этих клеток у незараженных животных. Чередование малых и больших доз эндотоксина не десенсибилизирует клетки гладких мышц. Те же самые клетки больных животных сапом нормально реагируют на эндотоксин других бактерий (рис. 83 и 84).

Специфическая сыворотка не предохраняет клетки гладких мышц органов животных, находящихся в состоянии инфекционной аллергии, от действия эндотоксина.

Наши опыты по изучению закономерности проявления повышенной чувствительности типа инфекционной аллергии показали, что организм, находясь в состоянии инфекционной аллергии, не может полностью реализовать защитные механизмы. Инфекционный процесс, вызванный возбудителем, способным создавать состояние инфекционной аллергии, в случае острого течения заканчивается смертью или чаще приобретает у человека

хронический характер с частыми обострениями (сап, туберкулез, бруцеллез и др.).

Попытки усилить эффективность химиотерапевтических препаратов при лечении сапа введением животным специфических антигенов не давали положительного эффекта (Muntiu et al., 1957).

Эти авторы лечили ослов, зараженных возбудителем сапа в дозе 1000 микробных тел, сульфатиазолом, 0,2—0,1 г на 1 кг веса животного ежедневно. Наряду с этим части животным вводился специфический полный антиген, приготовленный из возбудителя сапа методом Буавена в дозах от 0,1 до 0,5 мг ежедневно в возрастающих количествах. Нелеченые животные (контрольные) погибли через 25 дней после заражения.

Животные, получившие только специфический антиген, погибли через 16 дней. Животные, леченные сульфатиазолом и антигеном или только сульфатиазолом, все выжили. Титр специфических антител у животных, леченных только антигеном, был значительно выше, чем у контрольных, нелеченых, животных, но они погибли от инфекции раньше, чем контрольные животные.

Следовательно, введение специфического антигена обостряет инфекционный процесс, сопровождающийся инфекционной аллергией, и животные погибают от развившейся инфекции, несмотря на высокие титры специфических антител в их сыворотке.

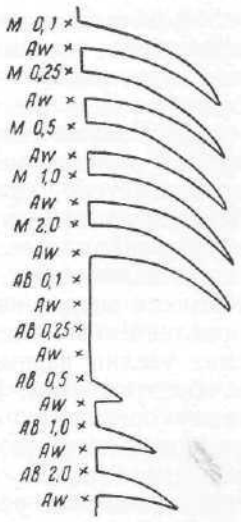


Рис. 84. Реакция клеток гладких мышц матки морской свинки, зараженной A. mallei, на эндотоксин A. mallei и B. abortus.

Обозначения те же, что и на рис. 83.

С диагностической целью применяют две реакции. Положительная реакция связывания комплемента (РСК) показывает, что в организме животного или больного человека имеется специфический антиген, который и вызывает образование определяемых антител. Положительная реакция на маллеин глаза (у животных) или кожи (у животных и человека) отражает состояние инфекционной аллергии организма. Хроническое течение заболевания сапом человека или животных может вступить в фазу, когда серологическая реакция РСК бывает отрицательной, а аллергическая реакция глаза и кожи на маллеин положительная. Этот период длится неопределенное время и может закончиться полным выздоровлением организма.

Реакция на маллеин становится отрицательной. Очень возможно, что состояние инфекционной аллергии может оставаться длительное время после исчезновения возбудителя из организма. Среди лошадей, положительно реагирующих на маллеин и отрицательных по РСК, путем специальной провокации (С. Н. Вышелесский, 1938) удается выявить инфекционный процесс только в 3—4,5% случаев. Остальные животные реагируют кратковременным подъемом температуры или совсем не реагируют на введение специфического антигена. Таким образом, состояние инфекционной аллергии при сапе возникает раньше, чем появляются специфические антитела в определяемых современными методами титрах, и угасает после того как исчезнет из организма возбудитель инфекционного заболевания. Угасание аллергических реакций на маллеин означает полное выздоровление организма.

ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Г. П. Руднев

Возбудитель сапа может быть занесен в организм человека через поврежденные кожные и слизистые покровы, через конъюнктиву, дыхательные пути, реже — через пищеварительный тракт. На месте внедрения возбудителя сапа возникает первичный очаг.

При заражении малой дозой или штаммом слабой вирулентности первичная реакция организма развивается медленно. Инфекционный процесс локализуется. Образуются специфические узелки, которые сохраняются продолжительное время на месте внедрения возбудителя болезни и затем подвергаются казеозному распаду.

В большинстве случаев инфекционный процесс протекает более остро. На месте внедрения возбудителя болезни вслед за первичным воспалением появляется отечность прилежащих тканей. Затем образуются специфические узелки разных размеров. Узелки заполняются гноем, вскрываются и образуют язвы. Палочки сапа с лимфой и током крови разносятся по всему организму, обусловливая острый сап с наличием множественных рассеянных очагов, что быстро приводит к смертельному исходу. При остром сапе процесс принимает септико-пиемический характер с наличием очагов гнойного расплавления и образованием метастатических абсцессов в мышцах и внутренних органах. Отмечаются гнойные остеомиелиты, артриты и пустулезные множественные сыпи на коже и слизистых оболочках. Возможно не только гнойное, но и геморрагически гнойное воспаление. При сапе гной тягучий, слизистый. В печени нередки множественные мелкие абсцессы, что гораздо реже отмечается в почках, а иногда — в яичках. Реже сап у человека может принимать хроническое течение. При вскрытии трупа типичны явления общей септикопиемии с наличием множественных абсцессов в мышцах, легких, почках, селезенке и даже в мозгу. На слизистых оболочках верхних дыхательных путей и полости рта могут иметься характерные язвы.

При остро протекающем заболевании чаще, чем другие органы, поражаются легкие. Патогенетически поражение легких при сапе возможно как аспирационно, так и метастатически гематогенно из очагов на коже и других мест. Патоморфологически в легких обнаруживаются множественные мелкие узелки, наподобие туберкулезных, которые, расплавляясь, ведут к абсцедированию. Нередко развивается мелкоочаговая сливная пневмония, с наличием серо-желтоватых очажков. В случаях с хроническим течением поражение легких гораздо реже, причем возможны карнификация, пневмосклерозы, бронхоэктазии и хронические абсцессы в легких. Со стороны нервной системы описаны фибринозно-гнойный, гнойный лептоменингит, а у некоторых — и абсцессы мозга. Возможен септический тромбофлебит синусов твердой и вен мягкой мозговой оболочки.

ТЕЧЕНИЕ, СИМПТОМЫ, ПРОГНОЗ

Г. П. Руднев

Инкубационный период при острой форме сапа у человека от 1 до 5 суток, реже дольше. Характерно острое начало болезни, с ознобом, повышением температуры до 38—39°, позже с размахом, как при сепсисе,

чувством жара, головными и мышечными болями, позже — болями в суставах и их припухлостью. В месте проникновения инфекции последовательно наблюдаются красно-багровая папула, окруженная рожистоподобной краснотой, затем пустула с кровянистым содержимым и, наконец, язвы. Язва характеризуется «сальным» дном и подрытыми краями, а также развитием регионарного лимфангоита и (реже) лимфаденита. Через 5—7 дней после кратковременного снижения температуры вновь отмечаются обострения лихорадки и многократное появление множественных вторичных узелков и папулезных высыпаний, переходящих в пустулы и язвы. В мышцах, особенно икроножных, могут развиваться некротические очаги. В легких может развиться ползучая плевропневмония, сопровождающаяся кашлем с выделением кровавой мокроты. Поражение слизистых оболочек носа (пустулы, язвы) сопровождается зеленовато-гнойными, а иногда кровянистыми выделениями. Сходные поражения возможны и на слизистой оболочке рта. Состояние больных весьма тяжелое, позже присоединяются гнойные поражения суставов, изнурительные поносы, развиваются явления сердечной слабости. При остром сапе смертельный исход наблюдается в 100% случаев.

Хроническая форма сапа у людей протекает в трех формах: кожная, легочная и носовая. Воспалительные процессы при хронической форме сапа развиваются медленно и характеризуются сменой фаз улучшения и ухудшения. У больных с кожной формой (самой частой) характерны пустулы, переходящие в язвы, лимфангоиты, лимфадениты и множественные мышечные абсцессы холодного типа (чаще всего в икроножных мышцах). Язвы багрового цвета, вяло гранулирующие, дают значительное отделяемое, при заживлении оставляют обширные рубцы. Самопроизвольное вскрытие мышечных абсцессов ведет к образованию свищей с выделением в гное сапных палочек. При инцизии же в отделяемом возбудителя не находят. Типично весьма медленное заживление и наклонность к многократным рецидивам, что увеличивает время течения болезни до нескольких лет.

При поражении кожи лица характерно рожистоподобное воспаление с наличием изъязвленных сапных узелков. Для язв типичны глубокие, подрытые края и маслянисто-желтоватое отделяемое с примесью крови. При хронической форме сапа с первичным поражением легких, кроме лихорадки, отмечается ползучая плевропневмония, к которой позже присоединяются множественные мышечные абсцессы. При поражениях слизистой оболочки носа типичны слизисто-гнойные выделения, образование желто-зеленых корок и глубоких изъязвлений, распространяющихся до зева, гортани и трахеи.

Прогноз при хронической форме сапа требует осторожности, так как типичны многократные рецидивы и обострения. Летальность при хронической форме сапа достигает 50% и выше. Животные, перенесшие сап, приобретают относительный иммунитет.

Для дифференциального диагноза основное значение имеет эпидемиологический анамнез (в частности, контакт с лошадьми). Из возможных сопоставлений должны быть отмечены: чума, натуральная оспа, мелиоидоз, сибирская язва, тифы, сепсис, пневмонии, септикопиемия, сифилис, туберкулез и др.

Наиболее ответственны задачи различия сапа от чумы. При дифференциальном диагнозе необходимо помнить, что бубоны при чуме более часты и даже закономерны (бубонная форма), а при сапе, как правило, выражены реже и настолько слабо, что могут почти отсутствовать клинически. Наобо-

рот, кожные проявления сапа характерны и явно преобладают над лимфаденитами. У больных сапом первичная кожная форма гораздо чаще отмечена, чем при чуме, где она считается довольно редкой (3—5%). Вторичные высыпания возможны при обеих инфекциях, но при сапе они обычно сочетаются с мышечными абсцессами (особенно в икроножных мышцах) и гнойными артритами, что не характерно для клинических форм чумы. Геморрагические явления у тяжелобольных возможны при обеих инфекциях, включая выделение кровавой мокроты. Однако кровавая мокрота при сапной пневмонии богата фибрином, вязкая, тягучая, липкая («кровавое желе»), а при чуме, наоборот, она жидкая, легко стекает со стенок сосуда, мелкопенистая, жидкая, разбрызгивается при кашле больных мелкой взвесью вокруг в воздухе. Разумеется, в подозрительных случаях всегда необходим полный лабораторный анализ для окончательной дифференциации.

Весьма ответственным представляется и дифференциальный диагноз от натуральной оспы, сходство с клиникой которой усугубляется из-за многочисленных кожных пустулезных и других сыпей. Однако при сапе не будет закономерной последовательности, как при натуральной оспе в этапах высыпания, а, наоборот, характерен локальный полиморфизм сыпи: наряду со свежими элементами сыпи рядом расположены старые, отцветающие. Кроме того, надо упомянуть, что при сапе на коже у больных характерно и большое разнообразие в величине элементов, достигающих в стадии везикул и пустул размеров вишни и даже крупной сливы как при роже, с мутногеморрагическим содержимым. В отличие от сибирской язвы при сапе нет столь резко выраженных явлений лимфангоита, а поэтому нет и резкой отечности, как нет и локальной анестезии, обоснованно считающейся типичной при сибиреязвенной инфекции у человека. Однако следует еще раз подчеркнуть настоятельную необходимость лабораторных анализов для окончательного ответа. (Лабораторную диагностику сапа см. после раздела «Лечение».)

ЛЕЧЕНИЕ

Г. П. Руднев

Больных содержат в изолированной палате со строгим режимом и проведением текущей дезинфекции. Их обслуживает специальный персонал, соблюдающий все меры предосторожности (пользование отдельными халатами и перчатками, а при легочной форме сапа — марлевыми повязками, масками и очками). Больные нуждаются в полноценном питании, хорошем уходе и применении рациональной симптоматической терапии.

При лечении больных хроническими формами сапа рекомендуют систематически втирать в кожу серую ртутную мазь (по 2—3 г ежедневно), лучше в комбинации с йодом. Применяют также местное прижигание сапных узлов (едким кали, карболовой кислотой, термокаутером), а при абсцедировании — вскрытие гнойников. При присоединении вторичной инфекции проводят рациональное лечение пенициллином и другими антибиотиками, сульфаниламидотерапию. Химиотерапия и серотерапия пока себя не оправдали, однако необходимо дальнейшее испытание новых химиопрепаратов и антибиотиков.

Облучение ультрафиолетовыми лучами уменьшает боли в суставах и мышцах и улучшает заживление язв.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

А. Т. Кравченко

Лабораторная диагностика сапа основывается на микроскопическом исследовании мазков из исходного материала, посевах на питательные среды для получения чистых культур возбудителя и заражении восприимчивых животных.

Для бактериологического анализа от больного с подозрением на заболевание сапом берут мокроту, гной и слизь из наружных вскрывшихся язв или пунктат из закрытых узелков или абсцессов, кровь. При вскрытии трупов берут кусочки пораженных органов, желательно содержащих гной и слизь.

Стерильные ватные или марлевые тампоны, содержащие материал для бактериологических исследований, помещают в стерильные пробирки или специальные стеклянные сосуды, закрывают пробкой, тщательно упаковывают (двойные футляры) и отправляют в лабораторию для исследования. В случаях, когда поступивший в лабораторию материал не может быть исследован немедленно, его консервируют 30% раствором химически чистого глицерина, но не более чем на 10—15 суток. Пробы содержатся до исследования при низкой температуре.

В лаборатории взятые пробы засевают на питательные среды. Возбудитель сапа хорошо развивается на обычных питательных средах, употребляемых в лабораториях с обязательным прибавлением к ним 3—5% химически чистого глицерина при pH 6,8. Однако такие среды пригодны для получения лишь чистых культур из проб, не загрязненных посторонней микрофлорой, что может быть только при посевах стерильно взятых от больного проб крови и пунктатов закрытых абсцессов. Материал, взятый из открытых язв, со слизистых оболочек носоглоточной полости, мокрота, загрязненные пищевые продукты, пробы воды и т. д. нуждаются в предварительной обработке, обеспечивающей успешное выделение чистых культур возбудителя сапа. В качестве ингибиторов роста микробов, положительно окрашивающихся по Граму, добавляют в среду природные краски в концентрациях, заметно не влияющих на рост A. mallei. К таким краскам относятся (Miller и др., 1948): основной и кислый фуксин в концентрации 1:100 000; кристалвиолет 1:200 000; профлавин, акридинранж, акридин желтый в концентрации 1:500 000, малахитовая зелень, бриллиантовая зелень в разведении 1:1 000 000. Что касается контаминантов из группы грамотрицательных бактерий, то их подавление осуществляется предварительной обработкой посевного материала антибиотиками, которые не оказывают действия на возбудителя сапа в чистой культуре. Посевной материал обрабатывается пенициллином в концентрации 1000 ED в 1 мл среды 3 часа при 37°. Обработанный антибиотиками посевной материал может быть посеян на питательные среды и введен восприимчивым животным.

При выделении чистой культуры возбудителя сапа пробы засевают на картофель с 4% раствором глицерина и картофельный агар с 4% раствором глицерина и раствором кристалвиолета. На этих средах через 48 часов после посева при температуре 37° возбудитель сапа образует хорошо развитые прозрачные или голубоватые колонии.

Выделение возбудителя сапа указанным методом из кала, мочи и крови больных сапом людей не удается. Возбудитель сапа может быть выделен из кала только в случаях непосредственного поражения кишечника с гнойным распадом специфических сапных узлов.

Выросшие на питательной среде с глицерином и кристалвиолетом колонии микроорганизмов проверяются на специфичность в предварительной пробе в реакции агглютинации на предметном стекле со специфической и неспецифической сыворотками. Колонии микроорганизмов, дающие положительную реакцию агглютинации на стекле, снимают с агара, переносят в пробирку с физиологическим раствором и вводят чувствительным животным.

Прямое микроскопирование мазков и отпечатков, взятых для исследования материалов, производится редко в связи с ограниченным диагностическим значением морфологических признаков возбудителя сапа и обильным загрязнением поступающих в лабораторию проб посторонней микрофлорой. Мазки слизи и гноя и отпечатки пораженных органов окрашивают по Граму и Романовскому-Гимзе (см. т. 1. Многотомное руководство по микробиологии, стр. 121—126). В мазках, окрашенных по Граму, возбудитель сапа окрашен только в цвет второй краски — грамотрицательный. Под микроскопом наблюдаются палочки разной величины, иногда они соединяются в цепочки. При окраске по Романовскому — Гимзе видны неравномерно окрашенные палочки. Зернистое строение протоплазмы, выявляемое этим методом окрашивания, характерно для возбудителя сапа.

Для выделения чистых культур и подтверждения диагноза сапа суспензия в физиологическом растворе подозрительных колоний вводится восприимчивым животным, из которых наиболее удобными при работе в лаборатории являются хомяк, морская свинка, кошка. Морским свинкам и хомякам исследуемый материал вводится подкожно, если он загрязнен посторонней микрофлорой, или внутрибрюшинно, если это чистая культура микроорганизмов; на 2—3-й день на месте введения под кожей образуется специфический узелок-опухоль, который на 3—4-й день вскрывается с образованием язвы. В качестве посева на питательные среды для выделения чистой культуры возбудителя сапа можно взять пунктат возникшего на месте введения исследуемого материала специфического узелка или гнойные массы при его распаде. У морских свинок-самцов, зараженных внутрибрюшинно, на 3—10-й день после заражения развивается характерное поражение семенников — феномен Штрауса (см. рис. 90—91). Феномен Штрауса не является характерным только для возбудителя сапа. При внутрибрюшинном заражении морских свинок-самцов скротальный феномен могут вызвать, кроме возбудителя сапа, также возбудитель мелиоидоза, палочка синезеленого гноя, ложного туберкулеза и др. (М. В. Рево и М. Д. Жукова, 1958). При введении слабо вирулентных штаммов или исследуемых проб, содержащих небольшое количество возбудителя сапа, у морских свинок развивается хронический процесс с поражением легких и слизистых оболочек носовой полости. Выделить культуру A. mallei от таких морских свинок с хронически протекающим инфекционным процессом удается в редких случаях.

Кошке испытуемый материал в виде взвеси агаровой культуры или ватный тампон, содержащий гной из сапной язвы, вводится в шейную область около затылка. (Тампон вводится в кожный карман в ту же область.) У кошек сап протекает большей частью в острой септической форме, с поражением слизистой оболочки носа, легких и образованием множественных язв на коже и слизистых оболочках.

Зараженные кошки, особенно с явными признаками клинически выраженного инфекционного процесса септической формы сапа, очень опасны для экспериментатора, так как они, стараясь обрести свободу, становятся агрессивными. Обычно таких животных до заражения содержат свободными группами в больших изолированных комнатах, а после заражения — в железных высоких баках, прикрытых сетчатой крышкой. При появлении первых клинических признаков заболевания, особенно если они появились вскоре после зара-

жения (на 4—5-й день), животных убивают и вскрывают при обязательном соблюдении всех предосторожностей.

Для посева на питательные среды у кошки берут кровь и кусочки пораженных участков внутренних органов.

В 1948 г. были опубликованы сведения о высокой восприимчивости крысиных хомяков к возбудителю сапа (Miller и др.). Они оказались весьма чувствительными к возбудителям сапа и мелиоидоза. При введении хомякам возбудителя сапа под кожу и внутрибрюшинно они оказались одинаково высокочувствительными. Величина заражающей дозы зависит от вирулентности штамма. Штаммы A. mallei, обладающие высокой вирулентностью, убивают этих животных в дозах, содержащих только несколько особей.

Отмечается высокая чувствительность к возбудителю сапа хомяков и при аэрогенном заражении при затравке в специально оборудованных камерах (Rosebury et al., 1948). *Хомяки очень удобные для лабораторных исследований животные и высоковосприимчивые* к возбудителю сапа. У хомяков самцов при внутрибрюшинном заражении также развивается поражение яичек — феномен Штрауса. Для выделения культуры возбудителя заболевания от них берут на исследование кровь и кусочки пораженных паренхиматозных органов. Специфичность выделенных от лабораторных животных культур микроорганизмов определяется по свойствам их роста на питательных средах и в реакции агглютинации.

В последние годы в связи с необходимостью дифференциальной диагностики сапа и мелиоидоза некоторые авторы (С. В. Анохина и др., 1962) успешно использовали метод флуоресцирующих антител, предложенный Coons (1942). В результате этих исследований подтверждено, что различные штаммы возбудителя сапа не однородны по антигенной структуре. Найдены методы возможного распознавания возбудителя сапа и мелиоидоза, так как степень специфического свечения их была различной. Этой важной способностью обладали специфические гамма-глобулины, полученные из сыворотки кроликов, иммунизированных антигеном из некоторых штаммов A. mallei, меченные I и II изомерами изоцианата флуоресцеина. Гамма-глобулины из сыворотки кроликов, иммунизированных антигенами возбудителя мелиоидоза, и приготовленные, как и гамма-глобулин, против A. mallei, при соблюдении всех прочих равных условий давали свечение бактерий обоих видов в равной степени.

В сыворотках, взятых от больных животных и людей в разных стадиях заболевания, определяется наличие специфических к возбудителю сапа антител различными реакциями (реакции агглютинации, связывания комплемента, конглютинации и непрямой гемагглютинации). Реакция агглютинации в диагностике сапа считается ориентировочной. В качестве антигена для этой реакции берется культура возбудителя сапа, специально отобранного для этой цели штамма, который дает специфическую агглютинацию в более короткий срок, чем другие штаммы.

Культура возбудителя сапа выращивается на мясо-пептонном агаре в течение 48 часов, смывается с агара физиологическим раствором с 0,5% раствором карболовой кислоты. Культуру инактивируют нагреванием в водяной бане в течение 2 часов при 60°. Густота взвеси бактерий должна быть не менее 1 млрд. микробных тел на 1 мл. Проверка на стерильность после прогревания производится высевом на мясо-пептонный агар с глицерином при наблюдении в течение 5 суток при температуре 37°. (Технику постановки реакции агглютинации см. Многотомное руководство по микробиологии. Т. IV, стр. 254.)

Сыворотка нормальных животных и человека нередко содержит агглютинины к возбудителю сапа в довольно высоких титрах, поэтому положительным считается титр агглютининов в разведении сыворотки 1:1000 и выше. Реакция агглютинации считается сомнительной, если ее титр равен 1:400 до 1:1000. Титр реакции агглютинации в разведении 1:400 и ниже считается отрицательным.

Реакция связывания комплемента (РСК) считается основной диагностической реакцией при сапе. (Технику постановки реакции см. Многотомное руководство по микробиологии. Т. IV, стр. 259.) В качестве антигена для РСК применяют специально изготовленный на биофабрике экстракт из трехсуточной культуры возбудителя сапа. Культуру бактерии автоклавируют при 120° и длительно выдерживают при низкой температуре при периодическом встряхивании. Биофабрика выпускает антиген, обладающий специфической активностью при разведении не ниже 1:100. Испытуемая сыворотка перед опытом инактивируется в водяной бане при температуре 58° в течение 30 минут и берется в реакцию под контролем заведомо положительной и отрицательной по сапу сывороток. Остальные ингредиенты для РСК приготовляются обычным способом. Оценка показаний РСК производится по общепринятой системе. Положительным результатом РСК считается титр 1:20 и выше. Сыворотка больных сапом людей дает положительную РСК в течение всего периода заболевания, когда в организме больного присутствует возбудитель заболевания. Переход положительной РСК в отрицательную большей частью указывает на наступившее излечение больного.

Реакция конглютинации, предложенная Pfeiller и Weber (1912), нашла широкое применение главным образом в ветеринарной практике. Показания этой реакции сходны с результатами, получаемыми в РСК (Н. Е. Цветков и В. З. Черняк, 1947).

Реакция непрямой гемагглютинации, предложенная А. Т. Кравченко (1947), в последние годы нашла широкое распространение в разных модификациях (Я. С. Шварцман и В. А. Синицин, 1961) как наиболее быстрый и достаточно специфичный метод определения многих возбудителей инфекционных заболеваний. Реакция применяется для определения антигена в выделениях больного и из проб, взятых с предметов окружающей среды, или антигенов, приготовленных из культур. Эта реакция достаточно чувствительна при определении титра специфических антител в сыворотках, взятых от больного в разные периоды заболевания.

Для определения специфичности культуры возбудителя сапа с помощью реакции непрямой гемагглютинации из культуры готовится специфический антиген. Взвесь культуры в физиологическом растворе, содержащей 500 млн. и больше микробных тел в 1 мл, по оптическому стандарту ГКИ, подщелачивается насыщенным раствором едкого натра (2 капли на 1 мл культуры) и нагревается на газовой горелке до кипения. Бактерии растворяются. Щелочной раствор бактериальных тел, содержащий только гаптен микробной клетки, остужается и под контролем индикатора (розоловая кислота) доводится до нейтральной реакции уксусной кислотой. Несколько капель приготовленного специфического гаптена смешивают на предметном стекле со свежеотмытыми эритроцитами человека группы I (0). К смеси гаптена с эритроцитами добавляют каплю неразведенной специфической против возбудителя сапа сыворотки и тщательно перемешивают стеклянной палочкой. В случае положительной реакции эритроциты, нагруженные гаптеном, быстро агглютинируются и среда на стекле просветляется.

Весь процесс исследования специфичности бактериального гаптена от начала изготовления гаптена до окончательного результата реакции происходит в 7—10 минут. Реакция безопасна, специфична и демонстративна.

Выделение чистых культур возбудителя сапа из различных проб, взятых от больных животных и человека, не составляет особой сложности. Однако дифференциальный диагноз A. mallei представляет значительные трудности. Особенно это относится к дифференциации возбудителей сапа и мелиоидоза. Признаков, различающих эти два вида микроорганизма, описано много, но большая часть их относится к штаммам, с которыми работал тот или другой исследователь, или лабораторным методам, благодаря которым выявлялись различия этих микроорганизмов. Так, например, Миллер (Miller) и соавт. (1948) указывают, что возбудитель сапа в процессе культивиро-

вания на питательных средах быстро теряет патогенность для восприимчивых животных и для сохранения ее необходимы ежемесячные пассажи на хомяках. Возбудитель мелиоидоза в тех же условиях культивирования сохранял патогенность без пассажей в течение 2—3 месяцев. Этот микроорганизм проявил большую устойчивость и при хранении в высушенном состоянии. Отмечается также, что для оптимального роста культуры возбудителя сапа необходимо присутствие глицерина, тогда как для развития возбудителя мелиоидоза глицерин не обязателен, хотя присутствие глицерина несколько усиливает его рост (табл. 11).

Таблица 11

Дифференцирующие признаки

	Возбудитель сапа	Возбудитель мелиоидоза
Рост на желатине	Не разжижает	Медленно разжижает
Рост на среде без глицерина	Медленно и скудно	Обильный рост
Молоко	Свертывает, но не пептонизирует	Не свертывает, но пептонизирует (Furnier) и др.
Способность к самостоятельному движению	Неподвижен	Подвижен
Рост на среде Мак Конки с таурохолевым натрием	Не растет	Растет
Белая крыса	Не восприимчива	Восприимчива
Белая мышь	Не восприимчива	Восприимчива

В водопроводной воде A. mallei выживает до 4 недель, а возбудитель мелиоидоза в первые 2 недели даже увеличивается в количестве и обнаруживается в ней без снижения количества живых бактерий в течение 8 недель. Часто эти отличия носят лишь количественный характер и могут зависеть от свойств штаммов, имевшихся в распоряжении исследователя. Специальные сравнительные исследования этих двух видов микроорганизмов обнаружили больше сходства, чем различия (Stanton и Fletehner, 1925). Один или даже несколько признаков различия не дают основания отнести выделенную культуру к тому или другому виду возбудителя. Необходимо прежде всего учитывать эпидемиологические данные. Постоянным хозяином возбудителя сапа являются однокопытные животные. Источником заражения людей возбудителем мелиоидоза считается вода и почва (Rubin et all., 1963), а хозяевами некоторые виды грызунов.

Аллергическая диагностика сапа у человека осуществляется путем внутрикожного введения маллеина, изготовляемого биофабрикой. Маллеин советского производства представляет собой прозрачную жидкость, освобожденную не только от бактериальных тел, но и от антигенов, способных вызывать образование специфических антител. Предполагают, что аллергеном является специфический гаптен. Маллеин вводится человеку внутрикожно тонкой иглой на внутренней стороне предплечья, в разведении 1:100 в дозе 0,1 мл. В случае положительной реакции на месте введения возникает специфический воспалительный процесс разной степени. Положительная реакция на маллеин у человека возникает в зависимости от формы инфекционного процесса на 2—3-й неделе заболевания. Реакция специфична, но не позволяет дифференцировать сап от мелиоидоза.

Маллеин вводится больным сапом животным в конъюнктивальный мешок, в кожу, под кожу и в случаях провокации инфекционного процесса,

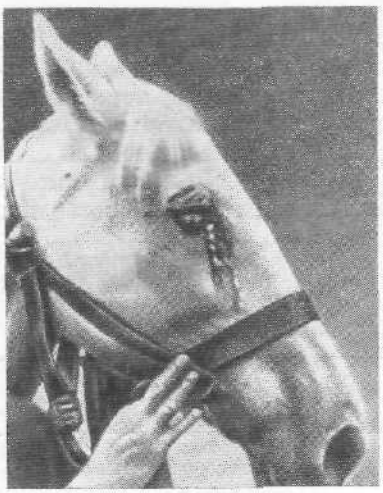


Рис. 85. Положительная глазная реакция на маллеин у больной сапом лошади (по Lurs, 1927).

внутривенно. Наиболее распространенный метод введения маллеина животным — в конъюнктивальный мешок. Глазной пипеткой вводят в левый глаз больной лошади 2—3 капли маллеина. Реакция считается положительной, если через 3—6 часов животное отвечает конъюнктивитом, а из глаза вытекает густой гной (рис. 85). Животное считается здоровым, если офтальмореакция на маллеин была отрицательной на троекратное введение аллергена с интервалом 6 дней.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

А. Т. Кравченко

Сап — инфекционное заболевание человека, относящееся к группе зоонозов. Сапом может болеть ряд видов животных, окружающих человека. Практически возможно заражение человека от животных, с которыми он имеет постоянный контакт (лошадь, мул, осел, верблюд). Хронические формы болезни у животных не представляют серьезной опасности для человека. Острые формы заболевания, особенно с обильным выделением гноя из вскрывшихся наружных язв и особенно язв дыхательных путей, являются основным источником рассеивания активного возбудителя в окружающей среде. Возбудитель сапа сравнительно устойчив в воде и при попадании в нее из пораженных слизистых оболочек носа животных может сохранять свою жизнеспособность до 30 дней. Использование зараженной A. mallei воды для питья представляет для человека реальную опасность заражения. Заражение сапом может произойти при попадании гноя и слизи от больных животных на поврежденную поверхность кожи. Не исключена возможность заражения человека через слизистые пищеварительного тракта, слизистую оболочку носа и легкие. Поэтому заболевание сапом распространено среди людей определенных профессий.

Чаще других болеют лица, непосредственно связанные с уходом за рабочим скотом и лечением больных животных: конюхи, ветеринарные работники. Robbins (1957) описал группу больных сапом численностью 153 человека, из них в 15 случаях допускалась возможность заражения людей сапом от больных людей. Сравнительно часты заражения людей в лабораториях при работе с культурами A. mallei. При заражении в лаборатории не исключается аэрогенный путь заражения, причем возможная доза заражения, по-видимому, очень мала, что дает основание отнести человека к числу высоковосприимчивых к возбудителю сапа. На это обстоятельство обратили внимание ученые капиталистических стран и считают, что возбудитель сапа может быть использован в качестве агента биологического оружия (Rosebury, Kabat, 1947). Вдыхание аэрозоля, содержащего возбудителя сапа, может вызвать у человека заболевание с острым течением с первичной локализацией заболевания на слизистой оболочке носа и в легких. Эта форма заболевания человека опасна для окружающих в той же степени, как и острое течение инфекции у животных.

В прошлом столетии сап был распространенным заболеванием во всех странах мира. Еще в 1906—1910 гг. в России ежегодно убивали 17,5 тыс. больных сапом лошадей (Я. Е. Коляков, 1959). Однако заболеваемость сапом животных от этого нисколько не уменьшалась, так как животные с острым проявлением заболевания составляют значительно меньшую часть больных животных. Основным источником инфекции являлись животные с хроническим процессом заболевания, которые не могли быть изолированы от здоровых животных. Особо важное значение для диагностики сапа в любой форме его проявления имело открытие русскими ветеринарными врачами Х. И. Гельманом (1891) и О. И. Кальнингом (1891) маллеина. Основные исследования по проблеме сапа были выполнены в период первой мировой войны и в первые годы после нее, когда создались особенно благоприятные условия для распространения сапа в странах, участвовавших в войне. В тот же период были разработаны действенные меры борьбы с этим заболеванием. Маллеин как диагностическое средство в России стал применяться только с 1908 г. для подкожной пробы. Офтальмореакция, как наиболее доступная и специфическая, официально введена только в 1919 г. (Я. Е. Коляков, 1959). Широкое применение офтальмореакции и реакции связывания комплемента дало возможность выявить всех больных животных. Животные, у которых была положительная реакция на маллеин и РСК, признавались опасными и уничтожались, а у которых была положительная только реакция глаза на маллеин, но отрицательная РСК, выделялись в отдельные «маллеиновые» хозяйства под особое наблюдение. Жесткое проведение этих мероприятий обеспечило полную ликвидацию сапа в СССР.

В Советском Союзе после выхода в свет монографии Н. Е. Цветкова и В. З. Черняка (1935, 1947) не было опубликовано монографии и статей, обобщающих новый экспериментальный материал. Неизвестны такие работы и среди доступной нам иностранной литературы. Методы борьбы с сапом, разработанные в начале текущего столетия, оказались вполне достаточными для полной ликвидации этого заболевания на всей территории Советского Союза.

ПРОФИЛАКТИКА

А. Т. Кравченко

Профилактика заболевания сапом в странах, где еще есть больные животные, сводится главным образом к ветеринарно-санитарным мерам: систематическая поголовная маллеинизация лошадей, выделение и уничтожение всех животных с клинически выраженной острой формой сапа и тех, которые дают положительную реакцию на маллеин и РСК; изоляция животных, положительно реагирующих на маллеин.

Заболевших сапом людей обязательно строго изолируют в специально приспособленные для особо опасных инфекций учреждения. При хронически протекающем инфекционном процессе изоляция больного должна быть при каждом обострении инфекционного процесса.

Экспериментальные исследования возбудителя сапа должны проводиться при особых условиях режима (А. Т. Кравченко, 1965). Строгий режим работы с особо опасными инфекциями включает в себя особое устройство помещений санитарных пропускников, исключающих всякую возможность проникновения палочки сапа из помещений, предназначенных для работы с этим возбудителем. Помещения лабораторий и особенно вивария для зараженных животных оборудуются приточно-вытяжной вентиляцией с поступлением стерильного воздуха. Необходимо тщательное боксирование

оборудования, способного в процессе работы образовывать аэрозоли (сушильная аппаратура, центрифуги и др.), а также двукратная система смены одежды персонала лаборатории при входе и выходе из помещений, опасных для заражения.

Против сапа не разработаны методы специфической профилактики. Работа с этим возбудителем должна вестись в условиях обязательной механической защиты глаз и дыхательных путей (повязки из 6 слоев марли, очки «консервы» или противогазы с облегченными фильтрами). Особое внимание обращается на возможное ранение рук при уходе за зараженными животными. Рекомендуется работа в резиновых перчатках. Все манипуляции с зараженными обезьянами и кошками рекомендуется проводить в прижимных клетках особой конструкции. Воздух из помещений лаборатории и особенно из вивария для зараженных животных должен подвергаться стерилизации через специальные фильтры (А. Т. Кравченко, 1965).

Любая ошибка персонала, особенно авария, влекущая за собой попадание в помещение любых количеств аэрозоля или сухого препарата, содержащего живого возбудителя сапа, должна расцениваться, как чрезвычайное происшествие, опасное для жизни персонала лаборатории. В таких случаях весь персонал лаборатории немедленно выводится из помещения, в котором произошла авария, и подвергается тщательной санитарной обработке. Уборка и дезинфекция этого помещения производится после длительной усиленной вентиляции и стерилизации ультрафиолетовыми лампами типа Буф 15 или 30. Все лица, которые находились в помещении, в котором произошла авария, должны быть под наблюдением не менее 21 дня с запрещением выезда в другие города и посещения общественных мест (торговых и зрелищных предприятий и др.).

Для личной профилактики лицам, попавшим в аварию, может быть рекомендован прием в течение первой недели после аварии антибиотиков и сульфаниламидных препаратов по назначению врача. Лица, подвергавшиеся опасности заражения сапом, в течение 21 дня не давшие клинически выраженных симптомов специфического заболевания, освобождаются от специального врачебного наблюдения. Но окончательно свободными от возбудителя сапа они могут считаться только после неоднократной, в течение последующего месяца, отрицательной реакции кожи на маллеин и отрицательной реакции РСК их сыворотки с антигеном из возбудителя сапа.

ГЕОГРАФИЧЕСКОЕ РАСПРОСТРАНЕНИЕ САПА

А. Т. Кравченко

В прошлом столетии заболевание сапом животных и людей регистрировалось почти во всех странах мира, между которыми была торговля скотом.

Особенно способствовали распространению сапа частые войны и участие в них кавалерийских частей. В начале текущего столетия и особенно в период первой мировой войны благодаря открытию в 1890—1891 гг. русскими врачами Х. И. Гельманом (Петербург) и О. И. Кальнингом (Дерпт) маллеина и применению РСК были приняты действенные меры по ликвидации сапа в войсках, а затем и среди животных частных владельцев.

В настоящее время сап ликвидирован полностью в ряде стран. Только в некоторых странах (Турция, Ирак, Иран, Индия, Пакистан и др.) сап встречается среди животных в виде небольших вспышек (Minett, 1959).

На территории России в 1906—1910 гг. сап был зарегистрирован в 90

губерниях, в которых ежегодно убивалось около 18 000 больных сапом животных. Значительное распространение сап получил в период первой мировой империалистической войны и гражданской войны в России. В 1918 г. из 5000 обследованных лошадей Киевского гарнизона было убито более 1000 больных сапом лошадей.

В настоящее время на всей территории СССР сап полностью ликвидирован (Я. Е. Коляков, 1959; Н. М. Никольский, 1959).

ЛИТЕРАТУРА

Анохина С. В., Базунова Л. П. и Табаков П. К. В кн.: *Особо опасные и* природноочаговые инфекции. М., 1962, стр. 257.

Башенин В. А. Курс частной эпидемиологии. Л., 1955.

Бунин К. В. Ж. микробиол., 1953, № 8, стр. 85.

Вышелесский С. Н. В кн.: Курс инфекционных болезней. М.—Л., 1938, т. I, стр. 419.

Вышелесский С. Н. и Терентьев Ф. А. Частная эпизоотология. М., 1954.

Гапочко К. Г., Гарин Н. С. и Лебединский В. А. и др. Клиника и эпидемиология некоторых малоизвестных инфекций. М., 1957.

Денскевич А. С. Труды Научно-исслед. ветеринарного ин-та Казахской Академии с/х наук. Алма-Ата, 1961, т. 10, стр. 272.

Дорофеев А. А. Ветеринария, 1941, № 6, стр. 6.

Жалобовский И. Л. и Байтурина О. Ш. Труды Научно-исслед. ветеринарного ин-та Казахской Академии с/х наук. Алма-Ата, 1961, т. 10, стр. 278.

Жданов В. М. Справочник по борьбе с инфекционными заболеваниями. М., 1960.

Коляков Я. Е. Ветеринария, 1959, № 7, стр. 84.

Коляков Я. Е. В кн.: Руководство по микробиологической диагностике инфекционных болезней. Под ред. К. И. Матвеева и М. И. Соколова. М., 1964, стр. 613.

Кравченко А. Т. Ж. микробиол., 1947, № 2, стр. 25.

Кравченко А. Т. В кн.: Многотомное руководство по микробиологии, клинике и эпидемиологии инфекционных болезней. М., 1964, т. 3, стр. 264.

Кравченко А. Т. и Галанова Н. В. Третий фактор приобретенного иммунитета. *Иммунитет и аллергия клеток.* М., 1948.

Лебединский В. Н. В кн.: Микробиология важнейших инфекционных болезней человека. Под ред. Б. Я. Эльберта. Минск, 1962.

Назаров М. Т. Труды Научно-исслед. ветеринарного ин-та Казах. Академии с/х наук. Алма-Ата, 1961, т. 10, стр. 292.

Назаров М. Т. Труды Научно-исслед. ветеринарного ин-та Казахской Академии с/х наук. Алма-Ата, 1961, т. 10, стр. 289.

Никольский Н. М. Ветеринария, 1959, № 7, стр. 89.

Рево М. В. и Жукова М. Д. Ветеринарная микробиология. М., 1958.

Тарарин Р. А. В кн.: Военная эпидемиология. Л., 1957, стр. 380.

Тер-Карапетян А. БМЭ. М., 1963, т. 29, стр. 368.

Тюрина Л. А. и Тычина А. Ф. Труды Научно-исслед. ветеринарного ин-та Казахской Академии с/х наук. Алма-Ата, 1961, т. 10, стр. 300.

Цветков Н. Е. и Черняк В. З. Сап. М.—Л., 1947.

Чалисов И. А. и Хазанов А. Т. Патологоанатомическая диагностика некоторых инфекционных болезней человека. Л., 1964.

Шварцман Я. С. и Синицин В. А. Ж. микробиол., 1961, № 9, стр. 97.

Coons A. H., Creech H. J., Jones R. N., Berliner E. J. Immunol., 1942, v. 45, p. 159.

Fournier J. et Chambon L. La mélioidose et le bacille de Whitmore. Maladie d'actualité. Paris, 1958.

Howe C. a. Miller W. R. Ann. Int. Med., 1947, v. 26, p. 93.

Miller W. R. a. oth. J. Bact., 1948, v. 55, p. 115.

Miller W. R. a. oth. J. Bact., 1948, v. 55, p. 127.

Moody M. D., Goldman M. a. Thomason B. M. J. Bact., 1956, v. 72, No. 3, p. 357.

Muntiu N., Andrian Tr., Fetzeanu A. Arch. roumaines pathol. exp. et microbiol., 1963, v. 22, № 3, p. 643.

Robbins S. L. Textbook of pathology. Philadelphia — London, 1957, p. 326.

Roseburу T. a. Kabat E. A. J. Immunol., 1947, v. 56, p. 7.

Roseburу T. Experimental air-borne infection. Baltimore, 1947.

Rubin H. L., Alexander A. D., Yager R. H. Milit. Med., 1953, v. 128, p. 538.

ГЛАВА X

МЕЛИОИДОЗ

К. И. Матвеев и Б. Д. Быченко

Мелиоидоз (melioidosis, синонимы: болезнь Флетчера — Стентона, сапоподобное заболевание из Рангуна, септицемия морфинистов) — относительно мало изученная инфекция (зооноз), эндемичная для Юго-Восточной Азии, Австралии и Мадагаскара, протекающая с разнообразными клиническими симптомами, напоминающая в острой форме сап, чуму, холеру, грипп и ряд других острых инфекционных заболеваний с явлениями поражения различных органов, с кожными и подкожными гнойничковыми фокусами (Rubin и др., 1963).

Название болезни складывается из двух латинских слов «melis» — сап и «oidos»— подобный. Этот термин предложили в 1921 г. Stanton и Fletcher. Впервые это заболевание наблюдал и описал Whitmore (1911) в Бирме (Рангун). Из трупа умершего человека ему удалось выделить патогенный микроорганизм, которому было дано название Bacillus pseudomallei.

В 1912 г. совместно с Krishnaswami Whitmore опубликовал результаты изучения 38 больных мелиоидозом, подавляющее большинство которых (31 человек) были мужчины-морфинисты, имевшие на коже множественные абсцессы и изъязвления. У авторов возникло подозрение, что заражение произошло в результате нанесения уколов инфицированными иглами. Они назвали заболевание «септицемия морфинистов». Летальность была очень высокой— 37 больных этой группы (98,4%) умерли в разные сроки: от 8 до 15 дней с момента появления симптомов. На вскрытии у большинства умерших обнаружили септикопиемию с множественными абсцессами в печени, селезенке.

Вслед за Whitmore случаи мелиоидоза у человека наблюдали Knapp (1915), Vielle и соавторы (1926) и другие исследователи. Всего к 1940 г. было прослежено около 100 таких случаев (И. А. Чалисов, 1941), а в настоящее время известно уже более нескольких сотен случаев (К. Г. Гапочко, Н. С. Гарин, В. А. Лебединский, 1957).

Первое описание мелиоидоза у грызунов принадлежит Fletcher (1913, 1932). Спустя несколько лет Stanton (1918, 1932) изучил несколько таких эпизоотий среди грызунов в природных условиях и пришел к заключению, что инфекция может передаваться от грызунов человеку через пищевые продукты, загрязненные выделениями больных животных. Случаи мелиоидоза у травоядных (лошадей и кроликов), а также у кошек и собак в естественных условиях описали Stanton и Fletcher (1932).

Позднее эндемические очаги мелиоидоза были обнаружены на Мадагаскаре (Girard, 1936) и в Австралии — в районах, расположенных к югу от Южного тропика (Соок, 1962).

ЭТИОЛОГИЯ

Первое название возбудителю — Bacillus pseudomallei — дал Whitmore (1912). Stanton и Fletcher (1921) предложили назвать микроб Bacillus Whitmori по имени первооткрывателя. В настоящее время в научной литературе наиболее часто встречаются два термина: Pseudomonas pseudomallei (Bergey's Manual, 1957) и Malleomyces pseudomallei (Bergey et al., 1939). Среди других синонимов следует упомянуть Loefflerella pseudomallei (Brindle и Cowan, 1951).

Положение микроорганизма в системе классификации окончательно не определено. Считается, что он по своим свойствам и антигенной структуре близок, с одной стороны, к Malleomyces mallei (возбудителю сапа), а с другой,— к Pseudomonas aeruginosa (синегнойной палочке).

Некоторые авторы (Brison et al., 1960) считают, что мелиоидоз представляет собой частный случай довольно распространенных хромобактериозов, а возбудителя его следует отнести к семейству Pseudomonadaceae, роду Flavobacterium и виду Flavobacterium pseudomallei (Whitmore).

Возбудитель мелиоидоза Pseudomonas pseudomallei — мелкая подвижная бескапсульная бактерия размером 1,5—6×0,5—1 μ, спор не образует, относительно хорошо растет на обычных питательных средах (pH 6,8—7,0) при 37°, способна ферментировать с образованием кислоты глюкозу, сахарозу, лактозу, маннит, мальтозу, декстрин и дульцит, не образует индола и сероводорода, медленно свертывает молоко, обладает выраженными протеолитическими свойствами. Факультативный аэроб.

Микроб отличается выраженной полиморфностью. На питательных средах при оптимальных условиях через 24—48 часов роста — это тонкие короткие и средние палочки с закругленными концами. Ps. pseudomallei может иметь форму сильно вытянутых палочек и даже нитей длиной до 20 μ; иногда при тщательном рассмотрении таких нитей можно заметить, что это цепочки из клеток. В старых культурах в некоторых случаях находят короткие кокковидные формы.

В мазках из жидких культур микроорганизмы располагаются произвольно одиночно или короткими цепочками под различными углами друг к другу, тогда как в мазках из колоний или пленок клетки часто бывают расположены цепочками, параллельными рядами и «обоймами» из 5—7 особей. В отпечатках из пораженных органов наряду с одиночными микроорганизмами также характерно присутствие компактных скоплений клеток возбудителя.

Ps. pseudomallei относится к грамотрицательным бактериям. Анилиновые краски хорошо окрашивают микроб, концентрируясь на его полюсах (феномен биполярности). Протоплазма клетки, как правило, имеет различные включения и при окраске по методам Лейшмана и Райта заметна зернистость или гранулярность ее внутренней структуры. В прямых мазках из инфицированной ткани, окрашенных по методу Романовского — Гимза, наряду с зернистостью протоплазмы иногда выявляется утолщенность клеточной оболочки, что создает впечатление о наличии у микроба капсулы.

Однако при использовании специальных методов окраски капсула не обнаруживается.

В отличие от палочки сапа возбудитель мелиоидоза обладает активной подвижностью, перемещаясь при помощи жгутиков, расположенных пучком на одном конце (лофотрих). Количество их варьирует от 1 до 4. Жгутики так тонки, что их трудно выявить даже специальными методами



Рис. 86. Клетки Pseudomonas pseudomallei при электронной микроскопии. Видны внутриклеточные включения, темная протоплазма и ответвления жгутиков.
Увеличение в 12 500 раз (по Miller и др., 1948).

окраски или серебрения (Brindle и Cowan, 1951). Строение жгутикового аппарата во многом зависит от фазы развития микроба, а также от явлений диссоциации, среды, индивидуальных особенностей штамма и т. п. Жгутиковые штаммы в бульонных культурах могут сохранять свою подвижность в течение 5 месяцев (Miller и др., 1948). В молодых культурах палочка часто имеет только один или два жгутика. Накануне деления клеток жгутики появляются на обоих полюсах. Длина жгутиков различна: от 2,6 до 8 μ, в среднем 3,8 μ (Lajudie, Fournier и Chambon, 1953). Наличие жгутиков и их наглядное расположение указывают на сходство Ps. pseudomallei с родом Pseudomonas.

При электронной микроскопии можно обнаружить заметное увеличение плотности протоплазмы у полюсов, а также рассеянные тельца, напоминающие липоидные шарики и непрозрачные скопления протоплазмы внутри клетки. Отчетливо бывают видны оболочка и тонкие длинные жгутики, разбросанные по всему полю зрения (рис. 86).

С помощью ультразвука клетки могут быть разрушены и тогда липоидные шарики высвобождаются в окружающую среду (рис. 87).

К у л ь т и в и р о в а н и е. Микроорганизм относительно неприхотлив к питанию и может размножаться на синтетических средах, содержащих отдельные аминокислоты или аммонийную соль некоторых органических

кислот как единственный источник углерода и азота. Растет на глицериновой цитратно-аспарагиновой среде, а также на дрожжевой воде.

Простая аммониево-лактат-минеральная среда, поддерживающая обильный рост микробов с сохранением их морфологии и вирулентности, была предложена Levine и др. (1954). На этой среде уже через 48 часов концентрация клеток достигала приблизительно 1×10^{10} в 1 миллилитре. Потребность

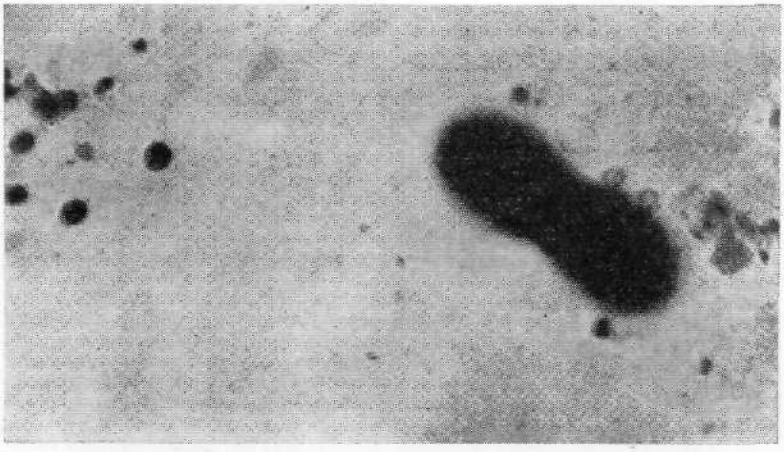


Рис. 87. Pseudomonas pseudomallei при электронной микроскопии после обработки культуры ультразвуком. Видны выпавшие из клеток гранулы и клетка без них.
Увеличение в 12 500 раз (по Miller и др., 1948).

в веществах, способствующих росту и размножению микробов, оказалась разной для S- и R- форм одного и того же штамма. В средах, содержащих триптофан, фенилаланин или ацетат аммония как существенные органические компоненты, отмечалась задержка роста R-варианта по сравнению с с S-вариантом. Аэрация улучшает условия роста и препятствует образованию поверхностной пленки (Miller и др., 1948).

По данным А. Д. Гармазовой и М. А. Константиновой (1962), при температуре в пределах от 11° до 37° возбудитель мелиоидоза способен жить и размножаться в речной и водопроводной воде в течение 18 месяцев и более.

На жидких средах через 24—36 часов после посева штамма в проходящем свете отмечают помутнение, которое спустя некоторое время становится более интенсивным за счет накопления клеток. Поверхность среды покрывает тонкая прозрачная пленка, состоящая из микробов. При добавлении индикатора нейтрального красного пленка окрашивается в красно-оранжевый цвет. У всех 28-часовых культур такая же реакция с индикатором метиловым красным постоянно бывает отрицательной.

Через 2—3 дня пленка заметно утолщается, собирается в складки и утрачивает прозрачность. Толщина пленки через 4—5 дней может равняться 5 мм (Ziskind и др. 1954). К этому времени клетки оседают на дно в виде обильного рыхлого осадка, а среда постепенно просветляется.

Культуры Ps. pseudomallei издают специфический аромат, напоминающий затхлый запах плесени.

На поверхности плотных агаровых сред в зависимости от варианта штамма, состава среды, времени роста и т. п. эти бактерии образуют колонии, которые могут варьировать по форме, размерам, прозрачности, окраске и т. п.

Гладкий или S-вариант возбудителя мелиоидоза на 5% глицериновом агаре растет в виде мелких прозрачных росинок, а затем в течение 24—48 часов они постепенно увеличиваются в диаметре до 1—3 мм. Вместе с увеличением массы колоний прозрачность ее утрачивается и она становится серовато-белой, а поверхность ее приобретает металлический оттенок.

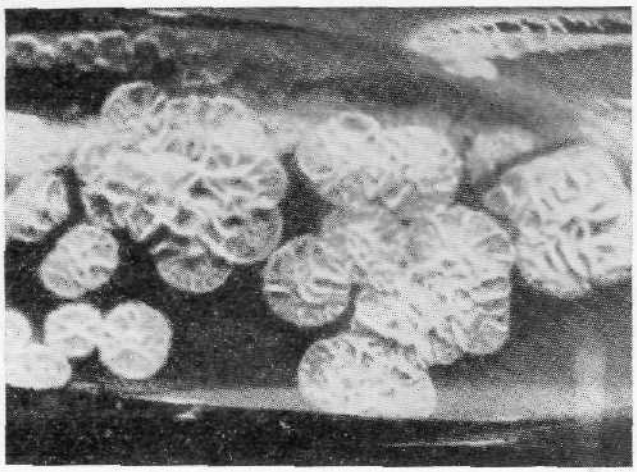


Рис. 88. Колонии R-формы Ps. pseudomallei на среде Сабуро, имеющие сморщенную неровную поверхность, рост 96 часов (по Ziskind с соавторами, 1954).

Колонии шероховатого R-варианта микроба, появляясь в виде прозрачных мелких капелек, быстро утрачивают правильность формы и прозрачность, край становится неровным, зубчатым, поверхность сморщивается либо собирается в сухие или слизистые складки, в центре часто образуется сосочковый выступ, округленный слизистым валиком. Такие колонии также имеют металлический блеск (рис. 88).

Слизистые или M-варианты колоний напоминают гладкие варианты. Они имеют правильную круглую форму, быстро увеличиваются в размере, имея часто диаметр до 4—7 мм уже через 48 часов роста с поверхностью в форме полусферы или купола. Консистенция этих колоний слизистая. Вначале прозрачные, они постепенно тускнеют, слегка опалесцируют, на их поверхности появляются иногда маслянистые пятна, а окраска становится серовато-белой.

Явление диссоциации нередко отмечается у различных вариантов штаммов, особенно после 2—3 суток роста. Кроме описанных трех форм колоний, существует множество переходных форм, которые обычно относят к переходному варианту O. Это такие колонии, которые одновременно обладают какими-либо признаками двух или даже всех трех вариантов, например плоская колония с ровным круговым краем и слизистой поверхностью, разделенной множественными валиками в виде концентрических колец.

На кровяном агаре появление роста отмечают в течение 24—48 часов, а уже через 96 часов диаметр колоний у отдельных штаммов может достигать 1 см. Иногда отмечается гемолиз, заметный в проходящем свете, в виде ореола просветления вокруг темной колонии (рис. 89).

На агаре, содержащем лактозу и индикатор бром-тимол синий, через 48 часов после посева при 37° появляются прозрачные голубые колонии микроба. Они могут иметь диаметр до 5 мм. На 6—7-е сутки инкубации окраска их меняется и становится ярко-оранжевой.

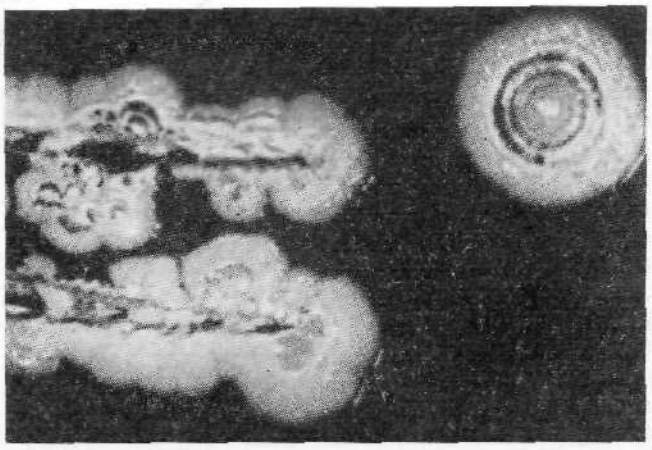


Рис. 89. Колонии Ps. pseudomallei на кровяном агаре, имеющие концентрические кольца, рост 96 часов (по Ziskind с соавторами, 1954).

На различных средах некоторые штаммы Ps. pseudomallei, подобно синегнойной палочке, могут вырабатывать пигмент, природа которого изучена недостаточно. Пигмент бывает заметен в колониях к 4—7-му дню их старения. Однако существуют такие штаммы, которые образуют видимый пигмент уже в первые часы роста. Окраска пигмента чаще желтоватая, коричневая или золотистая. Описаны колонии, выросшие на картофельных и глицериновых средах и даже на обычном агаре, землисто-охрового, оранжевого, замшевого, кремового, каштанового, шоколадного и фиолетового цветов (Brygoo и Richard, 1952).

В 1932 г. Stanton и Fletcher выделили у больного человека штамм, который в пептонной воде вырабатывал пигмент шафрановой окраски, а Genevay (1943) описал 6 штаммов возбудителя мелиоидоза, вырабатывавших зеленый пигмент, который растворялся в воде и был нерастворим в эфире и хлороформе. Brygoo и Richard (1952) отметили, что способность к пигментообразованию у Ps. pseudomallei варьирует от штамма к штамму и зависит от условий культивирования. Желтый пигмент, полученный ими, растворялся в воде и мог быть извлечен из бактериальных тел после их гидролиза в соляной кислоте.

Возбудитель мелиоидоза вырабатывает различные ферменты, за счет которых обладает выраженными восстанавливающими и протеолитическими свойствами.

Отдельные штаммы микроорганизма способны расщеплять свернутую сыворотку в течение 24 часов; обычно начало этого явления у большинства

штаммов регистрируется через 48 часов, а на 7-й день культивирования процесс протеолиза отмечают у всех штаммов (Miller и др., 1948; Lajudie и Brygoo, 1953).

Желатина разжижается всеми культурами возбудителя при 37° в течение 24—48 часов.

Лакмусовое молоко в пробирках медленно пептонизируется палочкой, начиная с поверхности. Свертывания молока при этом не происходит (Lajudie и Brygoo, 1953). Процесс пептонизации начинается через 24—48 часов и, постепенно смещаясь вниз, заканчивается через 6—7 дней у всех штаммов.

Микроб не способен к продукции индола и всегда дает отрицательную реакцию Фогес — Проскауэра на ацетил-метил-карбинол.

Одни штаммы уже через 24—72 часа способны разлагать с образованием кислоты (но без газа) глюкозу, галактозу, лактозу, мальтозу, декстрин и позднее, к 7-му дню, арабинозу, рамнозу, ксилозу, левулезу, раффинозу, маннит, амидон и инулин (Chambon и др., 1954).

Другие штаммы могут быть неактивными в отношении испытуемых углеводов.

Например, штамм, изолированный Ziskind и др. (1954) в случае хронического мелиоидоза у человека, ферментировал только декстрин (на 6-й день) и маннит (через 15 дней), не изменяя других углеводов.

Микроб способен к продукции каталазы и аммиака, утилизирует цитраты и не вырабатывает коагулазы и уреазы.

Бактериофаг. Бактериофаг возбудителя мелиоидоза изучен мало. Предполагая широкое распространение микроорганизма в окружающей среде, Leclerc и Sureau (1956) провели исследование 152 проб воды, взятых произвольно из различных источников (озер, моря, сточных вод) в Ханое с целью выделения бактериофага. Исследователям удалось обнаружить фаг, активный в отношении местного штамма Уайтмор-5, в 30 пробах воды, или в 20% случаев.

Выделенные фаги были термостабильными и вели себя специфично в отношении штаммов Ps. pseudomallei, лизируя некоторые из них и не оказывая никакого действия на бактерии из рода Achromobacter, Flavobacterium и Pseudomonas.

Перекрестные реакции между 36 штаммами палочки мелиоидоза и 24 бактериофагами помогли выявить различные фаготипы внутри серологического типа возбудителя и показали, что между штаммами, выделенными в Северном Вьетнаме, и аналогичными штаммами из Южного Вьетнама существуют биологические различия.

Патогенность для животных. Мелиоидоз — инфекция, способная поражать человека и многие виды животных. В бактериологической практике для изолирования и идентификации возбудителя очень часто используют морских свинок, кроликов и мышей. Согласно данным Miller и др. (1948), наиболее чувствительны к инфекции хомяки и хорьки, затем следуют морские свинки, кролики, щенки и кроты, мыши, белые крысы и обезьяны.

Относительно мало чувствительны к экспериментальной инфекции кошки, собаки, овцы, козы, лошади, свиньи; резистентны к мелиоидозу холоднокровные и домашние птицы. Крупный рогатый скот часто бывает иммунным по отношению к мелиоидозу. В естественных условиях от контакта с инфицированными предметами и животными иногда заболевают полевые мыши, кошки, собаки, хорьки, кроты, лошади (Stanton и Fletcher, 1932; Lajudie и Brygoo, 1953; К. Н. Попов, 1957).

ИММУНОЛОГИЯ

Антигенная структура возбудителя мелиоидоза изучена недостаточно. Установлено, что микроорганизм в процессе своего развития способен вырабатывать различные активные субстанции. Сюда можно отнести экзотоксины и некоторые ферменты.

Патологоанатомическое изучение трупов указывало на изменения в органах, характерные для острых токсикозов. Эти наблюдения заставили Nigg и др. (1955) заняться проверкой способности Ps. pseudomallei к продукции токсина. Термолабильный летальный и дермонекротический токсин был обнаружен в стерильных фильтратах культур возбудителя мелиоидоза. Эту находку подтвердил позднее Liu (1957), который получил летальный токсин в культурах, выращенных в целлофановых чашках на триптон-глюкозной среде. Изучение условий образования токсина различными штаммами палочки мелиоидоза позволило установить, что это свойство варьирует в зависимости от индивидуальных свойств штамма.

Путем избирательной адсорбции на ионообменных смолах и последующей элюции Heckly и Nigg (1958) разделили токсическую субстанцию Ps. pseudomallei на два самостоятельных термолабильных токсина. Один из них обладал только летальным действием, а другой — летальным и некротическим свойствами. Токсины наполовину теряли свою активность после прогрева при 60° в течение 30 минут. Кипячение через 15 минут полностью инактивировало их. Ослабление действия токсинов при комнатной температуре отмечалось при изменении pH в кислую (<6,0) и щелочную (>9,0) сторону, и в процессе диализа против дистиллированной воды, а также при добавлении 5% фенола. Токсины лучше сохранялись при комнатной температуре (4°) и в лиофилизированном состоянии. Ацетон и спирт не разрушали токсинов, а сернокислый аммоний в концентрации 35% высаливал оба экзотоксина. Добавление к токсинам 0,3% формальдегида постепенно обезвреживало их, превращая в анатоксины. Как токсины, так и анатоксины обладали иммуногенными свойствами, предохраняя животных после многократного введения под кожу от 2—4 DL_{100}. Полученные результаты свидетельствуют о том, что экзотоксины представляют собой низкомолекулярные белки со слабоионизирующими радикалами.

Среди других растворимых антигенов палочки мелиоидоза заслуживают большого внимания гемолизин, а также протеолитический фермент (или ферменты), которые могут играть определенную роль в патологических процессах. Связь этих субстанций с упомянутыми выше экзотоксинами и между собой не изучена. Гемолитические свойства фильтратов культур Ps. pseudomallei описал Brygoo (1952), показав, что эритроциты всех исследованных млекопитающих лизировались ими в той или иной степени. Эритроциты человека оказались менее чувствительными к действию указанных гемолизинов, а эритроциты птиц — особенно резистентными (Lajudie и Brygoo, 1953).

Мало известно о биохимической природе гемолизинов микроба и интимном механизме их действия на субстраты.

Протеиназа микроба,— по-видимому, очень активный фермент, так как способна к быстрому разжижению желатины и расщеплению свернутого белка. Специфичность этого растворимого антигена нуждается в изучении.

Соматические антигены Ps. pseudomallei представляют собой сложный комплекс. По различному отношению к высоким температурам, некоторым химическим веществам, а также гомологичным и гетерологичным иммунным

сывороткам Chambon и Fournier (1956) определили три соматических антигена у бактерий мелиоидоза (М, К и О).

Поверхностный слизистый М-антиген не изменялся формалином и не разрушался этиловым спиртом и соляной кислотой. По своим свойствам этот антиген напоминал М-антиген бактерий кишечной группы. С помощью ускоренной реакции агглютинации на стекле микроорганизмы быстро склеиваются за счет взаимодействия М-антигена с иммунной сывороткой. В пробирках подобная реакция протекает медленнее и частично обратима. Покрывая снаружи всю клетку, М-антиген препятствует агглютинации клеток сыворотками, приготовленными против антигенов, расположенных глубже; один из таких антигенов — оболочечный, или К-антиген, находится между поверхностным М-антигеном и внутренним О-антигеном. Он не разрушается формалином и этиловым спиртом, но теряет свои антигенные свойства после обработки 1N раствором соляной кислоты. Оболочечный антиген быстро агглютинируется на стекле гомологичной сывороткой и препятствует О-агглютинации. Лучшим методом его получения оказалось выращивание культуры на целлофановой чашке, помещенной на поверхности питательной среды с последующим нагреванием взвеси клеток в нейтральной дистиллированной воде до 100°. По мнению Chambon и др. (1957), этот антиген состоит из белково-липидо-углеводного комплекса. Полисахарид, входящий в состав антигена, содержит глюкозу и неизвестный сахар. Внутри клетки находится О-антиген, который похож на О-антигены грамотрицательных бактерий. Он устойчив к действию формальдегида, этилового спирта и соляной кислоты. С гомологичной сывороткой О-антиген дает замедленную реакцию агглютинации на стекле, а в пробирках — зернистый осадок.

С помощью серологических реакций (агглютинации, связывания комплемента, преципитации, гемагглютинации) было показано, что Ps. pseudomallei в антигенном отношении однороден, т. е. внутри вида этого микроба все штаммы входят в одну общую серологическую группу, хотя по другим признакам (морфология, биохимическая активность, токсигенность, вирулентность, фаготипы и т. п.) они могут отличаться друг от друга.

Между некоторыми штаммами Malleomyces mallei и Pseudomonas pseudomallei существует антигенное родство. В опытах Cravitz и Miller (1950) была показана общность соматического О-антигена у штамма M. mallei С-4 и штамма Ps. pseudomallei И-294. Агглютинирующие О- и ОН-сыворотки, приготовленные к штаммам Ps. pseudomallei, одинаково реагировали со штаммами палочек сапа и мелиоидоза, имеющими общий О-антиген. При экспериментальном мелиоидозе у морских свинок в ранних стадиях инфекции вырабатывались агглютинины против возбудителя сапа в более высоких титрах, чем против палочки мелиоидоза. Только через несколько недель развития инфекции титры агглютининов к Ps. pseudomallei приближались к таковым против палочки сапа, а через 75 дней превысили последние.

Реакция связывания комплемента не позволяла дифференцировать сап и мелиоидоз. Это отметили Brindle и Cowan (1951). Однако Cook (1962), применив реакцию связывания комплемента, доказал, что при использовании антигенов, освобожденных от микробных тел, специфичность реакции повышается, а перекрестные реакции между двумя видами указанных выше микробов не имеют места.

Антигенные свойства возбудителя мелиоидоза изучают с помощью реакции агглютинации, реакции гемагглютинации, реакции преципитации, реакции связывания комплемента.

Иммунитет у людей и животных к мелиоидозу изучен недостаточно. Считают, что естественного иммунитета к этой инфекции у человека нет. В опы-

тах Crawitz и Miller (1950) и других авторов было показано, что реакция агглютинации не является надежным методом серодиагностики мелиоидоза, так как 97—98% сывороток, полученных от 400 здоровых лиц, имели специфические агглютинины к возбудителю мелиоидоза в титрах от 1 : 10 до 1 : 320. При использовании реакции связывания комплемента в тех же исследованиях ни разу не были отмечены положительные результаты между сыворотками здоровых людей и комплементсвязывающим антигеном из Ps. pseudomallei, если сыворотки использовали в разведениях 1:10.

Позднее эти данные подтвердили в своих исследованиях Nigg и Johnston (1961), Cook (1962) и др.

Cook (1962), изучая сыворотки от 105 здоровых и 514 больных различными инфекциями лиц в районах Австралии, где были отмечены случаи мелиоидоза у животных, нашел, что только у одного человека имелись комплементсвязывающие антитела против Ps. pseudomallei в титре 1 : 160. В течение последующих 16 месяцев титр этих антител быстро снизился до 1 : 10. Этот больной, как оказалось, перенес мелиоидоз.

Используя антиген бактерий мелиоидоза, полученный с помощью ультразвука, Nigg (1962) испытал в реакции связывания комплемента сыворотки 337 таиландских военнослужащих и 78 медицинских сестер. Специфические антитела против возбудителя мелиоидоза были обнаружены в первой группе лиц — у 8,3%, а во второй — в одном случае. Проверенные для контроля сыворотки 136 военнослужащих из США не содержали специфических антител.

На основании этих данных автор пришел к выводу, что в эндемических районах мелиоидоз может встречаться как бессимптомная, субклиническая или латентная инфекция, которая может проявлять себя при определенных условиях, например, после нервного потрясения и т. п.

Установлено, что нормальные кролики, белки, морские свинки, обезьяны, крысы, мыши и хомяки часто имеют агглютинины низкого титра против возбудителей сапа и мелиоидоза (Cravitz и Miller, 1950).

В то же время, если сыворотки от здоровых животных проверяют в разведении 1:10 с помощью реакции связывания комплемента, то количество ложных положительных реакций со специфическим антигеном практически ничтожно (Nigg и Johnston, 1961).

Животные, иммунизированные убитыми цельными микробными клетками Ps. pseudomallei, так же как и отдельными антигенными фракциями из этих клеток, способны к продукции специфических антител: антитоксинов, агглютининов, преципитинов, комплементсвязывающих антител. Поиски и производство эффективных вакцин против мелиоидоза носят эмпирический характер. Одна из таких вакцин, полученная в США, уже несколько лет применяется для иммунизации американских военнослужащих, находящихся в эндемических районах. Попытка применения живых авирулентных штаммов для иммунизации против инфекции дала обнадеживающие результаты, защищая животных от заражения палочкой мелиоидоза парентеральным путем (Levine и Maurer, 1958).

Специфические кроличьи сыворотки, приготовленные для диагностических целей, могут иметь титры комплементсвязывающих антител до 1:10000 (Nigg и Johnston, 1961).

У людей и животных, перенесших инфекцию, как правило, имеются в сыворотке антитела, которые лучше всего выявляются с помощью реакции связывания комплемента и реакции гемагглютинации (Chambon, Fournier, Lajudie, 1953; Cook, 1962, и др.). Комплементсвязывающие антитела у больных и переболевших мелиоидозом людей и животных могут быть

обнаружены уже через несколько дней после начала заболевания и, по-видимому, даже в инкубационном периоде (Nigg и Johnston, 1961). Титры этих антител могут колебаться в широких пределах от 1 : 10 до 1 : 640 (Lajudie и др., 1953). Реакция связывания комплемента может быть применена и для выявления лиц или животных, перенесших мелиоидоз в недавнем прошлом. Специфические антитела сохраняются в сыворотке в течение нескольких месяцев и даже до 1 года (Соок, 1962).

Изучение комплементфиксирующих антител в сыворотках различных животных Австралии позволило Соок (1962) показать, что в определенных районах крысы, а также красные и серые кенгуру болеют мелиоидозом.

Пассивный иммунитет при мелиоидозе исследован недостаточно. Иммунные сыворотки для лечения больных широко не применяют, так как роль специфических антител как защитного фактора мало изучена.

Подобно сапу, мелиоидоз представляет собой заболевание, при котором происходит сенсибилизация пораженного организма к специфическому антигену. При хронических формах инфекции с диагностической целью может быть использована кожная проба с антигеном, полученным из палочки мелиоидоза по методу Буавена и Мезробеану или с препаратом уайтморином, который готовится и применяется аналогично маллеину. Указанная аллергическая проба имеет ограниченное значение и не может заменить полный бактериологический анализ. К тому же уайтморин может давать положительные результаты у животных, больных сапом, а изредка и у здоровых животных.

Перечисленные выше серологические методы и аллергическая проба имеют только подсобное значение для бактериологической диагностики мелиоидоза. Сыворотки больных салмонеллезом в некоторых случаях могут давать положительные реакции с антигенами из палочки мелиоидоза. Для дифференциальной диагностики рекомендуют каждый раз проверять подозрительные сыворотки в реакции агглютинации с салмонеллами.

Среди всех серологических реакций, используемых для диагностики данного заболевания, первое место по чувствительности и специфичности принадлежит реакции связывания комплемента. Хотя этот метод приблизительно в 5% случаев может оказаться неспецифичным, значение его для обнаружения случаев мелиоидоза как острых, так и хронических, а также для ретроспективного диагноза нельзя недооценивать.

ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Мелиоидоз представляет собой септикотоксемию. Патогенез и патологоанатомические изменения при инфекции у человека мало изучены в связи с тем, что общее количество случаев заболевания было относительно небольшим. Возбудитель заболевания может проникнуть в организм человека несколькими путями: а) через слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта вместе с зараженной пищей; б) через легкие вместе с инфицированными материалами, находящимися в пылевидном состоянии; в) через поврежденную кожу и слизистые при контакте с заразным материалом, а также через укусы зараженных насекомых.

Внедрение микроба в макроорганизм сопровождается местным воспалительным процессом, который, однако, очень часто остается незамеченным. Преодолевая защитные реакции организма, возбудитель размножается и захватывается фагоцитами. Отсюда палочка мелиоидоза, поглощенная фагами, с током лимфы или крови проникает в кровяное русло

и разносится по всему организму, создавая новые очаги воспаления в различных органах. При хронических формах заболевания постепенное разрушение различных органов с образованием абсцессов тянется месяцами и даже годами (Oderr и Shaw, 1956; Prevatt и Hunt, 1957, и др.).

Инкубационный период заболевания точно не установлен, но, по общему мнению и по данным, полученным при изучении экспериментальной инфекции на животных, продолжительность его равна нескольким дням: от 2 до 11 (Nigg и Johnston, 1961).

Наиболее удобную экспериментальную модель мелиоидоза представляет собой инфицированная морская свинка. В зависимости от вирулентности штамма, пути заражения и индивидуальной восприимчивости животного симптомы заболевания и патологоанатомические изменения в органах могут иметь различный характер. В целом наблюдаемые изменения у животных бывают очень сходными с таковыми у больного человека.

На вскрытии трупов больных, погибших от острых и подострых форм мелиоидоза, почти постоянным признаком является наличие одинаковых или множественных абсцессов в различных органах. Наиболее часто они встречаются в печени, селезенке, лимфатических узлах, легких, почках и надпочечниках, кишечнике, мочевом пузыре. Изредка находят некротические изменения в сердце. Почти никогда подобные изменения не обнаруживали ни в головном, ни в спинном мозгу, что свидетельствует о неспособности возбудителя проникать непосредственно в центральную нервную систему. Довольно часто гнойнички встречаются также на коже, иногда в виде пустул, в подкожножировой клетчатке, мышцах, костях и т. п. Это указывает на генерализованный процесс распространения возбудителя с током крови. Гнойничкам или асбцессам, как правило, предшествует образование мелких, постепенно увеличивающихся гранулем, в центре которых возникают очаги некрозов. Эти узелки представляют собой скопления главным образом нейтрофилов и умеренного количества лимфоцитов и макрофагов вокруг фокуса, где находятся палочки возбудителя.

По внешнему виду свежие гранулемы напоминают таковые при туберкулезе. Они окружены зоной гиперемии. Воспалительный процесс приводит к казеозному или гнойному расплавлению некротических очагов в центре гранулем. Образуются абсцессы, которые иногда сливаются в более крупные элементы. Гной внутри абсцессов обычно белого цвета и вязкой консистенции, но в печени имеет зеленоватую или желтоватую окраску. В подкожножировой клетчатке слияние многих мелких абсцессов может привести к образованию флегмон. Гной иногда попадает в бронхиолы из абсцессов через отверстия в слизистой оболочке. В больших бронхах и трахее наблюдают изъязвления и гнойное воспаление слизистой. Печень и селезенка увеличены, надпочечники гипертрофированы, в кишечнике часто отмечают воспаление слизистой оболочки с сильной инфильтрацией стенки нейтрофилами, моноцитами и лимфоцитами, а иногда и образование эрозий и даже язв.

При экспериментальном остром и подостром мелиоидозе у животных при подкожном заражении наиболее постоянными патологоанатомическими признаками бывает абсцесс на месте введения возбудителя, с лимфангоитом и лимфаденитом, увеличение селезенки, опеченение легких и гипертрофия надпочечников (Lajudie и Brygoo, 1953; Д. Ю. Гусейнов, 1959).

Во многих случаях при внутрибрюшинном заражении самца морской свинки вирулентным штаммом палочки мелиоидоза наблюдают так называемый скротальный феномен, или феномен Штрауса, т. е. гнойный орхит с сильным отеком, развивающийся через 3—4 дня (рис. 90, 91).

При введении мышам и хомячкам аэрозоля, содержавшего возбудителя мелиоидоза, Dannenberg и Scott (1958) вызывали у этих грызунов типичную острую форму инфекции. Попавшие в легкие бактерии сначала захватывались мононуклеарами легочных альвеол, а затем через несколько часов—

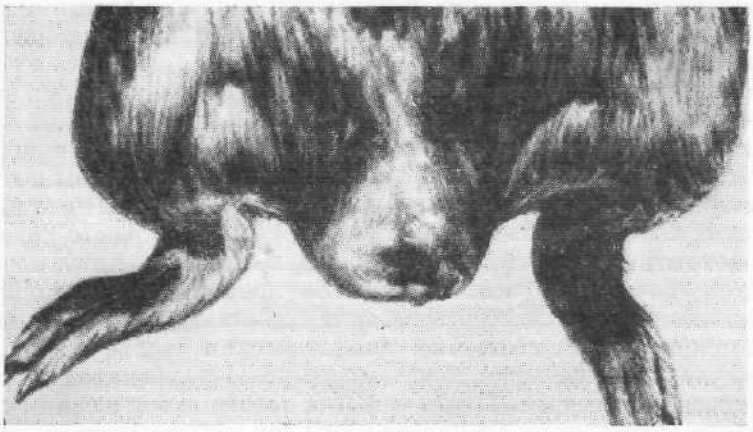


Рис. 90. Скротальный феномен (феномен Штрауса) у самца морской свинки (по Ziskind с соавторами, 1954).

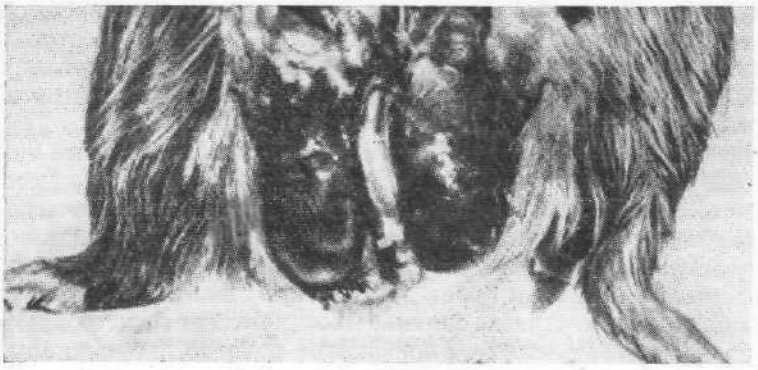


Рис. 91. Феномен Штрауса у самца морской свинки. Отек и распад testis (по Ziskind с соавторами, 1954).

нейтрофилами. Микробы размножались, проникнув с фагоцитами в ткань. В таких местах возникали очаги некрозов, из которых возбудитель в дальнейшем попадал в кровь. Очень большие дозы бактерий (100 000 DL_{50}) при заражении через легкие убивали животных в течение 1—3 дней с явлениями острого токсикоза.

В случаях хронического мелиоидоза патологоанатомические изменения в органах и тканях пораженного организма характеризуются наличием тех же элементов, что и при подострой форме. При этом нередко наблюдают сливные абсцессы во внутренних органах, гнойное поражение кожи, остео-

миелит с образованием многочисленных свищей. Иногда в почках обнаруживают тубулярный нефрит, а в легких — распад ткани с абсцессами лимфо-гистиоцитарного и полинуклеарного типа.

КЛИНИКА

Инкубационный период заболевания, по мнению большинства исследователей, равен нескольким дням — от 2 до 14. При хронической форме инфекции иногда очень трудно определить, в какие сроки произошло заражение, так как длительный период заболевание может ничем не проявляться, т. е. протекать без видимых симптомов до тех пор, пока деструктивные процессы в том или ином органе не заставляют больного обратиться за медицинской помощью.

В продромальном периоде больные, как правило, жалуются на повышенную утомляемость, периодический озноб, потливость, головную боль, бессонницу, боли в суставах, позвоночнике, мышцах и т. п. По вечерам могут быть небольшие подъемы температуры.

Течение заболевания и симптомы очень разнообразны. Различают четыре основные формы инфекции: 1) токсическую (холероподобную); 2) острую (тифоидную); 3) подострую; 4) хроническую.

Каждой из этих клинических форм присущи свои особенности и патологоанатомические изменения в различных органах, о чем уже упоминалось выше.

Токсическая форма мелиоидоза начинается бурно с симптомами, напоминающими чуму, холеру, грипп, оспу или другие острые инфекции. Продромальный период очень короткий, симптомы нарастают быстро. Температура уже в первый день достигает 40—41° и держится постоянно без больших колебаний. Больной страдает от сильной головной боли, озноба, рвоты и диареи. Язык сухой, обложенный. Стул частый, до 20 раз в сутки, жидкий и зловонный. Печень и селезенка могут быть увеличены и болезненны; изредка бывает желтуха.

В результате большой потери жидкости наступает сильное обезвоживание, как при холере. Больной задыхается, кашель, вначале сухой, становится влажным с выделением мокроты кровянистого или шоколадного цвета, со слизью. Перкуторно в нижних отделах легких иногда определяют притупление, а аускультативно прослушивают сухие и влажные хрипы. Этим явлениям сопутствует тахикардия (120—140 ударов в минуту), приглушенность первого и второго тонов, аритмия. Заболевание прогрессирует, несмотря на применение таких антибиотиков, как пенициллин, стрептомицин, тетрациклин и т. п. Состояние больного быстро ухудшается, он теряет сознание, нередко появляется бред. При явлениях коллапса на 2—5-й день заболевания наступает смерть.

Рентгеноскопия грудной клетки иногда позволяет обнаружить изменения в легких: затемнения в нижних долях, наличие плеврита. Анализ крови показывает увеличение лейкоцитов до 10 000—14 000 с преобладанием нейтрофилов (90—96%).

В гемокультуре, мокроте и выделениях больного удается обнаружить палочку мелиоидоза.

В большинстве случаев токсическая форма мелиоидоза протекает с жалобами и симптомами, которые сильно варьируют у разных больных, что очень затрудняет диагноз. У некоторых лиц коллапс наступает очень быстро, еще до повышения температуры и диареи. Причину смерти в таких

случаях устанавливают только на основании положительного бактериологического диагноза.

Острая форма мелиоидоза (тифоидная), повидимому, регистрируется чаще других форм этой инфекции (Alain и др., 1949). Продромальный период, предшествующий появлению первых симптомов острого заболевания, может продолжаться 5—8 дней. Начало характеризуется постепенным подъемом температуры до 39—41° с небольшими ремиссиями. Отмечают жалобы на головную боль, сильные боли за грудиной, в суставах, крестце и животе, тошноту и рвоту. Локализация симптомов и их интенсивность очень различны от случая к случаю. Нередко наблюдают симптомы гепатита с желтухой или без нее, плевролегочный синдром с экссудатом или без него, картину типичного гастроэнтерита с явлениями токсикоза (особенно у детей). В этот период мелиоидоз довольно часто принимают за брюшной тиф, амебный или пневмококковый гнойный гепатит, стафилококковую септицемию, острый перитонит или аппендицит. Клиническое и лабораторное обследование больного в первые часы и дни заболевания часто не позволяют поставить правильный диагноз.

Состояние больного прогрессивно ухудшается, температура продолжает оставаться высокой, несмотря на лечение пенициллином и стрептомицином. Отмечают тахикардию, приглушеность сердечных тонов, аритмию, одышку.

В зависимости от преимущественного поражения тех или иных органов могут преобладать симптомы со стороны легких, брюшной полости, печени, почек, селезенки и т. п.

При доминировании патологических изменений в легких у больного отмечают сухой, а затем влажный кашель со слизистогнойной мокротой. Аускультация и рентген выявляют бронхопневмонию, которая часто сопровождается серозным, а затем гнойным плевритом.

В случае преобладания явлений со стороны желудочно-кишечного тракта находят обложенный сухой язык, темный налет на деснах, вздутый болезненный при пальпации живот. Тошнота, рвота и понос, иногда сменяющийся запором, дополняют эту картину, создавая впечатление непроходимости кишечника, аппендицита, острого перитонита и т. п.

Печень и селезенка могут быть несколько увеличены, но не всегда.

Если имеется патологический процесс в почках, то в моче иногда появляется гной. Как правило, острая форма мелиоидоза без лечения редко заканчивается выздоровлением. Между 2-й и 3-й неделей заболевания в различных органах происходит образование гнойников на местах первичных гранулем. В этой стадии у больных бывают пустулезные высыпания на коже, которые иногда принимают за элементы сыпи, характерные для оспы. Абсцессы могут появляться в подкожножировой клетчатке, мышцах и других тканях. Регионарные лимфатические узлы обычно увеличиваются и становятся болезненными при пальпации. В редких случаях в патологический процесс вовлекаются оболочки головного и спинного мозга, что сопровождается менингеальными симптомами и невралгиями. Интересно отметить, что при мелиоидозе еще никому не удалось наблюдать симптомов поражения головного и спинного мозга. Заболевание обычно заканчивается смертельным исходом через 1—3 недели после начала развития симптомов. Прострация, бред и состояние ступора обычно предшествуют смерти. Анализ крови свидетельствует об умеренном или выраженном лейкоцитозе. Остальные показатели крови могут быть нормальными. Из гемокультуры, мокроты, мочи, рвотных масс, испражнений и гнойного отделяемого пустул и абсцессов удается изолировать возбудителя мелиоидоза.

Подострая форма мелиоидоза начинается, подобно острой форме, внезапно или с прогрессивным нарастанием температуры и с такими же разнообразными симптомами. Заболевание, однако, может протекать с ремиссиями и носить несколько затяжной характер. Смертельные исходы нередки и отмечаются к концу 3-й или 4-й недели. Выздоровление может длиться очень долго (от нескольких месяцев до 4 лет) и в этом случае, по-видимому, следует говорить о переходе подострой формы в хроническую. Подострая форма характеризуется дальнейшим развитием нагноительных процессов во внутренних органах и различных тканях организма (легких, печени, селезенке, почках, надпочечниках, мочевом пузыре, простате, придатках яичников, лимфатических узлах, подкожножировой клетчатке, почке, слизистых оболочках, костной ткани и т. п.). Образование абцессов в различных органах сопровождается серозными, а затем гнойными выпотами в разные полости, поэтому плеврит и перитонит бывают нередкими спутниками этой формы мелиоидоза. Симптомы и тяжесть течения заболевания во многом зависят от локализации поражения. Так же как и при острой форме, это может быть пневмония, гастроэнтерит, гепатит, пиелонефрит и т. п. Печень и селезенка обычно слегка увеличены. Нарушается нормальная проницаемость сосудов: у больных бывают носовые кровотечения.

Хронический мелиоидоз отличается от предыдущих форм продолжительностью течения (от 4 недель до 6 лет). По-видимому, он встречается нередко. Клиническое течение его очень разнообразно и зависит от локализации нагноительных процессов. Иногда общее состояние больного длительное время остается удовлетворительным. Но чаще бывают обострения с подъемом температуры, изнуряющей лихорадкой и тяжелыми осложнениями, приводящими к смертельному исходу. Больные хроническим мелиоидозом обычно впервые попадают в клинику для хирургического лечения абсцессов легких, печени, почек, остеомиелита, флегмон, подкожных абсцессов и т. п. Хронический мелиоидоз кожи по своему упорному течению и тенденции к слиянию отдельных элементов напоминает поражения кожи при сифилисе и туберкулезе. В образовании абсцессов при хронической форме инфекции, кроме палочки мелиоидоза, могут принимать участие различные условнопатогенные микроорганизмы, так как сопротивляемость макроорганизма во многих случаях значительно снижается, наступает кахексия и затем смерть. Однако в целом эта форма заболевания рассматривается многими исследователями как более благоприятная для лечения, чем описанные ранее формы (Ives и Thompson, 1953; Oderr и Shaw, 1956, и др.).

Осложнения при мелиоидозе в том случае, если заболевшие остаются жить, зависят от многих факторов, включая тяжесть клинического течения инфекции, локализацию и интенсивность деструктивных процессов, сроки и выбор средств лечения, а также наблюдение и уход за больным после его выздоровления.

К числу тяжелых осложнений следует отнести развитие сливных гнойничков и абсцессов во внутренних органах с обширным разрушением паренхимы и стромы органа, перерождение мышцы сердца, нарушение выделительной функции почек и т. п.

Среди других осложнений, связанных с мелиоидозом, следует упомянуть нарушение опорного аппарата в результате разрушения суставов, остеомиелит с множественными секвестрами, присоединение к мелиоидозу вторичной инфекции, вызванной отдельными условнопатогенными микроорганизмами или ассоциациями этих микроорганизмов, кахексию.

Прогноз при любой форме мелиоидоза неблагоприятен даже в тех случаях, когда с помощью хлоромицетина и сульфаниламидных препаратов удается добиться видимого излечения больного. Прогноз следует ставить очень осторожно до тех пор, пока длительное наблюдение за выздоровлением в течение 1—2 лет не подтвердит полученный положительный результат. Частые рецидивы инфекции служат указанием на неблагоприятный прогноз.

Несмотря на то что мелиоидоз малоконтагиозен, лица и медицинский персонал, соприкасающиеся с больным, должны соблюдать правила предохранения, применяемые в отношении таких инфекций, как брюшной тиф, дизентерия и т. п. Больной с подозрением на мелиоидоз должен быть изолирован и помещен в отдельную палату. Все его личные вещи должны быть подвергнуты дезинфекции. Испражнения больного, мочу и мокроту необходимо собирать в специальную отдельную посуду и подвергать текущей дезинфекции. Помещение, где находился или находится больной, также следует дезинфицировать.

ЛАБОРАТОРНЫЙ ДИАГНОЗ

Для обнаружения возбудителя инфекции у больного берут следующие материалы: кровь (15 мл), мочу (300 мл), мокроту, гнойное отделяемое из пустул, абсцессов и т. п., испражнения (100 г). Около 10 мл крови сразу же засевают на 250 мл мартеновского бульона (гемокультура). На вскрытии от трупа следует взять: кровь из сердца (или сгустки), кусочек печени с наибольшими изменениями (50 г), кусочек селезенки (50 г), кусочек почки (50 г), кусочек легкого (50 г), кусочки других органов или тканей в местах, где заметны наибольшие повреждения (абсцессы, гранулемы и т. д.). В отдельные пробирки следует взять 20 мл перитонеальной и плевральной жидкостей (К. И. Матвеев и М. И. Соколов, 1964).

Для серологических исследований каждый раз у больного или реконвалесцента следует брать не менее 5—10 мл крови.

Важно также иметь сведения о том, были ли пробы взяты до начала лечения антибиотиками и химиопрепаратами или нет. Если нет, следует перечислить препараты, применявшиеся для лечения.

Соблюдая стерильность, готовят мазки из гемокультуры и других материалов, окрашивают по Граму и просматривают на наличие грамотрицательных, биполярных, похожих на английскую булавку, микроорганизмов.

Все плотные материалы, взятые у больного или от трупа, растирают с равным объемом физиологического раствора в отдельных стерильных ступках до получения гомогенной взвеси.

Те материалы, в которых при микроскопии было обнаружено обильное загрязнение посторонней микрофлорой (экссудаты, мокрота, гной, испражнения, моча, суспензии из органов), предварительно обрабатывают пенициллином. Для этого по 5 мл исследуемых жидкостей или приготовленных суспензий помещают в отдельные пробирки и смешивают с раствором пенициллина из расчета 1000 ЕД антибиотика на 1 мл содержимого пробирки. Смеси помещают в термостат при 37° на 3 часа, а затем используют для посева и заражения животных.

Платиновой петлей все исследуемые материалы штрихами засевают на 2% мясо-пептонный агар, содержащий 4% глицерина и кристаллвиолет (1:200 000). Рекомендуется одновременно проводить также посевы на 2% мясо-пептонный агар, содержащий 4% глицерина и 5% кроличьей крови.

Гемокультуру и засеянные чашки с агаром помещают в термостат и инкубируют при 37°.

Суспензии материалов в физиологическом растворе по 1 мл вводят внутрибрюшинно морским свинкам и по 0,5 мл подкожно белым мышам. Для каждой пробы берут одну или две морские свинки и две белые мыши.

Сыворотку больного или трупа исследуют в реакции агглютинации, реакции связывания комплемента и реакции гемагглютинации. Диагностическим титром реакции агглютинации считают 1:640, реакции связывания комплемента 1:20, а реакции гемагглютинации 1:4 и выше. При этом следует иметь в виду, что сыворотки больных салмонеллезом могут давать положительные реакции с антигенами палочки мелиоидоза. Для дифференциальной диагностики необходима проверка исследуемых сывороток в реакциях с антигенами из салмонелл. До получения результатов бактериологического исследования разовые положительные или отрицательные серологические реакции имеют только ориентировочное значение. Однако если сыворотка больного изучается периодически и титры антител прослеживаются в динамике, нарастание титров антител обычно свидетельствует о заболевании.

Изучают характер роста на чашках. Подозрительные колонии проверяют на присутствие грамотрицательных палочек. Регистрируют гемолиз на кровяном агаре. Ставят реакцию агглютинации на стекле со специфической сывороткой. В положительном случае следует помнить о возможности перекрестных реакций между агглютинирующей сывороткой к Ps. pseudomallei и возбудителем сапа, а также между указанной сывороткой и синегнойной палочкой.

Рекомендуют также для ускоренного ориентировочного определения колоний палочки мелиоидоза, выросших на агаре с кристалвиолетом, применять оксидазную пробу, которая бывает положительной с колониями этого микроба (Miller и др., 1948; Chambon, 1955).

Колонии, дающие положительную реакцию агглютинации, исследуют на подвижность (фазовоконтрастная микроскопия или в висячей капле), способность к ферментации углеводов, разжижению желатины, перевариванию свернутой сыворотки, пептонизации лакмусового молока, восстановлению метиленовой синей, к продукции каталазы, продукции аммиака и утилизации цитрата.

Отмечают рост и изменение на средах с углеводами, на желатине и лакмусовом молоке.

Наблюдают поведение зараженных животных. В случае появления признаков заболевания у морских свинок проверяют феномен Штрауса (перитонит и орхит с сильным отеком мошонки).

В зависимости от вирулентности штамма животные могут погибнуть в течение 3—15 дней. Поэтому наблюдения над ними ведут в течение 2 недель. Павших животных вскрывают, отмечают характерные для мелиоидоза патологоанатомические изменения. Следует изолировать микроб-возбудитель из органов павших или забитых перед смертью морских свинок и изучить его биохимические свойства.

Приведенные в табл. 12 признаки позволяют отличить Ps. pseudomallei от возбудителя сапа и синегнойной палочки.

Так как палочка мелиоидоза может длительное время обитать в окружающей среде, то для изучения зоны распространения этого микроба иногда проводят бактериологическое исследование воды, грязи, почвы и других материалов.

Для обнаружения возбудителя мелиоидоза в воде может быть использован метод выделения бактериофага, описанный Leclerc и Sureau (1956).

Таблица 12

Дифференциальная диагностика возбудителя мелиоидоза от палочки сапа и синегнойной палочки

Название микроорганизма	Биполярность окраски	Капсула	Жгутики	Проба на пюцианин	Гемолиз	Разжижение желатины	Пептонизация молока	Реакция[1] связывания комплемента	Феномен Штрауса
Ps. pseudomallei . . .	+	—	+	—	+	+ 3 дня	+	+	+
M. mallei	±	—	—	—	—	± 7—14 дней	—	+	+
Rs. aeruginosa	±	±	+	+	+	± 7—14 дней	+	—	—

Условные обозначения: — отрицательная; + всегда положительная; ± положительная у большинства штаммов.

[1] Реакция связывания комплемента с сывороткой против Ps. pseudomallei и антигеном, не содержащим частиц микробных тел.

Этот метод, несмотря на сложность, в эндемических очагах мелиоидоза позволял обнаружить Ps. pseudomallei почти в 20% взятых проб воды из различных источников.

Для ускоренного ориентировочного определения палочки мелиоидоза в разных подозрительных материалах применяют прямой и непрямой методы люминесцентной микроскопии. Чувствительность метода достаточно высока, так как отдельные микробы могут быть обнаружены в материале в концентрации 200—300 клеток в 1 мл. Меченые антитела позволяют выявить единичные микробы на фоне очень сильного загрязнения посторонней микрофлорой. При этом (так же как и в реакции связывания комплемента) невозможно дифференцировать палочку сапа и палочку мелиоидоза (С. В. Анохина и др., 1962).

Дифференциальный диагноз мелиоидоза основывается главным образом на данных бактериологического и серологического исследований, так как никакие даже очень детальные схемы клинического диагноза не являются надежными и достоверными в этом случае. Определенную помощь в распознавании мелиоидоза может оказать эпидемиологический анализ. В тех районах земного шара, где мелиоидоз представляет эндемическую инфекцию, определенная настороженность медицинского персонала способствует выявлению случаев заболевания. И, наоборот, в тех местах, где мелиоидоз обычно не встречается, вероятность ошибочных диагнозов достаточно большая.

Клинические лабораторные исследования при мелиоидозе играют подсобную роль. Анализ крови, свидетельствующий о нейтрофилезе и повышенной реакции оседания эритроцитов, не представляет какого-либо исключения; такие показатели отмечаются при многих бактериальных инфекциях. Еще менее специфичны результаты общих анализов мочи, мокроты и т. п. Применение рентгена позволяет иногда наблюдать картину патологических изменений в легких, а при хроническом мелиоидозе —также в костях и мышцах.

ЛЕЧЕНИЕ

Эффективное лечение мелиоидоза стало возможным только благодаря появлению антибиотиков и сульфаниламидных препаратов. Неизлечимые ранее случаи острого мелиоидоза при своевременно принятых мерах теперь иногда поддаются лечению. Среди известных и применяемых в клинической практике антибиотиков самым эффективным в отношении мелиоидоза считается хлоромицетин (Chambon и др., 1954). Большинство штаммов возбудителя мелиоидоза прекращает свое развитие в организме больного человека или зараженного животного, если концентрация хлоромицетина в крови достигает 7—20 γ на 1 мл. Однако в природе относительно редко, но все же встречаются резистентные штаммы Ps. pseudomallei, развитие которых можно подавить только при очень значительных концентрациях хлоромицетина: 128 γ и более в 1мл (Miller и др., 1948; Cros и Demarchi, 1950; Chambon и др., 1954; Nguen-Van-Ai и др., 1957). В связи с этим бактериологическая диагностика играет большую роль при выработке схемы лечения больных, особенно в случаях подострых и хронических форм заболевания, когда время позволяет провести определение устойчивости возбудителя к хлоромицетину и другим антибиотикам (эритромицину, полимиксину, террамицину и т. п.). Естественно, что при острой форме мелиоидоза лечение должно быть начато незамедлительно после постановки предварительного или окончательного диагноза (на основании эпидемиологических показаний, результатов серологических исследований и бактериологической диагностики возбудителя) до того, как станут известны результаты изучения резистентности изолированного штамма к антибиотикам.

Общепринятой схемы лечения мелиоидоза нет. При любой форме заболевания важно применить комплексные методы терапии с использованием хлоромицетина и других препаратов. По данным Л. Е. Хунданова и др. (1962), лучшие результаты были получены при комплексном лечении зараженных животных хлоромицетином, эритромицином, полимиксином, сульфадимезином, норсульфазолом. Одновременное введение специфического лошадиного гамма-глобулина значительно повышало эффективность терапии. Всем заболевшим лицам в зависимости от возраста дают хлоромицетин в дозах от 2 до 6 г в день до падения температуры и улучшения состояния. При этом важно, чтобы концентрация хлоромицетина в крови поддерживалась постоянно на уровне 20—30 γ в 1 мл. Для предупреждения осложнений в виде сопутствующей инфекции, вызываемой условно патогенными микроорганизмами, рекомендуют одновременно с хлоромицетином давать больному биомицин или тетрациклин (Chambon и др., 1954; Oderr и Shaw, 1956). Хорошие результаты были получены при использовании хлоромицетина и эритромицина (Nguyen-Van-Ai и др., 1957). Специфическое лечение антибиотиками нельзя прекращать слишком рано. Если больной относительно хорошо переносит прием этих препаратов и при этом отмечают определенный терапевтический эффект, курс лечения антибиотиками следует продолжать в течение 15—20 дней. Даже в тех случаях, когда имеются все признаки выздоровления больного, дополнительно следует назначить курс лечения сульфаниламидными препаратами. С этой целью используют сульфадимезин в дозе 5 г в день в течение 10 дней. Некоторые авторы предлагают следующую схему применения сульфадимезина для взрослого: 6 г в день в течение 3 дней, 4 г в течение 1 дня, 3 г в день в течение 2 дней, 2 г в день в течение 2 дней. Итого за 8 дней больной должен получить 32 г препарата (Brygoo и Guiberry, 1952). Если у больного имеются абсцессы, флегмоны,

плеврит и т. п., то наряду с бактериологическим анализом на Ps. pseudomallei необходимо следить за изменением микробной флоры в гнойном отделяемом. Появление в нем стафилококков, грамположительных бактерий и т. п. служит показанием к применению пенициллина (до 600 000 ЕД в день). Большие скопления гноя в различных полостях организма подлежат удалению хирургическим путем с последующим промыванием растворами антибиотиков широкого спектра действия. При хроническом мелиоидозе в случаях, плохо поддающихся лечению, наряду с хирургическим вмешательством иногда применяют аутовакцину из убитой культуры изолированного штамма возбудителя мелиоидоза.

Очень длительное лечение хлоромицетином у некоторых больных может вызывать временные нарушения зрения и преходящие симптомы со стороны центральной нервной системы. Описано более 3 случаев неврита зрительного нерва после того, как больные в течение нескольких месяцев получали от 1,5 до 6 г этого антибиотика (Wallenstein и Snyder, 1952; Lasky и Pincus, 1953; Prevatt и Hunt, 1957, и др.). Обычно после прекращения приема хлоромицетина зрение постепенно восстанавливалось.

В некоторых случаях при лечении небольшими дозами этого антибиотика или в результате сокращения срока лечения до 5—10 дней отмечалось явление привыкания возбудителя мелиоидоза к хлоромицетину. Хотя у больных наступал период некоторого улучшения общего состояния, через несколько недель или месяцев у них происходило обострение заболевания, которое уже с трудом поддавалось лечению хлоромицетином. Применение больших доз сульфадимезина в течение 15—20 дней иногда еще давало эффект (Alain и др., 1949; Brygoo и Guiberry, 1952; Oderr и Shaw, 1956).

Ввиду того что клиническая картина мелиоидоза очень разнообразна, медикаментозная симптоматическая терапия зависит от выбора лечащего врача. При токсических и острых формах инфекции в том случае, когда больной находится в состоянии коллапса, применяют все меры для увеличения содержания жидкости в организме и повышения тонуса сосудистой системы: введение большого количества физиологического раствора, капельная клизма из 5% раствора глюкозы или физиологического раствора, переливание крови или заменителей в количестве 500—800 мл. С целью повышения давления в сосудах применяют сосудоеуживающие средства — по 1—2 мл 10% раствора кофеина подкожно, 1 мл 5% раствора эфедрина, инъекции камфары, коразола, кордиамина, адреналина — через каждые 2—3 часа до выведения больного из коллапса.

При высокой температуре и сильной головной боли назначают жаропонижающие, а также препараты, снижающие головную боль, и т. п.

Больные мелиоидозом нуждаются в тщательном уходе и постоянном наблюдении со стороны медицинского персонала. В зависимости от состояния больного ему назначают режим питания и общеукрепляющую терапию. При токсических и острых формах инфекции, напоминающих холеру, большое внимание должно быть уделено восполнению утраченной организмом жидкости и восстановлению электролитного баланса в плазме крови. При хронической форме заболевания в тех случаях, когда аппетит не изменен, а в желудочно-кишечном тракте, почках и печени нарушений не отмечается, никаких особых ограничений в питании можно не делать. Больной должен получать полноценную, легко усваиваемую, богатую белком, углеводами и витаминами пищу.

Необходим индивидуальный подход при назначении режима питания и общеукрепляющих процедур в каждом случае мелиоидоза, особенно у

больных с выраженными повреждениями тех или иных внутренних органов, раневым истощением, кахексией и т. п.

Предупреждение осложнений мелиоидоза следует начинать с правильного применения антибиотиков и химиопрепаратов. Интенсивный курс лечения хлоромицетином в сочетании с сульфадимезином и другими медикаментами при соблюдении определенных сроков и дозировки может привести к полному выздоровлению. Переход острой и подострой форм мелиоидоза в хроническую, сопровождающуюся нагноительными процессами в различных органах, указывает на необходимость изучения устойчивости возбудителя к различным антибиотикам с последующим выбором средств лечения. Хирургическую обработку проводят по показаниям, но без длительного выжидания, так как у больного может наступить истощение с признаками перерождения внутренних органов. Нарушение зрения свидетельствует о необходимости временного прекращения применения хлоромицетина.

В результате лечения острые и подострые формы мелиоидоза могут перейти в хроническую форму с очень упорным течением и частыми рецидивами. В этом случае одним из опасных осложнений является приобретение у возбудителя мелиоидоза резистентности к применяемым антиботикам и химиопрепаратам.

Поиски методов лечения мелиоидоза с использованием в качестве моделей лабораторных животных, показали, что in vivo наиболее активным оказался хлоромицетин. Miller и др. (1948), применяя этот антибиотик для лечения зараженных хомяков, добились очень хорошего результата: животные, получавшие терапевтическую дозу препарата в течение 7—20 дней, выздоравливали в 50 или 100% случаев. Ни один из следующих антибиотиков — бацитрацин, стрептомицин, полимиксин, пенициллин, фрамицетин, эритромицин, неомицин, биомицин — не оказывал подобного действия на палочку мелиоидоза. Малоэффективными в лечении оказались также ауреомицин и террамицин (Cox и Arbogast, 1945; Cruickshank, 1949; Green и Monlibet, 1949; Chambon и др., 1954). Было показано, что применение различных антибиотиков в ассоциациях не способствует излечению зараженных животных в том случае, если в этот комплекс не входит хлоромицетин (Вгудо и др., 1952; Chambon и др., 1954). Применение сульфадиазина в ранних стадиях заболевания или в дополнение к лечению хлоромицетином часто способствовало полному выздоровлению животных даже при острой и подострых формах инфекции (Miller и др., 1948).

Заражая подкожно белых мышей и морских свинок суточной культурой палочки мелиоидоза, полученной на агаре (штамм С-141), Л. Е. Хундинов и др. (1962) применяли для лечения отечественные антибиотики: мономицин, тетрациклин, террамицин, бициллин, стрептомицин, биомицин, левомицетин, синтомицин, эритромицин, полимиксин и полимицин в различных комбинациях с сульфаниламидными препаратами: сульфадимезином, норсульфазолом, сульфацином, этазолом, сульцимидом и стрептоцидом. Был использован также специфический лошадиный гамма-глобулин. Наилучших результатов в лечении экспериментального мелиоидоза авторы добились с помощью синтомицина, левомицетина, эритромицина, полимиксина, сульфадимезина и норсульфазола. Введение гамма-глобулина заметно способствовало выживаемости животных. Другие препараты в этих экспериментах оказались малоэффективными.

Обычно мелиоидоз протекает очень упорно, несмотря на лечение. Описаны случаи рецидивов заболевания в сроки от нескольких месяцев до 1 года (Mayer, 1945; Oderr и Shaw, 1956; Prevatt и Hunt, 1957 и др.).

Каждый описанный случай рецидива заболевания должен рассматриваться с большой осторожностью, так как это могут быть недолеченные случаи инфекции, перешедшей из острой или подострой формы в хроническую. В связи с тем, что последняя форма заболевания носит особенно упорный характер и может тянуться от нескольких месяцев до 5—6 лет, не исключена возможность, что в случае рецидива заболевания происходит активизация «дремлющей инфекции» вследствие какого-либо провоцирующего фактора.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Несмотря на утверждения ряда авторов о том, что естественным резервуаром Ps. pseudomallei являются дикие крысы и мелкие грызуны (Stanton и Fletcher, 1932), это положение нельзя считать доказанным, так как при исследовании крыс в эндемических районах мелиоидоза очень редко удавалось изолировать возбудителя (Vaucel, 1937; Harries и др., 1948; Cook, 1962). В то же время обнаружение палочки мелиоидоза в 5 из 150 проб воды и грязи, взятых в парках, на полях орошения, у побережья моря и т. п. в Индокитае (Chambon, 1955), способность возбудителя жить и размножаться в воде в течение очень длительного времени (Stanton и Fletcher, 1932; Vaucel, 1937; Miller и др., 1948; А. Д. Гармазова и М. А. Константинова, 1961), случаи заражения и смерти людей от мелиоидоза после автомобильной катастрофы и падения в грязную воду (Marque и Raynal, 1935; Moine и Ngyen-Duc-Khoi, 1937) заставляют некоторых исследователей выдвинуть предположение, что резервуар Ps. pseudomallei — это вода или почва определенных районов (Chambon, 1955; Nigg и Johnston, 1961). До получения новых фактов, которые помогут разрешить вопрос о резервуаре инфекции, по-видимому, следует считать, что домашние и дикие животные (грызуны), *больные хронической формой мелиоидоза, поддерживают постоянную циркуляцию* возбудителя в природе. Микроорганизм выделяется в окружающую среду главным образом вместе с испражнениями и мочой больных животных, а также с гнойным отделяемым пораженной слизистой оболочки глаз и носа.

Источниками инфекции, кроме мелких грызунов, могут быть различные животные. В эндемических районах в естественных условиях мелиоидозом заражаются и болеют кролики, домашние кошки, собаки, лошади, коровы, овцы, козы, свиньи, кенгуру (Stanton и Fletcher, 1932; Cottew, 1952; Davis и Wells, 1952; Nguyen-Ba-Luong, 1956; Cook, 1962, и др.). Лошади и свиньи могут переносить мелиоидоз без выраженных симптомов.

По-видимому, в инкубационный и продромальный периоды заболевания больные животные почти не выделяют возбудителя, так как происходит активное проникновение и размножение его в организме. В более поздних стадиях в период острого развития заболевания и перехода его в хроническую форму с образованием множественных гнойников, язв и т. п. большое количество микробов может выделяться из организма.

Эпизоотии мелиоидоза среди различных животных свидетельствуют о возможности передачи инфекции от больного животного здоровому. Пути передачи мелиоидоза разнообразны. В виварии лабораторий вспышки инфекций среди лабораторных животных в большинстве случаев были связаны с зараженным кормом или водой (Stanton и Fletcher, 1932, и др.). Кошки, собаки и свиньи могут заражаться, поедая трупы погибших от этой инфекции грызунов. В экспериментальных условиях доказана возможность заражения животных через скарифицированную кожу, а также с помощью переносчиков. Blanc и Baltazard (1941a, 1941b) в опытах доказали, что бло-

хи Xenopsylla cheopis, паразитирующие на крысах, после укусов больных мелиоидозом морских свинок вместе с кровью этих животных получали возбудителя инфекции. Микроб размножался в организме насекомого, сохраняясь в нем до 50 дней. Подсадка зараженных блох на здоровых морских свинок неизменно приводила к тому, что животные заболевали и погибали. На месте укусов блох часто отмечались небольшие гнойнички. На вскрытии находили местные нарушения в виде лимфангоита и лимфаденита. Остальные изменения были характерны для типичной патологоанатомической картины мелиоидоза. Было показано, что блохи способны выделять палочку мелиоидоза в момент укуса и с экскрементами.

Аналогичные эксперименты с широко распространенным в природе комаром Aëdes stegomya aegypti также позволили продемонстрировать трансмиссивный путь заражения мелиоидозом. Возбудитель инфекции не передавался по наследству личинкам комара.

Заражение человека мелиоидозом, по-видимому, происходит через кишечный тракт при условиях получения большого количества вирулентных палочек мелиоидоза вместе с водой или пищей на фоне ослабления защитных механизмов организма. Эта гипотеза остается до сих пор наиболее распространенной. Ее выдвинули Stanton и Fletcher (1925).

Возможно, но не доказано, что микроб проникает в организм человека через поврежденную кожу и слизистую оболочку при контакте с инфицированной почвой, водой и различными предметами (Vaucel, 1937). Передача инфекции человеку через кровососущих насекомых пока никем не наблюдалась. Однако такой трансмиссивный путь, по-видимому, возможен (Maegraith и Leithead, 1964).

С эпидемиологической точки зрения большое значение имеет тот факт, что от больного человека здоровому инфекция, по-видимому, не передается. Не было пока сообщено ни об одном случае заболевания среди персонала больниц или лиц, находящихся в одной палате с больными мелиоидозом (Dunlop, 1952). Как известно, больные люди могут рассеивать Ps. pseudomallei вместе с мокротой и другими выделениями, однако окружающие при этом не заражаются. Предположения о том, что для заражения человека возбудитель должен пройти через организм восприимчивого грызуна, ничем не подтверждены, так как в лабораторных условиях случаи заражения людей от инфицированных животных также никогда не были зарегистрированы.

Относительно невысокая заболеваемость мелиоидозом людей (всего несколько сотен случаев) в эндемических районах, где отмечались эпизоотии среди животных, так же как и отсутствие сведений о передаче этой инфекции от человека человеку, указывает на небольшую восприимчивость человека к мелиоидозу. Почти ничего не известно о характере или механизме этой резистентности.

Ввиду большой опасности заболевания мелиоидозом для здоровья и жизни следует считать, что без принятия специальных мер защиты человек восприимчив к этой инфекции. Лица, переболевшие мелиоидозом, должны находиться под длительным врачебным контролем в связи с возможностью отдаленных рецидивов. Вакцины для иммунизации людей против мелиоидоза получены недавно (США, Таиланд и др.). Thonn и др. (1960) успешно применили вакцину для иммунизации свиней в Камбодже.

Роль социальных, бытовых и профессиональных факторов в распространении инфекции изучена недостаточно. К 1957 г. в литературе было описано более 200 случаев мелиоидоза. Большинство заболевших были жители эндемичных районов (индийцы, бирманцы, малайцы, китайцы и т. п.), как правило, взрослые мужчины различных профессий. Случаи мелиоидоза

у женщин и детей встречаются очень редко (И. А. Чалисов, 1941; Prevatt и Hunt, 1957). Несколько заболеваний было зарегистрировано у европейцев, проживавших или несших службу в эндемических зонах (Darby и Mendez, 1960). Только 2 случая мелиоидоза описаны среди американцев, никогда не покидавших Соединенные Штаты (Beamer и др., 1948; Garry и Koch, 1951).

Предполагают, что в эндемических районах низкий уровень культуры и личной гигиены, плохая защита водоисточников и жилищ от грызунов могут способствовать распространению инфекции. Сельскохозяйственные рабочие, а также лица, имеющие частый контакт с загрязненной водой из различных источников, больше подвержены возможности заражения.

Больших эпидемий мелиоидоза среди людей не наблюдалось. Заболевание, как правило, имеет спорадический характер. Количество случаев инфекции у людей настолько мало и растянуто во времени, что не позволяет с большой достоверностью судить о ее сезонности или какой-либо цикличности распространения. Так как возбудитель способен неопределенно длительное время сохраняться в естественных условиях (вода, грязь) и его выживаемость зависит во многом от температуры окружающей среды, страны с теплым климатом, отсталой, преимущественно сельскохозяйственной, экономикой, плохим благоустройством населенных мест, с дефицитом водоснабжения и отсутствием канализации представляют собой те районы земного шара, где инфекция может поддерживать свое существование. Природная очаговость этой инфекции изучена недостаточно.

Мелиоидоз считают особо опасной инфекцией на основании ряда признаков, которые могут иметь важное значение при передвижении больших контингентов людей или при организации крупных экспедиций в районы, где возбудитель мелиоидоза имеет широкое распространение во внешней среде.

К этим признакам следует отнести: 1) высокую вирулентность возбудителя для человека; 2) большую устойчивость микроба во внешней среде и способность его к размножению в воде, влажной почве и т. п.; 3) возможность одномоментного заражения многих лиц респираторным или алиментарным путем; 4) разнообразие клинических симптомов, маскирующих данное заболевание и осложняющих его своевременный диагноз; 5) высокую летальность (до 80—95% по Stanton и Fletcher, 1925); 6) упорное рецидивирующее течение в хронических случаях с потерей трудоспособности; 7) схожесть микроба по морфологии и культуральным свойствам со многими грамотрицательными бактериями, на фоне которых он может оставаться нераспознанным; 8) возможность привыкания возбудителя к химиотерапевтическим препаратам и антибиотикам.

ПРОФИЛАКТИКА И МЕРЫ БОРЬБЫ

В районах, где были зарегистрированы случаи инфекции, главное внимание должно быть уделено ветеринарному надзору за домашними животными, истреблению грызунов, защите воды и продуктов от возможного загрязнения экскрементами крыс, мышей и других животных, а также личной гигиене. Водоемы, которыми пользуется население для водоснабжения, а также для орошения полей и купания, должны постоянно контролироваться на присутствие Ps. pseudomallei, а в случае обнаружения вирулентных штаммов этого микроорганизма всякий контакт населения с зараженным водным резервуаром должен быть прекращен до выявления источника загрязнения и обеззараживания воды. При отсутствии хлорированного водоснабжения

следует принять все меры для обеспечения всех мест общественного пользования, жилищ и т. п. специальными хлораторами и другими средствами обеззараживания малых количеств воды.

Следует также рекомендовать населению пользоваться только кипяченой водой.

Хотя больные мелиоидозом как-будто бы не представляют большой опасности для окружающих, их рекомендуется изолировать в специальные палаты и содержать на таком же режиме, как, например, больных с открытой формой туберкулеза или брюшнотифозных больных, проводя текущую дезинфекцию мокроты и других выделений.

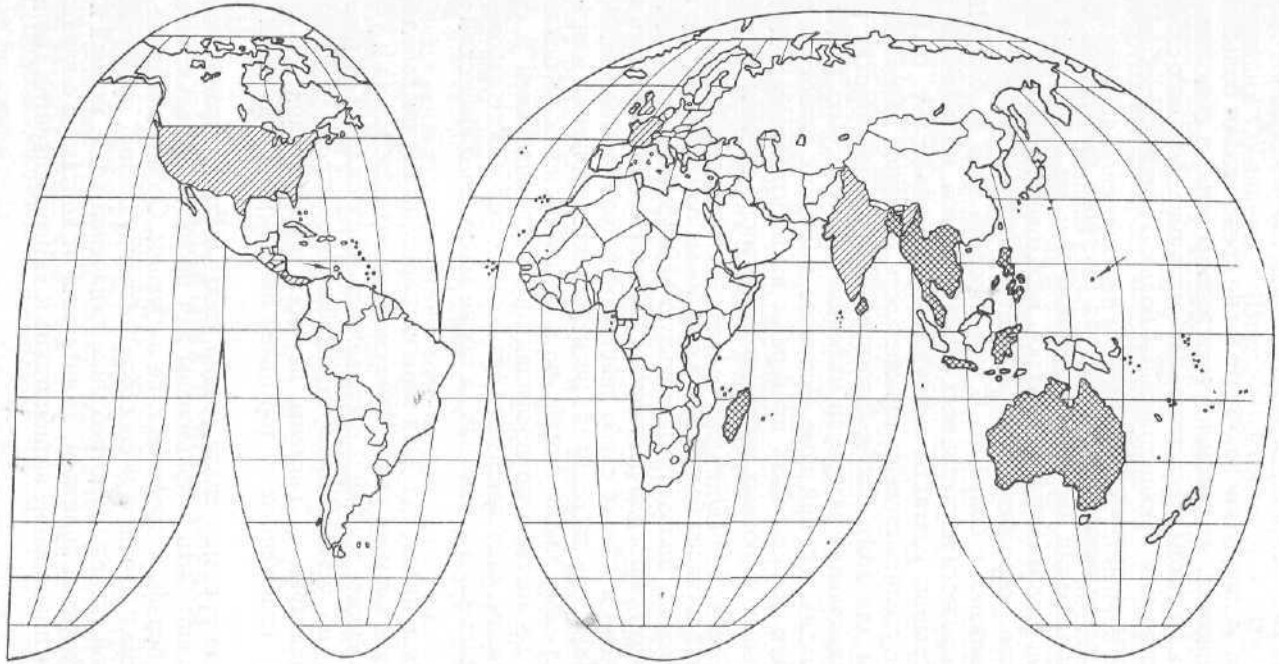
По эпидемиологическим показаниям для быстрого выявления каждого нового случая заболевания наряду с подворным обходом и быстрой госпитализацией всех лиц с признаками лихорадки, необходимо проводить широкое рентгенологическое, серологическое и бактериологическое обследование всех контактировавших с больным. В эндемической зоне и близлежащих районах следует провести изучение всех видов грызунов, их тенденцию к размножению и миграции, контакты с человеческим жильем и т. п. Большое внимание следует уделить степени пораженности грызунов палочкой мелиоидоза, используя для этого бактериологические и серологические методы. Грызуны, представляющие резервуар инфекции, должны быть уничтожены на больших площадях, как при чуме. Все виды домашних животных в окружении заболевшего должны быть проверены на носительство возбудителя мелиоидоза. Больных животных забивают и хоронят в специально отведенных местах (как при сибирской язве).

В доме, где был выявлен больной, и в подсобных помещениях, где нашли заболевших животных, проводят тщательную дезинфекцию хлорной известью, перманганатом калия или раствором сулемы. Необходимо иметь в виду, что растворы фенола и лизола слабо действуют на возбудителя мелиоидоза (Miller и др., 1948). Если заболевание носит характер эпидемии или вспышки с охватом большого числа людей, по эпидемиологическим показаниям следует провести лекарственную профилактику хлоромицетином и сульфадимезином всем лицам, находившимся в одинаковых условиях с заболевшими в момент предполагаемого заражения, а также ввести специфический гамма-глобулин.

В населенных пунктах, где были зарегистрированы случаи заболевания, необходимо принять меры по улучшению системы водоснабжения и утилизации отбросов, по защите жилищ и продовольственных складов от проникновения грызунов, по установлению строжайшего контроля в отношении поддержания санитарии и гигиены на всех предприятиях, связанных с производством, снабжением и торговлей пищевыми продуктами и напитками.

Все доступные средства связи (радио, телевидение), личные контакты с населением должны быть использованы для проведения разъяснительной работы по мерам борьбы и профилактики инфекции. Особое внимание должно быть привлечено к пропаганде способов индивидуальной профилактики: соблюдение личной гигиены, употребление кипяченой воды, молока и т. п., мытье овощей и фруктов кипятком, защита тела от контактов с зараженной почвой и водой, использование антибиотиков и химиопрепаратов для профилактики и т. п.

Всех лихорадящих больных, прибывших на территорию СССР, наряду с обследованием на другие инфекции необходимо проверять на мелиоидоз (серологические, бактериологические и рентгеноскопический методы обследования). В положительных случаях больной подлежит изоляции и лечению.



эндемические районы, где зарегистрированы заболевания мелиоидозом у людей и животных

страны, где были зарегистрированы спорадические случаи мелиоидоза

Рис. 92. Географическое распространение мелиоидоза.

Специальных мер по карантину не применяют ввиду слабой контагиозности инфекции. Способ захоронения умерших от мелиоидоза такой же, как и при других инфекционных заболеваниях (туберкулез, брюшной тиф и т. п.)

ГЕОГРАФИЧЕСКОЕ РАСПРОСТРАНЕНИЕ

Случаи мелиоидоза у человека и животных были зарегистрированы в Малайе, Бирме, Вьетнаме, Лаосе, Камбодже, Таиланде, Восточном Пакистане, на Цейлоне, Яве, Целебе, Филиппинах, в Индии, Австралии, на о. Гуам, Мадагаскаре, Аруба и в США. К 1933 г. в литературе было описано 95 случаев этого заболевания у человека. В 1941 г. И. А. Чалисов в своем обзоре упоминает о 100 случаях инфекции у человека, а к 1951 г. Garry и Koch (1951), Prevatt и Hunt (1952) подсчитали, что количество таких случаев превысило цифру 300.

Спорадические случаи мелиоидоза после второй мировой войны были зарегистрированы в США, Франции, Англии, Африке, Индии и на о. Гуам. Подавляющее большинство заболевших в прошлом посещало эндемические районы мелиоидоза. На основании различных сообщений Rubin и др. (1963) считают, что по крайней мере 100 спорадических случаев этого заболевания имелись среди французских военнослужащих в Индокитае между 1948 и 1954 г.

В СССР заболевание людей мелиоидозом пока никем не обнаружено. Описан один случай смерти человека в Баку, похожий по клинической и патологоанатомической картине на мелиоидоз. Однако микроб, выделенный у больного и из трупа, оказался очень близким по своим свойствам к синегнойной палочке Ps. aeruginosa (С. А. Имамалиев, 1959; О. С. Булах и М. И. Леви, 1962).

Эпизоотии и спорадические случаи мелиоидоза среди животных описаны во многих странах: Малайе, Цейлоне, Мадагаскаре, Австралии, Вьетнаме, Камбодже, на о. Аруба. Тяжелая эпизоотия мелиоидоза среди 4000 овец наблюдалась в 1949 г. в Северном Квинсленде (Австралия). При этом около 80 животных пало. Случаи инфекции продолжали регистрировать в этой местности у овец, коз и свиней (Lewis и Olds, 1952; Summerville, 1961).

Появление эпизоотии мелиоидоза среди овец, коз и свиней на о. Аруба, у берегов Венесуэлы (Stumöller и др., 1957) позволяет думать, что это заболевание имеет более широкое распространение в мире, чем было принято считать до сего времени (рис. 92).

ЛИТЕРАТУРА

Анохина С. В., Базунова Л. П., Табаков П. К. В кн.: Особо опасные и природноочаговые инфекции. М., 1962, стр. 257.

Булах О. С., Леви М. И. Труды Азербайджанской противочумной станции. Баку, 1962, т. 3, стр. 330.

Вилявин Г. Д. В кн.: Рефераты научно-исследоват. работ АМН СССР. Клинические науки. М., 1949, Вып. 6, стр. 46.

Временное наставление по лабораторной (бактериологической) диагностике мелиоидоза. М., 1958.

Гапочко К. Г., Гарин Н. С. и Лебединский В. А. Клиника и эпидемиология некоторых малоизвестных инфекций. М., 1957.

Гармазова А. Д. и Константинова М. А. Доклады Иркутского противочумного ин-та. Чита, 1961, вып. 2, стр. 41.

Гармазова А. Д., Константинова М. А. Доклады Иркутского противочумного ин-та. Иркутск, 1962, вып. 3, стр. 70.

Гусейнов Д. Ю. К патологической анатомии мелиоидоза у человека. В кн.: Проблемы краевой патологии. Баку, 1959, стр. 109.
Имамалиев С. А., Лившиц А. А. В кн.: Проблемы краевой патологии. Баку, 1959, стр. 120.
Лебединский В. А., Гапочко К. Г., Гарин Н. С. Воен.-мед. ж., 1957, № 1, стр. 72.
Руководство по микробиологической диагностике инфекционных болезней. Под ред. К. И. Матвеева. М., 1964.
Хунданов Л. Е. и др. Доклады Иркутского противочумного ин-та. Чита, 1962, вып. 3, стр. 68.
Чалисов И. А. Ж. микробиол., 1941, № 12, стр. 3.

Alain M., Sain-Etienne J. et Reynes V. Méd. trop., 1949, v. 9, march-april, p. 119.
Beamer P. R., Varney P. L., Brown W. G. a. oth. Am. J. Path., 1948, v. 24, p. 717.
Bergey Д. H. Bergey's manual of determinative bacteriology. Baltimore, 1957.
Blanc G. et Baltazard M. Compt. r. Acad. Sc., 1941, v. 213, p. 541.
Blanc G. et Baltazard M. Compt. r. Acad. Sc., 1941, v. 213, p. 670.
Brindle C. S. a. Cowan S. T. J. Path. Bact., 1951, v. 63, p. 571.
Brygoo E. R. Ann. Inst. Pasteur, 1952, v. 83, p. 413.
Brygoo E. R. et Henry E. Bull. Soc. Path. Exot., 1953, v. 46, p. 279.
Brygoo E. R. et de Jaure-Guiberry P. Bull. Soc. Path. Exot., 1952, v. 45, p. 62.
Brygoo E. R. et Richard C. Ann. Inst. Pasteur, 1952, v. 83, p. 822.
Chambon L. Ann. Inst. Pasteur, 1955, v. 89, p. 229.
Chambon L. et Fournier J. Ann. Inst. Pasteur, 1956, v. 91, p. 472.
Chambon L., Fournier J. et Lajudie P. Ann. Inst. Pasteur, 1953, v. 85, p. 530.
Chambon L. a. Lajudie P. Ann. Inst. Pasteur, 1954, v. 86, p. 759.
Chambon L., Lajudie P. et Fournier J. Bull. Soc. Path. Exot., 1954, v. 47, p. 139.
Chambon L., Staub A. M. et Bourdet M. Ann. Inst. Pasteur, 1957, v. 93, p. 376.
Cook I. Med. J. Austral., 1962, v. 49, № 2, p. 627.
Cox C. D. et Arbogast J. L. Am. J. Clin. Path., 1945, v. 15, p. 567.
Cravitz L. a. Miller W. R. J. Infect. Dis., 1950, v. 86, p. 46.
Cros R. et Demarchi J. Ann. Inst. Pasteur, 1950, v. 79, p. 217.
Cruickshank J. C. Brit. Med. J., 1949, v. 2, p. 410.
Darby J. P. a. Mendez E. U. S. Armed Forces Med. J., 1960, v. 11, p. 1203.
Davie J. a. Wells C. W. Brit. Vet. J., 1952, v. 108, p. 161.
Dunlop S. J. C. Docum. med. Geogr. trop., 1952, v. 4, p. 296.
Garry M. W. a. Koch M. L. J. Lab. clin. Med., 1951, v. 38, p. 374.
Green R. a. Mankikar D. S. Brit. Med. J., 1949, v. 1, p. 308.
Harries E. J., Lewis A. A. G. a. Waring J. W. B. a. oth. Lancet, 1948, v. 1, p. 363.
Heckly R. a. Nigg C. J. Bact., 1958, v. 76, p. 427.
Ives J. C. J. a. Thompson T. J. Glasgow Med. J., 1953, v. 34, p. 61.
Knapp H. H. Indian med. Gaz., 1915, v. 1, p. 287.
de Lajudie P. et Brygoo E. R. Ann. Inst. Pasteur, 1953, v. 85, p. 99.
de Lajudie P., Fournier J. et Chambon L. Ann. Biol. Clin., 1953, ann. 11, № 10—12, p. 616.
de Lajudie P., Fournier J. et Chambon L. Ann. Inst. Pasteur, 1953, v. 85, p. 112.
Lasky M. A. a. Pincus M. H. J. Am. Med. Ass., 1953, v. 151, p. 1403.
Leclerc H. et Sureau P. Bull. Soc. Path. Exot., 1956, v. 49, p. 874—882.
Levine H. B., Dowling J. H., Evenson M. a. Lien G. J. Bact., 1954, v. 67, p. 350.
Liu P. V. J. Bact., 1957, v. 74, p. 718.
Marque E. a. Raynal J. Bull. Soc. méd. chir. de l'Indochine, 1935, v. 13, p. 1259.
Mayer J. H. J. Bone Joint surg., 1945, v. 27, p. 479.
Miller W. R., Pannell L. a. Ingalls M. S. Am. J. Hyg., 1948, v. 47, p. 205.
Miller W. R., Pannell L. a. oth. J. Bact., 1948, v. 55, p. 115.
Miller W. R., Pannell L. a. oth. J. Bact., 1948, v. 55, p. 127.
Le Moine a. Nguyen-Duc-Khoi. Bull. Soc. Med. Chir. Indochine, 1937, v. 15, p. 662.
Nguyen-Ba-Luong. Bull. Soc. Path. Exot., 1956, v. 49, p. 25.
Nguyen-Van-Ai, Nguyen-Eoai-Duc et Nguyen-Ba-Khoi. Bull. Soc. Path. Exot., 1957, v. 50, p. 11.
Nigg C. J. Immunol., 1963, v. 91, p. 18.
Nigg C., Heckly R. J. a. Colling M. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1955, v. 89, p. 17.
Oderr C. P. a. Shaw J. F. J. Roentgenol., 1956, v. 76, p. 94.
Prevatt A. L. a. Hunt J. S. Am. J. Med., 1957, v. 23, p. 810.

Rimington R. A. Med. J. Australia, 1962, v. 1, p. 50.
Rubin H. L., Alexander A. D. a. Yager B. H. Milit. Med., 1963, v. 128, p. 538.
Stanton A. T. a. Fletcher W., Lancet, 1925, v. 1, p. 10.
Stanton A. T. a. Fletcher W. Studies from the Institute for medical research federated Mlay States. London, 1932, Bull. № 21.
Summerville W. A. Vet. Bull., 1961, v. 31, p. 616.
Stumöller P., Kraneveld F. C. a. Van der Schaaf A. J. Am. Vet. Med. Ass., 1957, v. 130, p. 415.
Thonn S., Lebon E., Saphon, Trian R. Rev. d'élev. méd. vét. pays trop., 1960, v. 13, № 2—3, p. 175.
Vaucel M., Bull. Soc. Path. Exot., 1937, v. 30, p. 10.
Vielle E., Pons R. et Advier M. Bull. Soc. Méd. Chir. Indochine, 1926, p. 262.
Wallenstein L. a. Snyder J. Ann. Int. Med., 1952, v. 36, p. 1526.
Whitmore A. a. Krishnaswami C. S. Indian med. Gaz., 1912, v. 47, № 7, p. 262
Whitmore A. a. Krishnaswami C. S. Brit. Med. J., 1912, v. 2, p. 1306.
Ziskind J., Pizzolato P. a. Buff E. E. Am. J Clin. Path., 1954, v. 24, p. 1241

ГЛАВА XI

ЭРИЗИПЕЛОИД

Н. Г. Олсуфьев

Эризипелоид относится к группе зооноз, характеризующихся одновременно природной очаговостью и синантропизмом. Источниками инфекции являются различные дикие и домашние животные. Эризипелоид у человека обычно протекает как кожное или кожно-суставное заболевание и сравнительно редко — по типу ангины или септицемии. В ветеринарной практике болезнь обычно называют рожей свиней.

Возбудителя болезни открыли в 1882 г. почти одновременно Pasteur и Tuillé (1883) и Löffler (1886) при изучении рожи свиней, но видовое название Bacillus rhusiopathiae suis было присвоено микробу Kitt лишь 11 лет спустя (1893). Rosenbach в 1884 г. обнаружил этот же микроорганизм у людей при кожном заболевании, которому он дал наименование «эризипелоид»; этот же автор позднее предложил для возбудителя болезни родовое название Erysipelothrix. Учитывая вышеизложенное, а также согласно правилам номенклатуры, в настоящее время принято называть болезнь эризипелоидом независимо от поражаемого ею объекта, а самого возбудителя именовать Erysipelothrix rhusiopathiae Kitt.

В последнем издании определителя бактерий Bergey (1957) произведена замена видового названия rhusiopathiae на более старое insidiosa, предложенное Trevisan в 1885 г. В данном случае восстановление приоритета нецелесообразно, поскольку названием rhusiopathiae пользуются в литературе уже свыше 70 лет и его замена может привести к ряду недоразумений.

Этиология. Возбудителя эризипелоида Erysipelothrix rhusiopathiae Kitt относят к семейству Corynebacteriaceae; род Erysipelothrix ставят рядом с родом Listeria (Bergey, 1957).

Эризипелотриксы представляют собой тонкую небольшую (0,1—0,3 × × 0,8—1,5 μ) полиморфную палочку, окрашивающуюся по Граму положительно. Бактерии не образуют спор, не имеют капсулы, неподвижны, легко культивируются на обычных слабо щелочных питательных средах, но рост получается скудный, в виде едва заметных колоний. Добавление к средам глюкозы, сыворотки и других веществ может несколько усилить рост культуры. На желатине при посеве уколом через несколько суток появляется характерный рост в виде очень тонких нитей, идущих перпендикулярно от укола и напоминающих ершик для мытья посуды. Желатину разжижают лишь очень немногие штаммы и только в зоне роста.

Эризипелотриксы ферментируют до кислоты лактозу и глюкозу, а некоторые штаммы — сахарозу (var. murisepticum), но не изменяют мальтозу,

маннит, рамнозу, глицерин, эскулин, салицин и другие вещества. Индол не образуют, сероводород продуцируют лишь отдельные штаммы.

При длительном культивировании на искусственных питательных средах эризипелотриксы аттенуируются и превращаются в авирулентную R-форму.

Известно два варианта или разновидности возбудителя эризипелоида: свиной (var. suis) и мышиный (var. murisepticum). Первый вариант патогенен для голубей и не ферментирует сахарозу, второй вариант не патогенен для голубей и разлагает, как правило, сахарозу (Н. Г. Олсуфьев и Е. М. Цветкова, 1950). Оба варианта различаются по антигенным свойствам, но встречаются и промежуточные штаммы. По морфологическим, тинкториальным и культуральным свойствам, а также по патогенности для белых мышей оба варианта одинаковы. Свиной вариант обычно встречается при эризипелоиде домашних животных, но выделяется также от человека и городских грызунов и в меньшей мере — от грызунов сельской местности. Мышиный вариант преобладает при эризипелоиде грызунов и насекомоядных в природных очагах и изредка обнаруживается у городских грызунов. У больных эризипелоидом людей этот вариант обнаруживали в случаях заражения от грызунов (Т. Г. Линник, 1954).

Эризипелотриксы устойчивы во внешней среде. Особенно выражена их резистентность против гниения. В гнющих органах животных возбудитель эризипелоида может сохраняться месяцами, а в зарытых в землю трупах — до 280 дней. Подобно листериям, эризипелотриксы в мясе не только долго сохраняются, но и размножаются, даже при низких температурах (4—6°). Соление и копчение мяса не убивает бактерий до 4 месяцев. В бульонных культурах, запаянных в пипетки, эризипелотриксы могут оставаться жизнеспособными до 35 лет (Г. Д. Глуховцев, 1947). При высушивании эризипелотриксы погибают через 21 день, а при воздействии прямых солнечных лучей — через 12 дней. Нагревание до 70° убивает эризипелотриксов в течение 5 минут, до 58° — в течение 15 минут. К низким температурам, включая минусовые, бактерии весьма устойчивы и зимой месяцами сохраняются в продуктах. К дезинфицирующим веществам палочка эризипелоида не стойка. Она обезвреживается обычными растворами лизола, креолина, сулемы и т. д.

Эризипелотриксы патогенны для значительного числа видов млекопитающих, в том числе копытных, грызунов, зайцев, насекомоядных, хищных, сумчатых и т. д., а также для многих видов птиц и некоторых холоднокровных. Большинство представителей этих групп животных умеренно или слабо чувствительны к эризипелоиду. Однако чувствительность может резко возрасти под влиянием каких-либо ослабляющих организм факторов, в таком случае исход болезни бывает смертельным. Из лабораторных животных эризипелотриксы патогенны для белых мышей и голубей (свиной вариант) и отчасти для белых крыс.

Иммунология. Варианты suis и murisepticum серологически отличаются между собой, кроме того, вариант suis подразделяется на два серотипа — А и В. Каждый из них имеет общий для обоих типов антиген и, кроме того, типоспецифический антиген. Штаммы типов А и В отличаются также по гемагглютинирующей способности в отношении куриных эритроцитов, которая более резко выражена у штаммов типа В. Вакцины против свиной рожи, изготовленные из штаммов типа В, обладают иммуногенными свойствами, тогда как штаммы типа А неиммуногенны (Г. Д. Глуховцев, 1957).

У переболевших эризипелоидом людей и животных в сыворотке крови могут быть обнаружены антитела, выявляемые реакцией агглютинации. По

ходу инфекционного процесса происходит также аллергизация организма, выявляемая внутрикожным введением соответствующего антигена. Перенесенное заболевание не оставляет прочного иммунитета. Известны случаи повторного эризипелоида при реинфекции через год (или ранее) после первого заболевания.

Сыворотки животных, иммунизированных соответствующим антигеном, обладают хорошо выраженными защитными свойствами и используются в ветеринарной практике.

Иммунитет у восприимчивого к эризипелоиду организма может быть достигнут введением не только вирулентных бактерий, но и ослабленных в своей вирулентности культур (вакцин), а также убитых культур. Иммунизация применяется только в ветеринарной практике.

Патогенез и патологическая анатомия. Проникновение возбудителя эризипелоида в организм человека чаще всего происходит через кожу при нарушении ее целостности (через уколы, порезы и т. д.), значительно реже через слизистые зева или желудочно-кишечного тракта.

Кожные изменения при эризипелоиде характеризуются серозным воспалением, охватывающим сосочковый и ретикулярный слои кожи и частично подкожную клетчатку. Инфильтраты почти исключительно расположены по ходу мелких кровеносных сосудов и капилляров, окружая их в виде муфт, и состоят из скопления клеток лимфоидного типа с примесью единичных полинуклеаров. На биопсии в поздние сроки встречаются гистиоциты и фибробласты. Воспалительная реакция сопровождается нарушением тонуса кровеносных сосудов и повышением проницаемости капилляров при выраженных изменениях в аксонах нервных волокон (Г. Д. Вилявин, 1955). Воспалительно-инфильтративный процесс может распространиться на сумочно-связочный аппарат межфаланговых суставов. Гнойные изменения при эризипелоиде отсутствуют.

При недостаточной сопротивляемости организма (что может зависеть от ослабляющих факторов) или при большой дозе заражения возбудитель из первичного очага может лимфогенным или гематогенным путем проникнуть во внутренние органы и вызвать сепсис с многочисленными метастазами: описывались случаи эндокардитов, бронхопневмоний, менингоэнцефалитов и т. д. В смертельных случаях на вскрытии обнаруживают геморрагические поражения и дегенеративные изменения в сердечной мышце, эндокарде, печени и селезенке.

Биологическое моделирование эризипелоида осуществимо на белых мышах и отчасти белых крысах (менее чувствительны к инфекции) при подкожном и других способах заражения. В ветеринарной практике для опытов часто используют подсвинков. Изучение экспериментальной терапии удобно проводить на белых мышах.

Течение, симптомы, осложнения и прогноз. Инкубационный период при эризипелоиде обычно составляет 2—3 дня, но может затянуться до 5—7 дней или сократиться до 1 дня.

Различают (Г. Д. Вилявин, 1955) следующие клинические формы эризипелоида: кожную, кожно-суставную (с подразделениями на острый эризипелоидный артрит и хронический рецидивирующий эризипелоидный артрит) и генерализованную (септическую). Недавно выявлена еще ангинозная форма эризипелоида (М. Б. Каплинский с соавторами, 1964). Наиболее часто встречаются кожная и кожно-суставная формы.

При кожной форме эризипелоида воспалительный процесс проявляется в виде кожной эритемы, возникающей на одной из верхних конечностей (обычно на кисти рук), реже на других частях тела. Обычно появлению эри-

темы предшествует укол костью, порез и т. д. Близлежащие лимфатические узлы могут увеличиться и стать болезненными. Эризипелоидная эритема имеет вид красной или багровокрасной отечной бляшки, резко отграниченной от здоровой кожи (рис. 93, см. на цветной вклейке между стр. 288—289). Эритема с первых же часов эксцентрично растет, продвигаясь больше в проксимальном направлении. В среднем за сутки она увеличивается на 1 см, а в отдельных случаях —до 2—3 см. Рост эризипелоидной бляшки завершается в течение 3—5 дней, при этом центр ее становится менее ярким, приобретая синюшный оттенок (Г. Д. Вилявин, 1955). При распространении отечности на сустав (или суставы) отмечается болезненность последнего (дергающие боли). Температура тела в ряде случаев может быть повышенной в пределах субфебрильной, особенно в первые дни болезни; иногда больные жалуются на общую разбитость. Продолжительность болезни (без лечения) 10—20 дней, но описаны случаи с затяжным течением — до 2—4 месяцев и больше. Прогноз при кожной форме благоприятный.

Генерализованная (септическая) форма, встречаясь редко, сопровождается высокой температурой, крупнопятнистыми высыпаниями на теле, поражением сердца (эндокардит, миокардит), артритами и т. д. Прогноз (без лечения) неблагоприятный.

Больные эризипелоидом люди не являются источником заражения для окружающих, но трупы погибших от эризипелоидного сепсиса могут представлять известную опасность.

Диагноз. Клинический диагноз кожной или кожно-суставной формы эризипелоида обычно не представляет затруднений, если врач знаком с его симптоматологией и эпидемиологией. Важное значение имеет учет связи заболевания с микротравмой при обработке мяса или рыбы, особенно в производственных условиях. При дифференциальной диагностике необходимо иметь в виду стрептококковую рожу, полиморфную экссудативную эритему, начальную стадию хронической блуждающей эритемы, а в случаях поражения ногтевых фаланг — паронихию и подкожный панариций (Г. Д. Вилявин, 1955).

Основу лабораторной диагностики эризипелоида у людей и животных, а также обнаружения возбудителя в объектах внешней среды составляют бактериологические методы исследования, в особенности посев и биологическая проба, тогда как серологические методы имеют второстепенное значение.

При обследовании больных людей посевы (в бульон) производят материалом, добытым из кожной эритемы. Г. Д. Вилявин (1955) рекомендует для посева использовать биопсированный кусочек патологически измененной кожи. При генерализованной форме эризипелоида посев производят из крови больного, а в случае секции — из печени, селезенки, измененных лимфатических узлов, крови и т. д. В этом случае прибегают также к биологической пробе, вводя исследуемый материал подкожно белым мышам. Для повышения чувствительности мышей к эризипелоиду, их предварительно обрабатывают кортизоном (4—5 мг внутримышечно за 4 часа до введения исследуемого материала). Мыши обычно погибают на 3—5-й день после заражения и из их органов посев удается без труда.

Для посевов вполне применимы обычные питательные среды, например слабо щелочной мясо-пептонный агар или бульон. На агаре рост эризипелотриксов в виде очень мелких колоний обычно обнаруживается уже через 18—24 часа инкубирования при 37°.

При исследовании на эризипелоид грызунов и других диких животных, а также домашних животных, прибегают в основном к посевам и биологиче-

ской пробе. Исследуют печень, селезенку, измененные лимфатические узлы и т. д., а также глоточные мазки (Т. Н. Пономарева с соавторами, 1962). У павших от эризипелоида диких грызунов палочки могут быть обнаружены бактериоскопией в мазках из печени и селезенки, у свиней — из селезенки и почек; в крови их немного. Мазки окрашивают по Граму и параллельно по Романовскому. Данные бактериоскопии должны быть подтверждены выделением культуры возбудителя. Кровососущих членистоногих, а также объекты внешней среды (воду, почву, смывы с фуража и т. д.) исследуют биологической пробой.

Заключение о принадлежности выделенной культуры к эризипелотриксам основывается на выявлении всех наиболее важных признаков, характеризующих данный микробный вид, в том числе на окраске по Граму, неподвижности клеток (при проверке посевом путем укола в полужидкий 0,3% мясо-пептонный агар), характере роста на питательных средах, в том числе в желатине по уколу, отсутствии ферментации мальтозы, маннита и салицина, агглютинабильности специфической сывороткой и т. д. (Н. Г. Олсуфьев, 1963). Для установления принадлежности культуры к вариантам suis или murisepticum прибегают к реакции агглютинации с соответствующими антисыворотками, а также заражают голубей (внутримышечно 0,5—1 мл суточной бульонной культуры). При дифференциальной диагностике эризипелотриксов прежде всего надо иметь в виду листерий, с которыми они близки. Необходимо также учитывать возможность смешения эризипелотриксов с коринебактериями.

Лечение. Эффективными лечебными препаратами при эризипелоиде являются пенициллин, биомицин и другие антибиотики. Во избежание возвратов болезни рекомендуют продолжать лечение пенициллином вплоть до появления шелушения эритемы. Суточная доза пенициллина 50 000—100 000 ЕД, на курс лечения от 0,5 до 1 млн. ЕД (Г. Д. Вилявин, 1955). По Г. Д. Вилявину (1955), весьма эффективна футлярная пенициллин-новокаиновая блокада в сочетании с масляно-бальзамической повязкой (по А. В. Вишневскому).

Эпидемиология. Заражение человека эризипелоидом обычно происходит при разделке мяса или рыбы, инфицированных возбудителем. Заражение может также произойти при употреблении в пищу недостаточно термически обработанного мяса больных животных. Зараженным может оказаться не только мясо вынужденно забитых домашних животных, больных эризипелоидом, но и мясные туши, к которым в процессе транспортировки или хранения их на складе имели доступ инфицированные грызуны (Г. Д. Вилявин, 1955). Обсемененность мяса бактериями может возрасти в процессе его хранения за счет размножения в нем палочки эризипелоида.

У людей болезнь обычно носит профессиональный характер и наблюдается у мясников, работников колбасного производства, рыбной промышленности, охотников, рыбаков, поваров, ветеринарных работников и т. д., но часто встречается также и у домашних хозяек. За рубежом неоднократно отмечались случаи заражения эризипелоидом лиц, занимавшихся промыслом и обработкой раков, крабов и устриц.

Описаны случаи заражения эризипелоидом при соприкосновении с грызунами — водяными крысами (Н. Г. Олсуфьев и Т. Н. Дунаева, 1951) и сурками (Т. Г. Линник, 1954). Заражение эризипелоидом может произойти через кровососущих членистоногих, например иксодовых клещей, через инфицированную воду и т. д. Заболевания могут носить групповой характер (например, на мясокомбинатах или рыбных заводах) или быть спорадическими. Они встречаются как в городе, так и в сельской местности.

Источниками эризипелоидной инфекции являются различные дикие и домашние животные. Среди последних чаще всего поражаются свиньи, особенно молодняк. Болезнь протекает у них обычно по типу септицемии с летальным исходом, но могут наблюдаться подострые и хронические формы заболевания. Свиноводству эризипелоид наносит существенный урон, что вынуждает проводить против этого заболевания усиленные мероприятия (Я. А. Голота, 1962). Кроме свиней, эризипелоидом болеют овцы, крупный рогатый скот, лошади, собаки, северные олени, куры, индейки и утки.

Эризипелоиду свойственна природная очаговость (Н. Г. Олсуфьев, 1954). К настоящему времени в СССР спонтанная зараженность эризипелоидом доказана для 28 видов диких млекопитающих, в том числе 20 видов грызунов (водяная крыса, обыкновенная полевка, суслик, сурок и т. д.), 2 видов зайцеобразных (заяц-русак, даурская пищуха) и 6 видов насекомоядных (крот, землеройка и т. д.). Описаны значительные эпизоотии эризипелоида среди водяных крыс, кротов и т. д. (Н. Г. Олсуфьев и Т. Н. Дунаева, 1951). В условиях города обычными носителями палочки эризипелоида являются серые крысы и домовые мыши (Л. В. Родкевич с соавторами, 1955). Эризипелоид часто обнаруживается и в зоопарках у самых разнообразных видов млекопитающих и птиц (В. К. Карчевская, 1958). В зарубежной литературе имеются указания, что разные виды рыб и крабы могут быть естественно инфицированы палочкой эризипелоида.

Культуры возбудителя неоднократно выделяли из кровососущих членистоногих. В СССР спонтанная зараженность эризипелоидом отмечена у 5 видов иксодовых клещей, 13 видов блох, 2 видов вшей, а также у гамазовых и аргасовых клещей. В условиях эксперимента передача инфекции осуществлена через блох грызунов (В. Я. Головачева, 1958, 1959) и муху-жигалку (И. Е. Толстяк, 1954). Эризипелотриксов неоднократно обнаруживали во внешней среде — в почве, воде ручьев, соломе и т. д., где наблюдались больные эризипелоидом грызуны.

В основном инфекция встречается среди животных в теплое время года.

Профилактика. Так как наиболее частым источником заражения людей эризипелоидом являются домашние животные, в особенности свиньи, то оздоровление поголовья этих последних в первую очередь способствует предупреждению эризипелоида среди людей. Профилактику эризипелоида домашних животных осуществляют согласно имеющимся в ветеринарии инструкциям. Сюда входят изоляция и лечение больных (или выбраковка их) и вакцинация здоровых животных, дезинфекция помещений и т. д. Особое внимание должно уделяться систематическому истреблению грызунов (крысы, мыши и т. д.), в помещениях для домашних животных и на окружающих территориях. Кроме того, необходимо уничтожать грызунов, насекомоядных и клещей на пастбищах.

С целью профилактики эризипелоида у людей должны проводиться и другие мероприятия, как-то: 1) тщательный ветеринарный осмотр убойных животных и санитарная экспертиза мяса, мясопродуктов и рыбы; 2) обезвреживание и быстрая утилизация мяса, рыбы и отходов животного сырья, инфицированных палочкой эризипелоида; 3) систематическая борьба с грызунами в местах хранения мяса и рыбы (холодильники, склады) или на мясообрабатывающих предприятиях и окружающей их территории; 4) максимальная механизация производственных процессов при обработке мяса и рыбы, особенно тех, которые вызывают наибольшее количество мелких травм, влекущих за собой заражение эризипелоидом; 5) тщательное соблюдение мер личной профилактики как при соприкосновении с домашними или дикими животными, так и при обработке мяса и рыбы; 6) санитарная охрана

водоемов (реки, озера и т. д.) и морских берегов с целью недопущения загрязнения их животными отбросами, а также содержание в образцовом порядке источников водоснабжения.

Географическое распространение и статистика заболеваний. Эризипелоид практически распространен повсеместно как в СССР, так и за рубежом, встречаясь и в городах и в сельской местности.

Эризипелоид людей не включен в число болезней, подлежащих обязательной регистрации, поэтому статистика заболеваний далеко не полная.

В. К. Стефанский и А. А. Гринфельд наблюдали в 1929 г. в Одессе вспышку эризипелоида, насчитывающую около 200 случаев. Люди заразились при разделке инфицированной рыбы (судак). На Астраханском рыбоконсервном комбинате учтен за 6 лет (1936—1941) 141 случай заболеваний эризипелоидом, возникший при обработке рыбы, а на одном из мясокомбинатов за 3 года (1940 и 1946—1947) выявлено 645 заболеваний, связанных с обработкой мяса (Г. Д. Вилявин, 1949). Среди рабочих 13 мясокомбинатов УССР за 3 года (1956—1958) зарегистрировано 2970 больных эризипелоидом, на некоторых комбинатах за это время болел эризипелоидом каждый пятый или восьмой человек (Я. А. Голота, 1962). В Туле в 1957—1959 гг. эризипелоид регистрировался (по неполным данным) в количестве около 150 случаев в год (4,4 на 10 000 населения) среди рабочих мясокомбината, домашних хозяек и других групп населения (Ю. А. Мясников и А. В. Набокова, 1962).

У рыбаков и рабочих рыбной промышленности Северного бассейна, занятых обработкой рыбы, преимущественно морского окуня, эризипелоид составлял почти 10% от общего числа воспалительных заболеваний кисти и пальцев при профессиональных микротравмах (Г. А. Орлов и Н. П. Бычихин, 1964).

За рубежом эризипелоид регистрируется довольно часто, особенно в Германии и США. В работах Pavlovski (1932), по материалам хирургической клиники Бира в Берлине, за 25 лет описано 1113 случаев этого заболевания. По данным отдельных хирургических клиник Германии, число больных эризипелоидом составляло 0,2—0,3% от общего числа обратившихся за хирургической помощью. Klauder с соавторами (1926) в США наблюдали 1000 случаев эризипелоида за 10-летний период у рыбаков Атлантического побережья (цит. по Г. Д. Вилявину, 1955).

ЛИТЕРАТУРА

Вилявин Г. Д. Рефераты научно-исследовательских работ АМН СССР. Клинические науки. М., 1949, вып. 6, стр. 46.

Вилявин Г. Д. Эризипелоид. М., 1955.

Глуховцев Г. Д. В кн.: Научный отчет контрольного ин-та ветеринарных препаратов. М., 1947, стр. 122.

Глуховцев Г. Д. В кн.: Биопрепараты, вирусы, микробы. М., 1957, стр. 230.

Головачева В. Я. Известия Иркутского противочумного ин-та Сибири и Дальнего Востока, 1958, т. 17, стр. 153.

Головачева В. Я. Известия Иркутского противочумного ин-та Сибири и Дальнего Востока, 1959, т. 21, стр. 212.

Голота Я. А. Рожа свиней и меры борьбы с ней на Украине. Киев, 1962.

Каплинский М. Б., Свердлов А. К., Шлыгина К. Н. Ж. микробиол., 1964, № 12, стр. 119.

Карчевская В. К. Московский зоопарк, сборник статей, М., 1958, вып. 2, стр. 98.

Линник Т. Г. Известия Иркутского науч.-исслед. противочумного ин-та Сибири и Дальнего Востока, 1954, т. 12, стр. 106.

Мясников Ю. А. и Набокова А. В. Ж. микробиол., 1962, № 11, стр. 31.

Олсуфьев Н. Г. В кн.: Природная очаговость заразных болезней в Казахстане. Алма-Ата. Вып. 2, 1954, стр. 113.

Олсуфьев Н. Г. В кн.: Лабораторная диагностика особо опасных и малоизвестных бактериальных инфекций. Ростов-на-Дону, 1963, стр. 337.
Олсуфьев Н. Г. и Дунаева Т. Н. В кн.: Вопросы краевой, общей и экспериментальной паразитологии и медицинской зоологии. М., 1951, т. 7, стр. 244.
Олсуфьев Н. Г. и Цветкова Е. М. Ж. микробиол., 1950, № 1, стр. 22.
Орлов Г. А. и Бычихин Н. П. Профессиональные повреждения и заболевания *рук у рыбаков и рабочих рыбной промышленности*. М. 1964.
Пономарева Т. Н., Ющенко Г. В., Родкевич Л. В. и др. Ж. микробиол., 1962, № 9, стр. 116.
Родкевич Л. В., Терещенко М. П. и Мелехина А. Ф. В кн.: Природная очаговость болезней человека и краевая эпидемиология. Л., 1955, стр. 176.
Стефанский В. К. и Гринфельд А. А. Микробиол. ж., 1930, т. 10, № 2—3, стр. 331.
Тимофеева Л. А., Жовтый И. Ф., Некипелов Н. В. и др. Известия Иркутского противочумного ин-та Сибири и Дальнего Востока, 1959, т. 20, стр. 3.
Толстяк И. Е. Научные труды Украинского ин-та экспериментальной ветеринарии. Киев, 1954, т. 21, стр. 128.
Bergey D. Bergey's manual of determinative bacteriology. Baltimore. 1957.

ГЛАВА XII

ЛИСТЕРИОЗ

Н. Г. Олсуфьев

Листериоз представляет собой зоонозное заболевание с полиморфной клинической картиной (преобладают ангинозно-септические и нервные формы, а также септико-гранулематоз новорожденных). Заболевание характеризуется как природной очаговостью, так и синантропизмом. Источниками инфекции являются главным образом дикие грызуны, а также различные виды домашних животных. Возбудитель болезни — грамположительная бактерия Listeria monocytogenes, изолированная в 1924 г. в Англии Murray, Webb и Swann (1926). Pirie (1927) выделил этот микроорганизм в род Listerella (в честь Листера), и отсюда возникло название болезни «листереллез». Позднее выяснилось, что родовое наименование Listerella уже закреплено в литературе за другими организмами, вследствие чего Пири в 1940 г. предложил изменить его на Listeria. В соответствии с этим болезнь стали именовать листериоз, что в настоящее время и является общепризнанным (Seeliger, 1955, 1958).

Этиология. Возбудителя листериоза Listeria monocytogenes по современной классификации относят к семейству Corynebacteriaceae (Bergey, 1957). Листерии хорошо отличаются от других патогенных микроорганизмов, но весьма сходны с возбудителем эризипелоида Erysipelothrix rhusiopathiae.

Листерии представляют собой небольшие палочки длиной 0,5—2 μ и толщиной 0,3—0,5 μ (рис. 94). Бактерии окрашиваются по Граму положительно, не образуют спор и капсулы, подвижны, имея 1—4 жгутика, прикрепленных к боковой или концевой части клетки. Листерии хорошо культивируются на обычных слабо щелочных мясо-пептонных средах, но рост получается не обильный. Они не разжижают желатину, не образуют индол и сероводород, не свертывают молоко, ферментируют до кислоты (без газообразования) глюкозу, мальтозу, рамнозу, левулезу, эскулин и салицин, замедленно — лактозу, глицерин и сахарозу (не все штаммы) и не ферментируют маннит, дульцит, арабинозу, инулин, раффинозу и сорбит.

При культивировании на искусственных питательных средах происходит аттенуация листерий и превращение их из вирулентной S- в авирулентную R-форму.

Штаммы листерий, выделяемые от больных людей, а также от домашних и диких животных, кровососущих членистоногих и объектов внешней среды (вода, солома), обладают сходными биологическими свойствами (Seeliger, 1955, 1958, 1961; А. Л. Корнилова, 1956; К. Н. Шлыгина, 1959; Н. С. Огне-

ва, 1961). Отмечаются лишь небольшие различия в способности или скорости ферментации некоторых углеводов (например, лактозы или сахарозы), а также в антигенных свойствах (см. ниже). Изредка от грызунов выделяются штаммы пониженной вирулентности для белых мышей (Н. С. Огнева, 1961, 1963); последнее связано с принадлежностью этих штаммов к определенным серотипам (3 и 4а).

Данные в монографиях П. П. Сахарова и Е. И. Гудковой (1950, 1959) о широком диапазоне изменчивости основных биологических свойств листерий в момент выделения их из тех или иных источников оказались ошибочными: эти авторы в ряде случаев принимали за листерии совершенно посторонних бактерий, в том числе Erysipelothrix (Н. Г. Олсуфьев и Е. М. Цветкова, 1950; К. Н. Шлыгина, 1959). Это обстоятельство создает затруднения в использовании сообщаемых в монографиях П. П. Сахарова и Е. И. Гудковой данных по эпидемиологии, клинике и т. д., основанных на неправильном определении выделенных бактериальных культур.

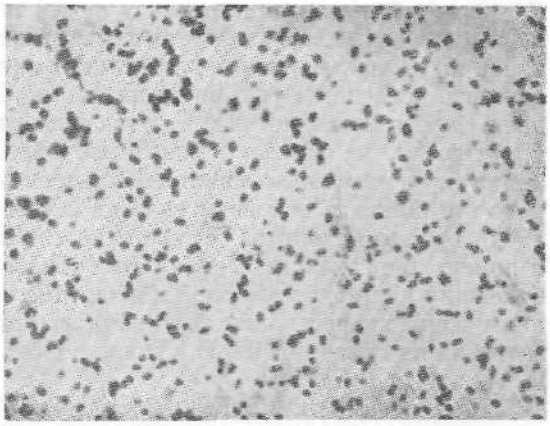


Рис. 94. Листерии из культуры на агаре (препарат К. Н. Шлыгиной).

У листерий известно явление бактериофагии, причем бактериофаги по-разному лизируют штаммы, относящиеся к разным серотипам (Seeliger, 1958).

Листерии довольно устойчивы во внешней среде. В почве и воде они могут сохраняться при умеренных или низких температурах месяцами и даже годами, а при наличии благоприятных условий — и размножаться в этих субстратах (Л. А. Поманская, 1962, 1963). На зерне листерии могут сохраняться при низкой температуре до 3 лет (Л. А. Поманская, 1961). Бактерии интенсивно размножаются в молоке и мясе, причем размножение может происходить и при низких температурах (4—6°) хранения этих продуктов. Отмеченные биологические особенности листерий имеют немаловажное эпизоотологическое и эпидемиологическое значение. Листерии выдерживают прогревание при 58°, они погибают при 70° лишь через 20—30 минут и более и при 100° — через 3—5 минут. В зимнее время листерии могут длительно сохраняться в замороженных трупах грызунов, в соломе и других объектах.

Дезинфицирующие вещества в обычных концентрациях действуют губительно на листерий.

Микроб патогенен для многих видов млекопитающих, в том числе грызунов, зайцев, насекомоядных, хищных и копытных, а также для птиц. Но большинство видов животных проявляет к листериозу умеренную чувствительность, хотя для отдельных особей инфекция может оказаться смертельной.

Из лабораторных животных листерии патогенны для белых мышей, кроликов и отчасти морских свинок.

Иммунология. У листерий доказано наличие жгутиковых Н- и соматических О-антигенов. Известны 4 основных серологических типа листерий

(1, 2, 3 и 4), отличающихся набором соматических и жгутиковых антигенов. В пределах 1-го и 4-го серотипов описано несколько вариантов (a, b и т. д.). Наиболее распространены серотипы 1 и 4b. В США, а за последнее время и в странах Западной Европы среди культур, выделяемых от человека и животных, преобладает серотип 4b. В СССР обнаружены все 4 серотипа (а также некоторые их варианты); на 1-й серотип суммарно приходится 89% выделенных культур, на серотип 4b— 5% и на остальные серотипы — 6% (Н. С. Огнева, 1963; К. Н. Шлыгина, 1963; Л. А. Буренкова, 1962).

По антигенной структуре серотипы 1 и 4b наиболее различаются между собой, и имеются данные, что в опытах на животных они создают недостаточный перекрестный иммунитет (Н. С. Огнева).

У переболевших листериозом людей или животных в сыворотке крови обычно обнаруживают антитела к листериям, выявляемые в реакции агглютинации, гемагглютинации или реакции связывания комплемента, что может служить косвенным указанием на формирование иммунитета к этой инфекции. Сыворотки животных, содержащие даже большое количество антител к листериям, не обладают защитным действием против листериоза при введении их неиммунным животным. Защищенность против листериоза иммунного организма в основном связана с клеточным иммунитетом (Mackaness, 1962), однако фагоцитоз осуществляется макрофагами наиболее эффективно в присутствии иммунной сыворотки (Osebold и Njoku-Obi, 1963). У переболевших листериозом людей и животных в ряде случаев обнаруживают аллергическую перестройку организма, выявляемую внутрикожным введением антигена из листерий (В. В. Сливко, 1954; К. Н. Шлыгина, 1962; Reichertz и Seeliger, 1962).

Напряженность и длительность иммунитета у людей после переболевания листериозом не изучены. При локальных (скрытых) формах листериоза иммунитет, видимо, может не развиться в должной мере, что и объясняет высокую восприимчивость и чувствительность к болезни детей, рождаемых скрыто инфицированными матерями. По данным В. В. Сливко (1954), у сельскохозяйственных животных иммунитет после переболевания листериозом может сохраняться несколько лет, а в отдельных случаях — всю жизнь.

Иммунитет у восприимчивого к листериозу организма может быть достигнут введением не только вирулентных листерий, но и ослабленных в своей вирулентности культур, которые некоторые авторы расценивают как вакцины для иммунизации животных (М. К. Ганиев и А. А. Аннагиев, 1960; Potel, 1963). Отдельные авторы считают, что иммунитет против листериоза также может быть получен в результате применения инактивированных культур листерий (В. В. Сливко, 1954; Eveleth с соавторами, 1953; Eveleth, 1963), однако другие авторы этого не подтверждают (Graham с соавторами, 1940; Asahi, 1963, и др.).

Патогенез и патологическая анатомия. Восприимчивость и инфекционная чувствительность человека к листериозу значительно колеблются в зависимости от возраста, индивидуальных особенностей организма и т. д. Возбудитель проникает в человеческий организм, по-видимому, чаще всего через слизистые зева, особенно миндалины или через пищеварительный тракт, реже через дыхательные пути, конъюнктиву глаза, кожные покровы и т. д. Из ткани на месте внедрения («ворота инфекции») возбудитель может проникнуть по лимфатическим путям и гематогенно во внутренние органы, оседая и размножаясь в печени, селезенке и других органах. По пути продвижения возбудителя по лимфатической системе отмечается увеличение лимфатических узлов, но обычно без их нагноения. В ряде случаев листерии проникают в головной мозг, а у беременных женщин — в развивающийся плод

(через плаценту). При тяжелом течении болезни происходит интенсивное метастазирование очагов инфекции во внутренние органы и развивается листериозный сепсис с летальным исходом. Это особенно часто наблюдается у новорожденных, инфицирование которых произошло в утробе матери или в момент рождения. Известны также выкидыши листериозной этиологии.

Проникнув в центральную нервную систему, возбудитель поражает мозговые оболочки и ткани мозга (особенно продолговатого мозга), что также может привести к смерти. Патогенные свойства листерий в основном связаны с эндотоксином; экзотоксин у листерий не обнаружен (Seeliger, 1958).

Характерным свойством листерий, послужившим основанием для их видового названия, является их способность вызывать в организме моноцитоз. Но последний обнаруживается при листериозе главным образом у кроликов и морских свинок, а также иногда у человека (при ангинозной форме), но не у копытных животных.

Биологическое моделирование листериоза легко осуществимо в эксперименте на белых мышах и кроликах (при подкожном и других способах заражения), отчасти на морских свинках, менее чувствительных к инфекции. Изучение экспериментальной терапии обычно проводят на белых мышах.

При листериозном сепсисе наиболее характерные изменения у людей и у животных обнаруживают в печени — она бывает увеличена, уплотнена и пронизана множественными серо-белыми или желтоватыми некротическими узелками величиной с укол иглы, булавочную головку или крупнее. Узелки могут также обнаруживаться в увеличенной селезенке, надпочечниках, легких и других органах. При нервной форме узелковые поражения обнаруживают в мозговой ткани, большей частью вдоль крупных сосудов, при менингите может наблюдаться скопление гноя в области мозговых оболочек.

Гистологически при листериозе обнаруживают гранулемы (листериомы) с первичным некрозом в центре, окруженным пролиферирующими ретикулоэндотелиальными элементами — гистиоцитами, эпителиоидными клетками и моноцитами. Некротизирующее действие на ткани, видимо, связано у листерий с содержащимися в них липидами [Webb (цит. по Seeliger, 1958)]. Вокруг центрального некроза обнаруживаются в различном количестве палочки листериоза, располагающиеся беспорядочно. Бактерии лучше всего видны при окраске по Граму или серебрением по Левадити (Seeliger, 1958).

Течение, симптомы, осложнения и прогноз. Клинические проявления листериоза весьма разнообразны: общими симптомами являются лихорадка, головная боль, слабость и т. д., но они не имеют каких-либо характерных особенностей в сравнении с другими инфекционными болезнями. Иногда отмечают увеличение печени и селезенки, мышечные боли, розеолезную сыпь на коже, умеренное увеличение отдельных лимфатических узлов наружной локализации и т. д. (А. Ф. Билибин, 1949).

Зеелигер (1961) различает следующие клинические формы листериоза: 1) септическую форму с ангиной и мононуклеозом; 2) глазно-железистую[1]; 3) шейно-железистую; 4) листериоз центральной нервной системы; 5) септико-гранулематозную и тифозно-пневмоническую форму; 6) септико-гранулематоз младенцев (листериоз новорожденных); 7) листериоз беременных; 8) кожную форму листериоза; 9) другие клинические формы (листериоз уретры мужчин и женщин и т. д.).

По длительности течения выделяют острую, подострую, хроническую и абортивную формы листериоза. Хроническая форма может тянуться несколько месяцев.

[1] Seeliger имеет в виду лимфатические узлы.

Наиболее часто встречаются ангинозная и нервная формы, а также листериоз новорожденных (или плода).

Ангинозная форма может проявляться в виде легких, быстро завершающихся выздоровлением, катаральных и фолликулярных ангин без мононуклеарных сдвигов, в виде ангин с язвенно-пленчатым поражением миндалин с моноцитарной или мононуклеарной реакцией в крови и, наконец, в виде ангинозно-септического процесса, в ряде случаев осложняющегося менинго-энцефалитическими проявлениями. Ангины часто сопровождаются умеренным увеличением шейных и подчелюстных лимфатических узлов, обычно без нагноения последних. Ангинозная форма листериоза клинически и в некоторой мере гематологически сходна с инфекционным мононуклеозом — болезнью Филатова, которая представляет собой заболевание совершенно иной этиологии.

В качестве одного из осложнений ангинозно-септической формы может развиться подострый листериозный эндокардит (Seeliger, 1961). Ангинозно-септическая форма листериоза наблюдается преимущественно у взрослых и только иногда у детей.

Листериоз центральной нервной системы проявляется в виде гнойного менингита, менинго-энцефалита, энцефалита и иногда абсцесса мозга. Описаны случаи психоза листериозной этиологии (А. Н. Тимофеева с соавторами, 1953). Клинически листериозный менингит и менинго-энцефалит не могут быть дифференцированы от менинго-энцефалитов, обусловленных другими бактериями (Seeliger, 1961). Листериоз центральной нервной системы чаще всего встречается у младенцев в возрасте до 1 месяца или у пожилых людей старше 40 лет (Gray, 1963; Iessen и Boisen-Moeller, 1963). Болезнь в пожилом возрасте в ряде случаев проявляется как вторичная инфекция при неопластических или сердечно-сосудистых заболеваниях, диабете, туберкулезе и т. д. Отмечены случаи провокации листериоза как вторичной инфекции (менингит, сепсис) после терапии кортизоном и прогноз у таких больных особенно неблагоприятен (Gray, 1963). Эти факты служат указанием, что листерии могут находиться в организме человека как микробы-комменсалы, обусловливая «дремлющую» инфекцию, и вызывать острый процесс на фоне ослабления организма. Обнаружение листерий в кале у 2,7% внешне здоровых людей согласуется с этой точкой зрения (Iessen и Boisen-Moeller, 1963).

Листериоз плодов и новорожденных наиболее часто проявляется в виде септико-гранулематозного процесса с узелковым поражением печени и других внутренних органов ребенка, а также слизистой зева, гортани, пищевода и т. д. Описаны также формы с поражением головного мозга с явлениями гнойного менингита, а также гидроцефалии (Н. С. Огнева, 1963). Инфекция поражает плод, начиная с 4—5 месяцев беременности, но чаще плод инфицируется в последнюю треть беременности. В результате наблюдается аборт, гибель ребенка в утробе матери или в первые дни после рождения. В отдельных случаях листериоз у ребенка может проявиться спустя несколько месяцев после рождения.

Клинические признаки листериоза у новорожденных нехарактерны. Наблюдаются расстройства дыхания и кровообращения, цианоз, отказ от пищи, рвота, судороги, слизистый стул, иногда розеолезная или папулезная сыпь на теле и т. д. (Seeliger, 1961). В случаях выздоровления (в том числе после лечения) у детей в дальнейшем могут наблюдаться нервные расстройства или умственная отсталость.

У беременных женщин листериоз часто протекает скрытно, без каких-либо клинических проявлений, или за несколько дней или недель до аборта или родов наблюдается лихорадка с ознобом, головной болью, болью в спи-

не и т. д., в некоторых случаях отмечается ангина и т. д. (Alex и Potel, 1953). Известны случаи повторных абортов листериозной этиологии.

Глазная форма листериоза протекает по типу конъюнктивита Парино и имеет сходство с глазно-бубонной формой туляремии (Н. А. Плетнева и В. Н. Стиксова, 1950).

При нервной форме листериоза летальность составляет 50—75% (без лечения), а при сепсисе новорожденных — свыше 90%. Другие формы листериоза, если они не осложнены сепсисом или менинго-энцефалитом, обычно заканчиваются выздоровлением.

Больные листериозом люди, как правило, не являются источником заражения и уход за ними обычно безопасен для окружающих. Но абортированный плод или больной листериозным сепсисом новорожденный, а также околоплодные воды, плацента и лохии больной листериозом женщины представляют несомненную опасность ввиду обсеменения их листериями.

Диагноз. Многообразие форм листериоза человека и отсутствие патогномоничных симптомов выдвигают на первое место в диагностике болезни лабораторные методы исследования. Их же применяют и для выяснения источников инфекции. Основу лабораторной диагностики листериоза у людей, животных и в объектах внешней среды составляют бактериологические методы исследования, в особенности посев на искусственные питательные среды и биологическая проба на лабораторных животных, тогда как серологические методы имеют лишь вспомогательное значение.

Бактериоскопия может быть использована при исследовании органов погибших новорожденных или ликвора больных, а также органов павших животных. Мазки окрашивают по Граму. Положительная бактериоскопия имеет лишь ориентировочное значение и должна быть подтверждена выделением культуры. Применение люминесцентного метода может значительно повысить ценность бактериоскопии (Smith с соавторами, 1960; М. С. Ганнушкин с соавторами, 1961).

Для посева не загрязненного материала вполне применимы обычные питательные среды, например слабощелочной мясо-пептонный агар или бульон. Рост листерий обычно обнаруживается уже через 18—24 часа инкубирования при 37°.

При обследовании больных людей производят посевы материала, стерильно взятого из патологически измененных участков зева (при ангине), из крови, пунктата из увеличенного лимфатического узла, гнойного отделяемого глаза, а также ликвора (при менинго-энцефалите). В случаях секции надлежит также сделать посевы из стерильно взятых кусочков головного мозга, печени и селезенки. При листериозе новорожденных рекомендуют исследовать пупочную кровь, околоплодные воды и в особенности меконий, а также плаценту (Seeliger, 1958). У мертвого плода исследуют паренхиматозные органы и головной мозг.

Для предупреждения роста посторонних бактерий к среде добавляют 0,05% теллурита калия. Рекомендуют также сильно загрязненный материал сначала посеять в триптозно-фосфатный бульон с нитрофуразоном 1 : 40 000 (среда обогащения), а затем после подращивания пересеять на пластинки фенил-этанолового агара с 7% лошадиной сыворотки и нитрофуразоном 1 : 40 000 (Donker-Voet, 1963)

Распознавание колоний листерий в загрязненных посторонними бактериями посевах также может быть с успехом достигнуто выращиванием посевов на пластинчатом триптозном агаре и просмотре чашек под микроскопом при косом освещении: суточные колонии листерий имеют сине-зеленую окраску и хорошо отличимы от колоний других бактерий (Gray, 1957).

При исследовании павших грызунов, домашних животных или биопробных животных посевы делают из печени и селезенки и в особенности из головного мозга (у домашних животных — главным образом из продолговатого мозга).

Для биологической пробы лучше всего использовать белых мышей, обработанных кортизоном (4—5 мг внутримышечно за 4 часа до введения исследуемого материала). Для «кортизонных» мышей смертельной дозой могут быть единичные листерии, тогда как для нормальных мышей — сотни тысяч и миллионов листерий (Н. С. Огнева). Биологическим путем исследуют тот же патологический материал, что и посевом, а также кровососущих членистоногих, воду, смывы с различных субстратов и т. д. В положительных случаях «кортизонные» белые мыши погибают на 2—5-й день, реже на 7—8-й (Н. С. Огнева, 1964), тогда как гибель «нормальных» мышей затягивается до 25 суток. Так как листерии способны размножаться в мертвых тканях, рекомендуют часть исследуемого патологического материала (кусочки мозга, печени и т. д.) заключить в стерильные пробирки и поместить на 5—10 дней (и более) в ледник (4—6°), после чего подвергнуть повторному бактериологическому и биологическому исследованию (холодовый способ Грея). Заключение о принадлежности выделенной культуры к листериям должно основываться на выявлении всех основных признаков, характеризующих данный микробный вид (Н. Г. Олсуфьев, 1963). Несоблюдение этого правила неоднократно приводило отдельных исследователей к ошибкам в диагностике выделенных культур (К. Н. Шлыгина, 1959). При дифференциальной диагностике листерий необходимо иметь в виду ряд других грамположительных микроорганизмов, в частности коринебактерий, энтерококков, молочнокислых бактерий и возбудителя эризипелоида, проявляющих сходство с листериями и в отдельных случаях агглютинирующихся листериозной антисывороткой. Желательно, чтобы выделяемые культуры, идентифицированные как листерии, были направлены для подтверждения в компетентную лабораторию.

Для серологической диагностики листериоза применяют реакцию агглютинации (по типу реакции Видаля) и реакцию связывания комплемента с обязательным использованием антигенов из двух серотипов — 1 и 4b. По мнению многих авторов, ценность реакции агглютинации невелика ввиду ее недостаточной специфичности: у совершенно здоровых людей или животных реакция с листерийным антигеном может быть положительной 1 : 100—1 : 200 и выше за счет гетероантител, видимо, возникающих в организме под влиянием имеющих антигенную общность с листериями некоторых форм стафилококков, энтерококков и т. д.

Агглютинины у больного обнаруживаются не ранее 7—10 дней после проявления заболевания, причем для диагностики листериоза у людей следует учитывать агглютинационный титр 1 : 320 и выше или повышение титра по крайней мере на два разведения при повторном обследовании больного (Seeliger, 1958). Известны случаи, когда агглютинационные титры были низкими на протяжении всей болезни или отсутствовали вовсе.

Реакцию связывания комплемента (РСК) многие авторы считают специфичной при листериозе в отличие от реакции агглютинации. Диагностическим титром считают 1 : 10 и выше. После выздоровления РСК часто становится отрицательной или падает до низкого показателя. На успешность реакции влияет качество антигена. РСК необходимо ставить параллельно с реакцией агглютинации, и если в первом случае получен отрицательный результат, а во втором — положительный, то диагноз листериоза ставят под сомнение (К. Н. Шлыгина, 1962).

Делались попытки использовать для серологической диагностики листериоза реакцию непрямой гемагглютинации с применением антигена, полученного из листерий термоэкстракцией (А. А. Триполитова, 1960). Однако сенсибилизированные этим путем эритроциты реагировали также и с противостафилококковыми сыворотками (А. А. Триполитова и др., 1961).

За последнее время обнадеживающие результаты для диагностики листериоза у людей получены при применении кожной аллергической реакции. Больным (с положительными на листериоз серологическими реакциями) вводили 0,1 мл убитой нагреванием взвеси листерий в физиологическом растворе, концентрация взвеси была 500 млн. бактерий в 1 мл. У 4 больных из 7 на месте введения взвеси появились через несколько часов краснота и инфильтрат, у 9 здоровых людей реакции не было (Reichertz и Seeliger, 1962). Ранее эта реакция была применена у домашних животных (В. В. Сливко, 1954).

При листериозе в ряде случаев бывает положительной реакция Пауля—Буннеля, но она не специфична и считается более диагностичной при инфекционном мононуклеозе вирусной этиологии (Seeliger).

Лечение. Наиболее эффективным лечебным препаратом при листериозе является хлортетрациклин (биомицин) и другие антибиотики тетрациклинового ряда (Seeliger, 1958). Для взрослых суточная доза равна 0,8—1 г при пероральном приеме. Эксперименты на лабораторных животных подтверждают высокую терапевтическую эффективность хлортетрациклина при листериозе (Е. М. Цветкова, 1959). Применение антибиотиков должно продолжаться по меньшей мере 10 дней после нормализации температуры, в противном случае возможен рецидив болезни (Seeliger, 1961). Наряду с этиотерапией в полном объеме должны применяться симптоматические способы лечения.

Пенициллин обычно не эффективен при листериозе, но в сочетании со стрептомицином оказывает терапевтическое действие. Применение одного стрептомицина не рекомендуют, так как к нему у листерий быстро возникает устойчивость. Терапевтическое действие при листериозе оказывают сульфаниламидные препараты; суточная доза от 0,5 до 10 г в зависимости от возраста и веса больного (Seeliger, 1961).

Для предупреждения листериозного аборта или гибели плода за рубежом с успехом применяли тетрациклин в сочетании с супроналом (Rost, Paul и Seeliger, 1957).

Эпидемиология. Человек заражается листериозом чаще всего от домашних животных, причем инфицирование может произойти либо в результате соприкосновения с больными животными, например при уходе за ними, либо при разделке мяса и употреблении его в пищу в недостаточно термически обработанном виде, а также при употреблении сырого молока.

Эпидемиологическую опасность представляют также больные листериозом грызуны и другие дикие животные или загрязненные их выделениями вода, пищевые продукты и т. д. Следует также учитывать возможность заражения листериозом через кровососущих членистоногих или путем вдыхания инфицированной пыли, например при переборке соломы в ометах, заселенных больными грызунами, или при уборке помещения, где содержатся больные животные.

Из домашних животных листериоз зарегистрирован у овец, коз, свиней, крупного рогатого скота, лошадей, собак, кошек, кур, гусей, уток, индюшек, голубей, канареек, попугаев, а в питомниках—у серебристо-черных лисиц, шиншилл, морских свинок, кроликов и белых мышей. У домашних животных листериоз может протекать доброкачественно или со смертельным ис-

ходом, причем чаще поражается молодняк (А. Л. Корнилова, 1956). В эпизоотической форме листериоз встречается среди овец, свиней и кроликов, местами нанося хозяйствам значительный экономический ущерб. Болезнь может возникать в любое время года с явным усилением в зимне-весенний период.

Листериоз широко распространен среди диких животных. В природных очагах болезни циркуляция возбудителя происходит за счет мелких диких грызунов и насекомоядных, в частности обыкновенных полевок, водяных крыс, песчанок, землероек-бурозубок и т. д. (Н. Г. Олсуфьев, 1954), а в условиях города — среди домовых мышей, серых крыс и обыкновенных полевок (Н. С. Огнева, 1961). Листериоз обнаружен также у зайцев, леммингов, белок, норок, лисиц, енотов, оленей, джейранов, диких кабанов, глухарей, куропаток и других животных. Отдельные серотипы листерий не обнаруживают какой-либо специальной приуроченности к определенным видам животных или человеку.

Заболевание у животных чаще протекает доброкачественно, но в ряде случаев может обостриться и закончиться гибелью. Листерии могут обнаруживаться и во внешней среде, например летом в воде ручья (Н. Г. Олсуфьев, В. Г. Петров и К. Н. Шлыгина, 1959), зимой — на соломе в ометах (Л. А. Поманская, 1957) и т. д.

Возбудителя листериоза неоднократно выделяли из иксодовых клещей (Dermacentor, Ixodes, Hyalomma и др.) и спорадически из блох, гамазовых клещей и вшей, снятых с грызунов. В эксперименте удавалось осуществить передачу листериоза через блох (Н. С. Огнева; А.К. Рассказова и В. Н. Прокопьев, 1962).

Столь широкий круг источников инфекции и путей передачи обусловливает у людей возможность заражения листериозом в равной мере в сельской местности и в городах и в любое время года. Болезнь чаще возникает в виде спорадических случаев, но описаны также небольшие эпидемические вспышки листериозных ангин (А. С. Кузьминский, 1956; Е. И. Гудкова и Т. П. Воронина, 1956). Заболевают различные группы населения — работники животноводческих ферм, рабочие полеводческих бригад, ветеринарные работники, домашние хозяйки, школьники, служащие и т. д. Заражению подвержены все возрасты.

Профилактика. Профилактика листериоза представляет ряд трудностей ввиду разнообразия источников инфекции и множественности путей передачи. За домашними животными осуществляют тщательное ветеринарное наблюдение с целью своевременного выявления среди них случаев листериоза. При обнаружении болезни проводят весь комплекс рекомендуемых в ветеринарии мероприятий, включая изоляцию и лечение больных животных, вакцинацию здоровых, имевших контакт с больными, дезинфекцию помещений и т. д. (В. В. Сливко, 1954). В не благополучных по листериозу хозяйствах обслуживающие животных лица должны строго соблюдать правила личной профилактики. На бойнях проводят тщательный ветеринарно-санитарный осмотр убойных животных и экспертизу мяса и мясопродуктов. В энзоотичных и эндемичных по листериозу областях молоко следует употреблять только после пастеризации (при 70°) или кипячения. Источники водоснабжения надлежит содержать в образцовом порядке, следить, чтобы в них не попадали грызуны.

В населенных пунктах, включая города, следует обязательно проводить систематическое истребление домашних мышей и серых крыс, особенно в помещениях для домашних животных, на мясокомбинатах, в продовольственных складах, овощехранилищах и т. д. Необходимо также принимать меры

по уничтожению бродячих кошек и собак. Для оздоровления природных очагов инфекции нужно проводить систематическую борьбу с основными носителями листериоза — обыкновенными полевками, водяными крысами и другими грызунами, предупреждая их массовое размножение.

Вакцинопрофилактика листериоза у людей не разработана. У беременных женщин осуществима химиопрофилактика листериоза плода. Для этого женщины с отягощенным акушерским анамнезом подлежат тщательному обследованию на листериоз. В родильных домах персонал должен строго соблюдать меры личной предосторожности при родовспоможении и не допускать рассеивания инфекции в случаях мертворождений или заболеваний новорожденных с подозрением на листериоз (Л. А. Поманская и З. А. Левачева, 1963).

Географическое распространение и статистика заболеваний. Листериоз обнаружен почти во всех странах Европы, в Турции, Израиле, Индии, Цейлоне, Японии, США, Канаде, Мексике, Кубе, Венесуэле, Аргентине, Уругвае, Бразилии, Южной Африке, Австралии, Новой Зеландии и Тасмании.

В СССР листериоз у животных (и в меньшей мере у людей) выявлен во многих областях Европейской части РСФСР, в ряде областей Украины и Белоруссии, а также в Азербайджане, Грузии, Казахстане, Таджикистане, Западной и Восточной Сибири и на Дальнем Востоке. Можно предполагать, что в СССР листериоз имеет повсеместное распространение.

Листериоз людей ни в одной стране не включен в число болезней, подлежащих обязательной регистрации, поэтому статистика заболеваний затруднена. К настоящему времени во всем мире различными авторами опубликовано свыше 1000 случаев бактериологически подтвержденного листериоза (Второй симпозиум по листериозной инфекции, 1963, стр. 378). Лишь в ФРГ и ГДР с 1958 по 1961 г. выявлено 516 случаев листериоза (ФРГ—365, ГДР — 151), подтвержденных бактериологически, из них листериоз новорожденных составил почти половину случаев (Seeliger, 1963). В США с 1959 по 1962 г. выявлено 304 бактериологически подтвержденных случая листериоза, преобладала нервная форма болезни (Gray, 1963). В СССР за период с 1946 по 1963 г. опубликовано в работах разных авторов 27 бактериологически подтвержденных случаев листериоза [1].

На листериоз как причину мертворождаемости и ранней детской смертности приходится, по данным разных авторов, от 0,15 до 2,8 и даже 3,8% (Breuning и Fritzsche, 1954; Menčikowa, 1956; Л. А. Поманская и В. В. Лоцкая, 1963), а как на причину менингита — 4% (Iessen и Bojsen-Moeller, 1963).

ЛИТЕРАТУРА

Бидибин А. Ф. Клин мед., 1949, т. 27, № 8, стр. 48.
Буренкова Л. А. Материалы межинститутской научной конференции по изучению природно-очаговых заболеваний Сибири и Дальнего Востока. Томск, 1962, стр. 105.
Ганиев М. К. и Аннагиев А. А. Труды Азербайджанского научно-исслед. ветеринарного ин-та. Баку, 1960, т. 8, стр. 3.
Гапнушкин М. С., Бакулов И. Л., Игнатова О. В. и др. Труды Московской ветеринарной академии, 1961, т. 40, стр. 19.
Гудкова Е. И. и Воронина Т. Н. Ж. микробиол., 1956, № 8, стр. 31.
Корнилова А. Л. Ж. микробиол., 1956, № 9, стр. 68.
Кузьминский А. С. Ж. микробиол., 1956, № 8, стр. 25.
Огнева Н. С. Ж. микробиол., 1961, № 5, стр. 69.

[1] Сбор и анализ данных произведены по нашей просьбе К. Н. Шлыгиной; в указанное число не включены случаи, когда выделенные культуры по своим свойствам не соответствовали листериям.

Огнева Н. С. Акуш. и гинекол., 1963, № 1, стр. 127.
Огнева Н. С. Ж. микробиол., 1963, № 11, стр. 23.
Огнева Н. С. Лабор. дело, 1964, № 1, стр. 44.
Олсуфьев Н. Г. В кн.: Природная очаговость заразных болезней в Казахстане. Алма-Ата, 1954, вып. 2, стр. 113.
Олсуфьев Н. Г. В кн.: Лабораторная диагностика особо опасных и малоизвестных бактериальных инфекций. Ростов-на-Дону, 1963, стр. 316.
Олсуфьев Н. Г., Петров В. Г. и Шлыгина К. Н. Ж. микробиол., 1959, № 3, стр. 89.
Олсуфьев Н. Г. и Цветкова Е. М. Ж. микробиол., 1950, № 1, стр. 22.
Плетнева Н. А. и Стиксова В. Н. Вестн. офтальмол., 1950, т. 29, стр. 17.
Поманская Л. А. Зоологич. ж., 1957, т. 36, вып. 4, стр. 481.
Поманская Л. А. Ветеринария, 1961, № 12, стр. 21.
Поманская Л. А. Ж. микробиол., 1962, № 9, стр. 102.
Поманская Л. А. Ж. микробиол., 1963, № 6, стр. 99.
Поманская Л. А. и Левачева З. А. Инструктивно-методическое письмо по клинике, диагностике, лечению и профилактике листериоза в условиях женских консультаций, родильных домов и других лечебно-профилактических учреждений Тула, 1963.
Поманская Л. А. и Лотоцкая В. В. Акуш. и гинекол., 1963, № 3, стр. 57.
Рассказова А. К. и Прокопьев В. Н. Доклады Иркутского противочумного ин-та. Иркутск, 1962, вып. 4, стр. 212.
Сахаров П. П. и Гудкова Е. И. Листереллезная инфекция (нейтреллез). М., 1950.
Сахаров П. П. и Гудкова Е. И. Листереллезная инфекция. М., 1959.
Сливко В. В. Листереллез сельскохозяйственных животных. Вологда, 1954.
Тимофеева А. Н., Шкурко Е. Д. и Удальцова М. С. Ж. невропатол. и психиатрии, 1953, т. 53, стр. 625.
Триполитова А. А. Труды Томского ин-та вакцин и сывороток. Томск, 1960, стр. 218.
Триполитова А. А., Морозов Б. А. и Горохов В. М. Труды Томского научно-исслед. ин-та вакцин и сывороток. Томск, 1961, т. 13, стр. 258.
Цветкова Е. М. Антибиотики, 1959, т. 4, № 5, стр. 58.
Шлыгина К. Н. Ж. микробиол., 1959, № 2, стр. 56.
Шлыгина К. Н. Материалы межинститутской научной конференции по изучению природноочаговых заболеваний Сибири и Дальнего Востока. Томск, 1962, стр. 101.
Шлыгина К. Н. Ж. микробиол., 1963, № 8, стр. 90.

Alex R. u. Potel I. Geburtsh. u Frauenh., 1953, Bd. 13, S. 651.
Bergey D., Bergey's manual of determinative bacteriology. Baltimore, 1957.
Breuning M. u. Fritzsche F. Geburtsh. u. Frauenh., 1954, Bd. 14, S. 1113.
Eveleth D. F., Goldsby A. J., Bolin F. M. a. oth. Proc. Amer. Vet. Med. Ass., 1953, p. 154.
Graham R., Morrill C. C. a. Levine N. D. Cornell Vet., 1940, v. 30, p. 291.
Gray M. L. Zbl. Bact., Abt. 1. Orig., 1957, Bd. 169, S. 373.
Mackaness G. B., J. Exp. Med., 1962, v. 116, p. 381.
Menčikova E. Csl. epidemiol., mikrobiol. immunol., 1956, T. 5, стр. 225.
Muray E. G. D., Webb R. A. a. Swann M. B. R. J. Path. Bact., 1926, v. 29, p. 407.
Pirie J. H. H. Pub. S. African Inst. Med. Research., 1927, v. 3, p. 163.
Reichertz P. u. Seeliger H. P. Ztschr. klin. Med., 1962, Bd. 157, S. 331.
Rost H. F., Paul H. u. Seeliger H. P. R. Dtsch. med. Wschr., 1958, Bd. 83, S. 1893; 1934.
Second Symposium on Listerie infection. Bozeman, Montana, USA., 1963 (статьи Donker-Voet J., Eveleth D. F., Gray M. L., Osebold J. W.; Potel J.; Seeliger H.P.R.)
(Seeliger H.) Зеелигер Х. Листериоз. Пер. с нем. М., 1959.
Seeliger H. P. R. Listeriose. Leipzig, 1958.
Seeliger H. P. R. Listeriosis. Basel—New York, 1961.
Smith C. W., Marshall J. D. a. Eveland W. C. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1960, v. 103, p. 842.

ГЛАВА XIII

ПСЕВДОТУБЕРКУЛЕЗ

Г. В. Ющенко

Определение болезни и возбудителя. Ввиду малой изученности псевдотуберкулеза до настоящего времени нет определенного названия этого заболевания у людей. В русской и немецкой литературе оно именуется как псевдотуберкулез, во французской — острый мезентериальный лимфаденит. До настоящего времени псевдотуберкулез у людей регистрировали в виде отдельных, в большинстве своем смертельных случаев при септических, тифоидных заболеваниях, легочном туберкулезе и т. д. (Д. А. Юркевич, 1911; Dujardin-Beaumetz, 1933; В. М. Туманский, 1958а; Knapp, 1959). В 1953 г. в Западной Германии Masshoff (1953), Knapp (1954) изучили и выделили из группы нетуберкулезных лимфаденитов особое поражение — абсцедирующий ретикулоцитарный лимфаденит, встречающийся в детском и юношеском возрасте при клинической картине острого аппендицита. Причиной его был возбудитель псевдотуберкулеза. Псевдотуберкулезный мезентериальный лимфаденит затем был зарегистрирован во Франции (Girard и др., 1959; Mollaret, 1960, 1962), в Швейцарии (Riniker, 1957), в СССР (Р. Н. Кузмайте и Г. В. Ющенко, 1963). Были отмечены также случаи, проявляющиеся как опухоли (лимфосаркома) (Graber, Knapp, 1955), паратифозные заболевания (Knapp, 1959; Braun и Müller, 1957; Kuhlmann и Hermann, 1955, и др.).

Этиология. Возбудитель псевдотуберкулеза впервые был выделен в 1883 г. французскими исследователями Malasse и Vignal. В 1889 г. Pfeiffer подробно изучил и описал выделенный им псевдотуберкулезный микроб.

До настоящего времени этот возбудитель имеет различные названия — Bacterium pseudotuberculosis rodentium, Bacille de Malasse et Vignal. В 7-м издании Bergey (1957) он именуется как Pasteurella pseudotuberculosis Pfeiffer.

Возбудитель псевдотуберкулеза относится к грамотрицательным палочковидным микроорганизмам средних размеров (длиной 0,6—0,8 μ, шириной 0,4—0,8 μ). Имеет овоидную форму, красится всеми анилиновыми красками. Биполярная окраска выявляется в мазках из бульонных культур и отпечатках органов животных. Палочка подвижна при выращивании при температуре 18—20°, по последним литературным данным, капсулы не имеет, спор не образует, относится к факультативным аэробам. Растет на обычном мясо-пептонном агаре и бульоне (pH 7,1—7,3), лучше при добавлении 0,1% гемолизированной крови. Рост при температуре 28—37° наблюдается через 18—24 часа. В посевах материала от людей и животных при температуре 37° вырастают переходные, шероховатые или реже

гладкие варианты колоний. При 28° отмечается рост гладких колоний. Характерной особенностью является быстрый переход гладкого варианта в шероховатый. Гладкие формы мутят бульон, шероховатые растут в виде хлопьевидного осадка. При старении на поверхности бульона появляется пленка. Индол не образует. Продуцирование сероводорода отмечено не у всех штаммов. Ферментирует до кислоты без газа глюкозу, галактозу, мальтозу, рамнозу, глицерин, маннит и не расщепляет лактозу, сахарозу, дульцит; обладает резко выраженной способностью разлагать мочевину в первые сутки роста. Содержит токсические вещества типа эндотоксинов.

Возбудитель псевдотуберкулеза по биологическим свойствам имеет сходство с чумной палочкой. По дифференциальному диагнозу этих возбудителей имеется много работ с предложением различных методов и сред (В. М. Туманский, 1958б).

Палочки псевдотуберкулеза нестойки к высыханию; солнечный свет, высокая температура, общепринятые дезинфицирующие вещества быстро убивают возбудителя. Псевдотуберкулезным бактериям присуща изменчивость, которая проявляется в изменении морфологии палочек или колоний, повышении или снижении вирулентности, а иногда в изменении биохимической активности. В культурах отмечено явление бактериофагии (М. П. Покровская, 1933; Т. К. Климова, 1946, и др.). Фаги, изолированные из псевдотуберкулезных культур, не обладают строгой специфичностью.

Псевдотуберкулез широко распространен во всем мире. В природе он зарегистрирован у серых и черных крыс, домовых мышей, обыкновенных и рыжих полевок, лесных и полевых мышей, землероек, зайцев. Неоднократно был обнаружен у различных птиц (кур, уток, индюков, лебедей, певчих птиц, воробьев, сорок, голубей и т. п.), в питомниках и зоопарках — у морских свинок, кроликов, различных обезьян, львов, лисиц, оленей, а также кошек и собак (Кпарр, 1959; Г. В. Ющенко, 1963).

К псевдотуберкулезу восприимчивы разнообразные млекопитающие. В условиях эксперимента псевдотуберкулезом болеют хомяки, полуденные песчанки, белки, некоторые виды обезьян. Из лабораторных животных к псевдотуберкулезу восприимчивы морские свинки, белые мыши и кролики. Для лабораторного диагноза имеют значение морские свинки, белые мыши. Гибель белых мышей при подкожном введении псевдотуберкулезных микробов наступает на 3—15-е сутки, морских свинок — на 7—20-е. При гибели в ранние сроки отмечают гиперемию внутренних органов и сосудов подкожной клетчатки, геморрагический отек. При гибели в более поздние сроки обнаруживают множественные некротические узелки в органах, некрозы на месте введения и в регионарных лимфатических узлах. Отдельные штаммы могут не вызывать гибели лабораторных животных.

Вирулентность псевдотуберкулезных штаммов, выделенных от диких грызунов, для белых мышей и морских свинок колеблется в широких пределах. DCL для белых мышей равна 10 000—100 млн. микробных клеток, для морских свинок 10 млн.— 1 млрд. (Г. В. Ющенко, 1957). Культуры, выделенные от людей, маловирулентны для белых мышей и умеренно патогенны для морских свинок (Р. И. Кузмайте, Г. В. Ющенко, 1963).

Иммунология. Псевдотуберкулезный микроб, по данным Schütze (1932), имеет 3 антигена — жгутиковый (Н) и два соматических (О), один из которых гладкий, другой — шероховатый. Гладкий (О) антиген является типовым, а шероховатый О — групповым, общим с чумным микробом. Гладкий О-антиген в свою очередь разделяется на 5 серотипов (Thal, 1954), по которым можно типировать псевдотуберкулезные штаммы. Среди изученных штаммов, в том числе выделенных от человека, доминирует I серотип.

Для определения антител в сыворотке у больных людей применяется реакция агглютинации с антигенами 5 серотипов. Титры антител, по данным различных авторов, колеблются от 1 : 40—1 : 80 до 1 : 800 — 1 : 10 000. Важным моментом является определение нарастания или падения титра.

Иммунитет у людей при псевдотуберкулезе не изучен. Отмечено, что антитела в крови переболевших исчезают через 2—4 месяца. В эксперименте около 50% белых мышей и морских свинок, выживших после заражения возбудителем псевдотуберкулеза, устойчивы к абсолютно смертельным дозам (Г. В. Ющенко, 1963). У людей, больных псевдотуберкулезом, отмечают повышенную чувствительность к аутолизату микробных тел (Mollaret, 1962). При аппендикулярной форме внутрикожная реакция становится положительной через 7—23 дня после операции. Чувствительность сохраняется длительное время (2—5 лет).

Патогенез и патологическая анатомия. Патогенез изучен недостаточно. Заражение человека в основном происходит, по-видимому, через пищеварительный тракт. Микробы из кишечника проникают в лимфатический аппарат, видимо, в области илеоцекального угла, где и наблюдается первичное поражение. При дальнейшем развитии процесса возбудитель может проникнуть в кровяное русло и затем в паренхиматозные органы. Возможность заражения человека воздушно-капельным путем не изучена. В эксперименте на морских свинках в некоторых случаях развитие выраженных явлений в легких наблюдается при заражении через рот. При этом отмечаются воспалительные изменения в шейных, подчелюстных, а иногда и в бронхиальных лимфатических узлах (Г. В. Ющенко, 1963). При аппендикулярной форме изменений в червеобразном отростке не находят или они имеют катаральный характер. В илеоцекальном углу обнаруживают отдельные или в виде пакета увеличенные, сочные, с фокусами нагноения лимфатические узлы, инъекцию брюшины и нижних отделов слепой и подвздошной кишок.

В случаях смерти от септико-тифоидной формы обнаруживали абсцессоподобные узелки в печени и селезенке, фокусы воспаления в легких, увеличенные мезентериальные лимфатические узлы, гипертрофию пейеровых бляшек и фолликулов, часто — с абсцедированием. Masshoff (1953) при гистологическом исследовании лимфатических узлов при аппендикулярной форме отметил узелковую пролиферацию ретикулярных клеток с явлением лейкоцитарной инфильтрации и постепенным размягчением центра, окруженную зоной из грануляционной ткани с преобладанием гистиоцитарных элементов и фибробластов. При экспериментальном псевдотуберкулезе морских свинок в случаях острого течения инфекции отмечается преобладание экссудативных явлений над пролиферативными (В. М. Туманский, 1958).

Клиника, осложнения. Инкубационный период при этом заболевании не изучен. По классификации Knapp (1959) и Mollaret (1962), при псевдотуберкулезе различают: септико-тифоидную, аппендикулярную, кишечную, глазную и легочную формы.

Септико-тифоидная форма характеризуется тяжелым состоянием, крутым подъемом температуры, потрясающим ознобом, головной болью, болезненностью в конечностях и суставах. В дальнейшем присоединяется потеря аппетита, рвота, понос, или, наоборот, запор. Быстро увеличивается печень и селезенка. Отмечаются бронхиты или бронхопневмонии, а также явления со стороны сердца и почек. Смерть наступает между 10-м и 20-м днем при явлениях нарастающей интоксикации.

Аппендикулярная форма по клиническим проявлениям соответствует острому, подострому, а в некоторых случаях хронически рецидивирующему аппендициту. Как правило, отмечается болезненность в правой подвздошной

области, температура 37,5—38,5°. Иногда присоединяются явления гастроэнтерита. При операции обнаруживают увеличенные, гиперемированные мезентериальные лимфатические узлы, расположенные в илеоцекальной области или по всей брыжейке. Лимфатические узлы иногда достигают больших размеров и по внешнему виду напоминают лимфосаркому. В брюшной полости иногда находят экссудат. Аппендикулярная форма отмечается у детей и юношей, причем чаще у лиц мужского пола (1 : 4 — 1 : 6).

Кишечная форма протекает в виде острого, подострого или хронического гастрита, энтерита или гастроэнтерита. Эта форма регистрируется у людей всех возрастов.

Легочная форма псевдотуберкулеза протекает по типу бронхопневмонии и в тяжелых случаях имеет сходство с легочной формой чумы. В более легких случаях заболевание протекает как легочный туберкулез.

Глазная форма характеризуется гиперемией конъюнктивы и глазного яблока, увеличением фолликулов в области верхних и нижних век, увеличением и болезненностью околоушных лимфатических узлов.

Атипичные и стертые формы при этом заболевании не изучены. Sander (1958) в одном случае наблюдал рецидив через 5 недель после операции по поводу мезентериального лимфаденита.

Прогноз. Аппендикулярная и кишечная формы псевдотуберкулеза считаются клинически благоприятными и обычно оканчиваются выздоровлением. В некоторых случаях может быть обострение процесса до септического состояния. Псевдотуберкулез легких, по данным Д. А. Юркевича (1911), несмотря на тяжелое течение, закончился выздоровлением, в то время как Dujardin-Beaumetz (1938) описал заболевание, окончившееся смертью в короткий срок. Септико-тифоидная форма является очень тяжелой и в большинстве случаев имеет смертельный исход.

Диагноз. Клинический диагноз у человека в силу сходства симптомов с различными заболеваниями крайне затруднен. Диагностика основывается на применении бактериологического, серологического, аллергического и гистологического методов исследования. При септико-тифоидной форме на исследование следует брать кровь, при легочной форме — мокроту и кровь, при мезентериальном лимфадените — лимфатические узлы, при гастритах и энтеритах — испражнения и рвотные массы; от трупа берут кусочки измененных органов. С целью выделения возбудителя псевдотуберкулеза кровь засевают во флаконы с мясо-пептонным бульоном, остальной материал — на чашки с мясо-пептонным агаром, кал дополнительно засевают на твердые среды с добавлением генцианвиолета (1 : 100 000). Посевы выращивают при 28—37°. Выделенную культуру изучают по всем основным признакам.

Сыворотку крови больных используют для развернутой реакции агглютинации с 5 известными серотипами псевдотуберкулезного микроба. Аллергическая реакция бывает положительной при применении любого серотипа возбудителя. При постановке реакции вводят внутрикожно 0,1—0,2 мл аутолизата псевдотуберкулезных микробов. Реакцию учитывают на 2-е сутки. Положительная реакция проявляется краснотой, инфильтрацией до 1 см в диаметре, иногда сопровождается болезненностью и зудом.

Так как при аппендикулярной форме установлена специфическая картина патологических изменений в тканях и клетках, то для диагностики может быть применен гистологический метод. Необходимость в дифференциальном диагнозе с чумой может возникнуть при обстановке, неблагополучной по этой инфекции. Проведение диагноза требует консультации специалистов по чуме. Дифференциальный диагноз с другими заболеваниями изучен очень мало.

Лечение. Псевдотуберкулезный микроб in vitro и в опытах на морских свинках чувствителен к стрептомицину, биомицину, левомицетину, террамицину (Valle, 1950; Van Dorssen, 1956; Г. В. Ющенко, 1956; Maglione, 1957, и др.). В отношении лечения больных псевдотуберкулезом имеется мало сведений. В отдельных работах (Knapp, 1954; Kuhlmann и Hermann, 1955; Kämmerer, Fuch, 1960; Р. Н. Кузмайте, Г. В. Ющенко, 1963, и др.) отмечен терапевтический эффект при лечении стрептомицином (200 000—300 000 ЕД 2 раза в день в течение 4—6 дней), террамицином и тетрациклином (по 50—60 мг 4 раза в день в течение 8—12 дней).

Эпидемиология. Эпидемиология этого заболевания изучена недостаточно. Так как при этой инфекции на первый план выступают явления со стороны органов брюшной полости, заражение происходит, по-видимому, чаще всего через рот. Легочные формы заболевания обусловливаются попаданием инфицирующего материала в легкие. Заболевание людей псевдотуберкулезом связывают с различными животными — кошками, коровами, зайцами, птицами и др. (Knapp, 1959; Mollaret, 1962). Известно, что псевдотуберкулез широко распространен среди грызунов в городах (Т. К. Климова, 1946; Г. В. Ющенко, 1957—1963; А. П. Девятова и др., 1959; А. П. Ящук и др., 1960, и др.). По данным Г. В. Ющенко, грызуны, среди которых эпизоотии регистрируются ежегодно, являются носителями псевдотуберкулезной инфекции и источником заражения как человека, так и домашних животных. Н. И. Ульянова (1961) считает, что псевдотуберкулез — природноочаговое заболевание.

Эпидемические вспышки заболевания псевдотуберкулезом не зарегистрированы. Отмечены случаи, когда у двух или трех детей из одной семьи, оперированных по поводу острого аппендицита в течение 7 дней, был зарегистрирован псевдотуберкулезный мезентериальный лимфаденит (Mollaret, 1962).

Заболевание часто регистрируется среди детей городов с явным увеличением в осенне-зимнее время. О передаче инфекции от человека к человеку сообщений нет.

Профилактика и меры борьбы. *Недостаточная изученность псевдотуберкулезной инфекции и путей ее передачи человеку затрудняет составление полного перечня профилактических мероприятий. В условиях города, где основными носителями псевдотуберкулезной инфекции являются грызуны, профилактические мероприятия должны быть направлены на систематическое уничтожение их. Необходимо строгое соблюдение санитарного режима в пищевых объектах.*

Географическое распространение и мировая статистика. Спорадические случаи заболевания людей псевдотуберкулезом отмечены в Европе (Западная Германия, Франция, Австрия, Швейцария, Чехословакия, Венгрия, СССР), в Северной и Южной Америке (США, Бразилия), Азии (Япония, Индия).

В настоящее время известно более 400 случаев псевдотуберкулеза у людей.

ЛИТЕРАТУРА

Девятова А. П., Михайлова О. А. и Якунина Т. И. Известия Иркутского противочумного ин-та Сибири и Дальнего Востока. Иркутск, 1959, т. 20, стр. 303.
Климова Т. К. К характеристике псевдотуберкулезного микроба и псевдотуберкулезного бактериофага, выделенных из Rattus norvegicus Berkenhaut и Mus musculus L. Дисс. канд. Л., 1946.
Кузмайте Р. И. и Ющенко Г. В. Хирургия, 1963, № 4, стр. 71.
Покровская М. П. Ж. эпидемиол., 1933, № 6, стр. 1.
Туманский В. М. Псевдотуберкулез. М., 1958.

Туманский В. М. Микробиология чумы. М., 1958.
Ульянова Н. И. Ж. микробиол., 1961, № 12, стр. 87.
Юркевич Д. А. К вопросу о патологии и бактериологии ложнотуберкулезного бацилла грызунов. Дисс. СПб., 1911.
Ющенко Г. В. Антибиотики, 1956, т. 1, № 5, стр. 46.
Ющенко Г. В. Ж. микробиол., 1957, № 1, стр. 114.
Ющенко Г. В. Псевдотуберкулез грызунов в условиях большого города. Дисс. канд. М., 1963.
Ящук А. П., Прохорова Л. С. и Советова М. И. Труды ин-та «Микроб». Саратов, 1960, в. 4, стр. 240.

Bergey D. Bergey's manual of determinative bacteriology. Baltimore, 1957.
Braun O. H. u. Müller K. Ztschr. Kinderheilk., 1957, Bd. 80, №. 1, S. 7.
Van Dorssen C. A. Bull. Inst. Pasteur, 1956, v. 54, № 5, p. 1293.
Dujardin-Beaumetz E. Rev. Path. Comparee, 1938, v. 38, p. 88.
Girard G., Heger H., Paulhet J. a. Duffan A. Presse med., 1959, v. 67, № 7, p. 249.
Graber H., Knapp W. Frankfurt. Ztschr. Path., 1955, Bd. 66, S. 399.
Kämmerer H. u. Fuchs G. Chirurg., 1960, Bd. 31, № 7, S. 324.
Knapp W. Zbl. Bact. (Abt. 1), 1954, Bd. 161, S. 422.
Knapp W. Erg. Microb. Immun. u. Exper. Terapie, 1959, Bd. 32, S. 196.
Kuhlmann F., Herrmann W. Med. Klin., 1955, Bd. 50, № 41, S. 1735.
Maglione E. Bull. Inst. Pasteur., 1957, v. 55, № 2, p. 488.
Malasse et Vignal. Gaz. med. de Paris, 1883, № 49.
Masshoff W. Dtsch. med. Wschr., 1953, Bd. 78, S. 532.
Mollaret H. Presse med., 1960, v. 68, p. 1375.
Mollaret H. Rev. Prat., 1962, v. 12, № 4, p. 391.
Riniker P. Schweiz. Ztschr. allgem. Path. Bakt., 1957, Bd. 20, № 1, S. 52.
Sander K. Zbl. chir., 1958, Bd. 183, S. 1281.
Schütze H. Brit. J. Exper. Path., 1932, v. 13, p. 284.
Vallee A. Ann. Inst. Pasteur, 1950, v. 78, p. 555.

ГЛАВА XIV

ПАСТЕРЕЛЛЕЗ

Ю. Б. Волгин

Пастереллез (pasteurellosis, синоним: геморрагическая септицемия) — болезнь, встречающаяся у различных видов млекопитающих и птиц, вызываемая бактериями рода Pasteurella. Человек может заболевать пастереллезом, заразившись от больных животных. Инфекция у человека протекает в различных клинических формах (абсцессы, флегмоны, поражения костей и суставов, пневмонии, менингиты, септицемия и др.).

Этиология. Заболевание у диких животных (кабаны, олени), в последующем известное как геморрагическая септицемия, впервые было изучено и описано в 1878 г. (Bollinger, Kitt). Выделенный при этом микроб был назван Bact. bipolare multocidum (Kitt, 1885), а затем Bact. multocidum (Lehmann, Neumann, 1899). Бактерии рода Pasteurella были обнаружены также в 1878 г. в крови кур, погибших от геморрагической септицемии (Perroncito, Semmer), возбудитель обстоятельно был изучен Pasteur (1880).

Позднее аналогичные микроорганизмы были выделены под другими названиями от многих видов животных и птиц. Lignieres (1901), объединив эти микроорганизмы, предложил называть их Pasteurella. Видовые названия (Pasteurella aviseptica, P. boviseptica и т. д.) обычно давались в связи с теми больными животными, от которых эти микробы были выделены. Topley и Wilson (1931) ввели для вида, имеющего наибольшее значение в патологии человека и животных, общее название Pasteurella septica. Однако наибольшее распространение получило название Pasteurella multocidum (multocida), (Rosenbusch и Merchant, 1939).

Согласно классификации Bergey (1957), микробы рода Pasteurella отнесены к семейству Brucellaceae. По Bergey (1957), кроме P. multocida, к роду Pasteurella относятся также следующие виды, вызывающие пастереллез у некоторых животных и птиц: P. septicaemie (вызывает септицемию у гусей), P. haemolytica (вызывает пневмонию у овец и крупного рогатого скота), P. anatipestifer (выделена от ягнят, больных септицемией), P. pfaffii (выделена при эпизоотии септицемии у канареек, патогенна для канареек, голубей, белых мышей, кроликов, морских свинок, не патогенна для цыплят).

Пастереллез у человека вызывает Pasteurella multocida [имеются отдельные сообщения о случаях выделения другого вида пастерелл — Pasteurella haemolytica, вариант ureae из мокроты людей, страдающих хроническими заболеваниями (бронхиты, бронхоэктазы и пр.) верхних дыхательных путей (Hoogendijk, 1962; Jones, O'Connor, 1962, и др.). Однако более обстоятельно роль этого вида пастерелл в патологии человека еще не выяснена].

P. multocida (синонимы: Bacillus septicaemie haemorrhagicae, Bact. multocidum, P. septica и др.) — короткая овоидная грамотрицательная палочка размером 0,3—1,25 μ в длину и 0,25 μ в ширину; окрашивается биполярно, в мазках располагается поодиночке, попарно, реже короткими цепочками, в мазках из культур с агара чаще всего встречается в виде мелких равномерно окрашенных овоидных палочек; лишена жгутиков, неподвижна, спор не образует, может образовывать капсулу (вирулентные штаммы).

Микроб может расти на обычных питательных средах, но лучше растет на средах с кровью, не вызывая гемолиза. Следует заметить, что кровь ряда животных может оказывать ингибирующее действие на рост P. multocida. Так, Ryu Eihyo (1961) нашел, что ингибирующее действие в отношении изучавшихся им 12 штаммов P. multocida было наиболее выражено у крови овец и крупного рогатого скота: рост угнетался при добавлении крови в концентрации 0,1%, слабее это действие было выражено у крови коз, лошадей и собак и отсутствовало у крови свиней и кур. Фактор крови, ингибирующий рост P. multocida и не обладающий бактерицидными свойствами, связан с альбуминовой фракцией сыворотки.

P. multocida — аэроб (факультативный анаэроб), оптимальная температура роста 37°, при температуре выше 45° погибает. На агаре в чашках через 24—48 часов вырастают мелкие (0,5—1 мм в диаметре), выпуклые, гладкие, полупрозрачные голубоватые колонии с ровными краями. На скошенном агаре дает нежный рост в виде серовато-белого налета. Бульон мутит, через несколько дней роста в бульоне на дне образуется слизистый осадок.

На средах с желчью не растет, лакмусовое молоко не изменяет, образует индол и сероводород, не ферментирует мочевину, желатину не разжижает, образует нитриты из нитратов.

Ферментирует с образованием кислоты, но без газа, глюкозу, маннит, сахарозу, фруктозу, галактозу, сорбит, ксилозу, трегалозу. Не разлагает лактозу, арабинозу, мальтозу, раффинозу, рамнозу, глицерин, дульцит, амигдалин, декстрин, салицин, инулин, эритрит. Протеолитическими свойствами не обладает. На сыром картофеле не растет.

При длительном поддержании на искусственных питательных средах вирулентность пастерелл снижается, отмечены изменения культуральных и биохимических свойств, описаны явления диссоциации. Проведение пастерелл через организм восприимчивого лабораторного животного повышает их вирулентность.

Устойчивость пастерелл к неблагоприятным воздействиям невелика. Прямой солнечный свет убивает их через 1—2 часа. Раствор сулемы (1:1000), 3% растворы лизола, фенола, едкого натра, формалина, 5% раствор хлорной извести убивают пастерелл в течение 3—5 минут. В земле и навозе они сохраняются 3—4 дня. Относительно долго (1—3 месяца) могут сохраняться в гниющих тканях. В жидкой среде при температуре 58° микроб гибнет через 20 минут.

Пастереллы высокочувствительны in vitro к антибиотикам группы тетрациклинов (хлор-окситетрациклин), менее чувствительны к неомицину, стрептомицину, пенициллину, хлорамфениколу (однако концентрации, необходимые для подавления роста пастерелл in vitro, легко могут быть достигнуты в крови), относительно мало чувствительны к полимиксину и ванкомицину (М. Гейзлар и Б. Лукаш, 1962).

P. multocida патогенна для многих видов млекопитающих и птиц, в том числе для многих видов домашних животных (свиньи, крупный рогатый

скот, овцы, куры, кошки, собаки), а также для лабораторных животных (белые мыши, кролики, голуби, морские свинки). По морфологическим и культуральным свойствам разновидности P. multocida, выделенные от разных видов животных и птиц, почти не отличаются между собой. Основной дифференциальный признак — различия в патогенности для определенного вида животных (Я. Е. Коляков, 1960).

Иммунология. Антигенная структура пастерелл изучена недостаточно хорошо. По мнению Rifkind и Pickett (1954), Carter (1955), P. multocida имеет не менее 4 серологических типов (цит. по В. М. Туманскому, 1961). Позднее Carter (1962) с помощью реакции непрямой гемагглютинации разделил P. multocida на 5 типов, обозначенных им A, B, C, D и E. По его мнению, наибольшее значение в патологии человека и многих животных играют типы A и D. Так, из 71 штамма, выделенного от больных людей и типированного им с помощью сывороток A, B, C и D, 34 штамма принадлежали к типу A, 14 — к типу D, 23 штамма не типировались; интересно, что из этих 23 неидентифицированных штаммов 17 штаммов было выделено от людей, заболевших пастереллезом после укуса кошек или собак.

И. А. Даньшев (1958) на основании изучения 342 штаммов, выделенных в различных местностях СССР от многих видов животных, считает, что с помощью реакции агглютинации и по методу Кастеллани нельзя дифференцировать различные штаммы P. multocida на разновидности и типы. Л. Б. Никитина (1959) также сообщала, что кроличья сыворотка, полученная при иммунизации каким-либо одним штаммом P. multocida, агглютинировала в том же титре микробы других разновидностей (птичья, бычья и т. д.) этого вида. В то же время реакция агглютинации не может считаться строго специфическим тестом, поскольку имеет место перекрестная реакция (хотя и в низких титрах — 1:50) с P. pestis (Л. Б. Никитина, 1959).

У P. multocida обнаружены капсульный и соматический антигены. М. В. Рево и В. В. Никольский (1942) выделили полисахаридный комплекс, который обладал токсическими свойствами. Н. М. Никифорова и В. А. Плотникова (1952) выделили липополисахаридно-полипептидный комплекс из P. multocida птичьей и бычьей разновидностей. По данным Bain и Knox (1960), липополисахарид P. multocida, извлеченный водно-феноловым методом по Вестфалю и очищенный с применением диализа и ультрацентрифугирования, содержал 1,7% N, 3% P, 30% редуцирующих веществ; установлено присутствие в нем галактозы, глюкозы, глюкозамина, гептозы. Липополисахарид обладал токсичностью для кроликов при внутривенном введении 500 γ, он адсорбировался на человеческих эритроцитах группы O, которые затем агглютинировались типоспецифической антисывороткой.

В водном экстракте микробных тел P. multocida типа B с помощью иммуноэлектрофореза выявлено до 14 отдельных антигенных компонентов, 7 из них продвигались к катоду, 7 — к аноду. Экстракт микробных тел P. multocida типа A содержал 8, типа C — 6, типа D — 9 общих антигенов с P. multocida типа B. Строго специфичными для типа B были 3 антигена (Т. Г. Тодоров, 1962).

Штаммы P. multocida, выделенные от различных видов животных, обладают значительной общностью антигенов, в связи с чем возможна иммунизация животных одной разновидностью P. multocida против заражения другим вариантом возбудителя (Я. Е. Коляков, 1960).

Патогенез, течение, симптомы. Возбудитель пастереллеза проникает в организм человека через поврежденную кожу или слизистые оболочки.

Часто инфекция развивается после укуса кошки, собаки, кролика и других домашних животных. В этих случаях пастереллез протекает медленно,

вначале в виде местного подкожного поражения (абсцессы, флегмоны), иногда с нерезко выраженным аденитом, затем могут присоединяться поражения нижележащей кости (остеомиелит) и суставов. В других случаях, когда, как предполагают, заражение человека происходит главным образом через слизистую оболочку дыхательных путей и синусов, пастереллез протекает как острое или подострое септическое заболевание — с повышением температуры, артритами, образованием воспалительных очагов во внутренних органах (легкие, головной мозг и др.).

Описано несколько различных форм поражения легких при пастереллезе человека (пневмонии, эмпиема, бронхоэктазы). Однако патогенность P. multocida в дыхательном тракте человека, по-видимому, невелика до тех пор, пока естественная резистентность организма не будет снижена под влиянием другой инфекции или каких-либо физиологических нарушений (Swartz, Kunz, 1959). Некоторые авторы рассматривают определенные штаммы пастерелл, выделенные из дыхательного тракта людей, как особый биотип P. multocida, названный Pasteurella pneumotropica (Henriksen, 1962).

Известны случаи менингита, вызванные P. multocida. Описаны также случаи выделения этого микроба из нагноившегося аппендикса, при отитах, синуситах и пр.

Симптомы различны в зависимости от клинической формы инфекции. При локальном подкожном процессе общее состояние больного обычно мало страдает, такие случаи иногда даже не сопровождаются повышением температуры (Brodie, Henderson, 1963). Вокруг места укуса или травмы небольшое покраснение, припухлость, болезненность при движении. Из ранки может выделяться необильное серозно-гнойное отделяемое. Однако и в этих случаях иногда может развиться септицемия.

При поражении легких наблюдаются явления пневмонии, плеврита. В случаях пастереллеза, протекающих с явлениями менингита, спинномозговая жидкость вытекает под давлением при люмбальном проколе, мутная, содержит большое количество полиморфноядерных лейкоцитов, а также небольшие грамотрицательные палочки (коккобациллы), иногда биполярно окрашивающиеся — P. multocida (Swartz, Kunz, 1959). Культуру P. multocida можно выделить также из крови больного, а при легочных формах — и из мокроты.

Агглютинины в сыворотке больных содержатся обычно в невысоких титрах (1:32—1:80), в ряде случаев они отсутствуют (Bezjak, Mimica, 1952; Brodie, Henderson, 1963).

Прогноз. При лечении антибиотиками прогноз в целом благоприятный, но может быть серьезным в тяжелых случаях септицемии и особенно если имеет место поражение центральной нервной системы (менингит, абсцесс мозга). Так, в 15 случаях пастереллеза центральной нервной системы смертность составила 46% (Swartz, Kunz, 1959).

В клинической картине у больных пастереллезом нет каких-либо кардинальных симптомов, специфичных лишь для этой инфекции. В связи с этим клинический диагноз весьма затруднен. Известны случаи, когда при бактериологическом исследовании культур, выделенных от больных с клиническим диагнозом чумы, было доказано, что некоторые штаммы являлись не P. pestis, а возбудителем геморрагической септицемии (Bernard, Pons, 1925). Поэтому при заболевании человека окончательный диагноз может быть поставлен лишь после тщательного бактериологического исследования.

Лабораторная диагностика. Основные методы исследования — бактериологический и биологический (биопроба). Для исследования берут кровь, экссудат, мокроту больного (при местном процессе — патологический ма-

териал из гнойников), кусочки органов трупа (селезенка, печень, пораженное легкое и др.).

При получении материала в лаборатории производят:

а) посев на высокопитательные среды (бульон типа Хоттингера или Мартена с pH 7,2—7,4; мясо-пептонный агар с перевaром Филдса или гемолизированной кровью) (Л. Б. Никитина, 1959); посевы выращиваются в термостате при температуре 37°;

б) приготовление мазков из патологического материала и микроскопирование;

в) заражение животных (белых мышей, кроликов, голубей).

Животных для постановки биопробы получают из питомника, благополучного в отношении спонтанного пастереллеза. Павших зараженных животных исследуют с применением бактериоскопии и посевов. Выживших животных забивают на 10-й день и исследуют аналогичным образом (Н. Г. Олсуфьев, 1964). Штаммы P. multocida, проведенные через организм животного, сразу при выделении дают очень скудный рост на агаре Хоттингера, однако после 3—5 пересевов рост становится быстрым и обильным (Л. Б. Никитина, 1959).

Через сутки делают мазок из бульонной культуры с окраской по Граму и производят пересев на мясо-пептонный агар, на среду с углеводами и другие среды для выявления характерных признаков.

Выделенные культуры *идентифицируют по совокупности следующих* признаков:

1) морфология и окраска микробов в мазках бульонных и агаровых культур и в мазках крови и органов;

2) отсутствие подвижности;

3) характер роста на бульоне и агаре;

4) отсутствие роста на картофеле и на средах с желчью;

5) результаты ферментации сахарозы и других углеводов;

6) образование индола, сероводорода, отсутствие ферментации мочевины, отсутствие разжижения желатины и другие биохимические свойства;

7) агглютинация специфическими антисыворотками (играет существенное значение, если реакция агглютинации проходит в титре не ниже ½ титра данной сыворотки);

8) патогенность для лабораторных животных;

9) лизис специфическим бактериофагом.

При дифференциальной диагностике выделенных культур следует иметь в виду в первую очередь чумного микроба, особенно ряд его атипичных штаммов, с которыми P. multocida имеет много общих черт (Л. Б. Никитина, 1959).

Лечение. Для лечения могут быть применены антибиотики. Пенициллин, по данным Swartz и Kunz (1959), по 1 200 000 ЕД в сутки внутримышечно в течение 2 недель был эффективен и привел к полному выздоровлению в случае пастереллеза с поражением запястья и начавшимся остеомиелитом. Однако, по данным других авторов, при лечении пенициллином в бо́льших дозах терапевтического эффекта отмечено не было, несмотря на то что штаммы P. multocida, выделенные от этих больных, были чувствительны к пенициллину in vitro (Bezjak, Mimica, 1952). Некоторые авторы применяли стрептомицин, антибиотики группы тетрациклинов, неомицин (Brodie, Henderson, 1963).

*При местных поражениях (подкожные абсцессы, синуситы) обычно про*изводят оперативное вмешательство с применением антибиотиков как местно, так и внутрь.

Применяется также симптоматическое и общеукрепляющее лечение.

Попытка применить вакцинотерапию в случае затянувшегося пастереллеза у человека не дала ясных положительных результатов; был проведен курс из 18 инъекций убитой вакцины, приготовленной из штамма, выделенного от этого больного (Brodie, Henderson, 1963).

Эпидемиология. Pasteurella multocida распространена повсеместно. В естественных условиях пастереллез обнаружен у многих диких млекопитающих, в том числе грызунов и зайцев, а также у птиц. Пастереллез часто поражает различные виды домашних животных, в городах носителями P. multocida могут быть также серые крысы и домовые мыши (Т. Н. Пономарева с соавторами, 1962). Наряду с клинически выраженными и стертыми формами инфекции среди животных широко распространено бактерионосительство. Среди птиц в неблагополучных по пастереллезу хозяйствах встречается до 95% носителей пастерелл, среди кроликов — 35—70%, у кошек носительство встречается в 80% и более (В. М. Туманский, 1961). В полости рта здоровых собак P. multocida обнаружена в 55% случаев (Smith, 1955). Кроме того, пастереллы обнаружены в воде, почве, навозе и пр.

В некоторых случаях при эпизоотии пастереллеза среди крупного рогатого скота установлена определенная роль слепней в переносе и распространении этой инфекции. При этом исходным источником инфекции могут быть больные дикие животные, например кабаны (В. Л. Семиотрочев с соавторами, 1965).

Источником инфекции для человека чаще является крупный и мелкий рогатый скот, свиньи, кролики, кошки и другие домашние животные и домашние птицы. Как указывалось выше, человек часто (приблизительно в 50% случаев пастереллеза) заражается в результате царапин и укусов, полученных от кошек, собак и других домашних животных. В 10% случаев пастереллез развивается после различного рода травм (особенно лица, головы).

Заболевания человека пастереллезом отмечены во многих странах. Обычно они встречаются спорадически и подчас носят профессиональный характер.

Описан случай одновременного заболевания пастереллезом 4 человек (из них 1 с летальным исходом) при эпизотии пастереллеза среди крупного рогатого скота (В. Л. Семиотрочев с соавторами, 1965).

Болеют преимущественно взрослые, но человек может заболевать пастереллезом, по-видимому, в любом возрасте. Описан случай пастереллеза у 18-месячного ребенка после укуса собаки (Brodie, Henderson, 1963) и даже у ребенка 3-недельного возраста (Pizey, 1953). В последнем случае источник инфекции остался невыясненным.

В доступной нам литературе мы не встретили сообщений о том, что больной пастереллезом человек может быть источником инфекции для окружающих лиц.

Точных данных о заболеваемости людей пастереллезом нет. По мере того как повышаются наши знания об этой инфекции и улучшается диагностика, число диагностированных случаев пастереллеза у человека возрастает. Так, если в 1939 г. Regamey в обзоре литературы сообщил о 16 случаях пастереллеза (из которых только часть были достоверны), то уже в 1955 г. Meyer собрал 95 случаев пастереллеза. Сообщения о случаях пастереллеза у людей появлялись и в последующие годы. Несомненно также и то, что во многих случаях пастереллез у людей протекает под другим диагнозом.

Профилактика. Профилактика основывается на проведении ветеринарно-санитарных мероприятий и соблюдении мер предосторожности при контакте с больными животными.

Мясо больных животных в пищу человека не допускается. Больным животным вводят противопастереллезную сыворотку в лечебных дозах. В ветеринарной практике (Я. Е. Коляков, 1960) для создания активного иммунитета применяют преципитированную формол-вакцину (против пастереллеза крупного и мелкого рогатого скота и кур), полужидкую формол-вакцину (против пастереллеза крупного рогатого скота) и другие убитые вакцины.

ЛИТЕРАТУРА

Гейзлар М., Лукаш Б. Антибиотики, 1962, т. 7, № 2, стр. 135.
Даньшев И. А. Труды Саратовского зооветеринарного ин-та. Саратов, 1958, т. 7, стр. 50.
Коляков Я. Е. В кн.: Ветеринарная микробиология. М., 1960, стр. 178.
Никитина Л. Б. Труды Ин-та «Микроб». Саратов, 1959, вып. 3, стр. 144.
Олсуфьев Н. Г. В кн.: Методы изучения природных очагов болезней человека. М. 1964, стр. 229.
Пономарева Т. Н., Ющенко Г. В., Родкевич Л. В. и др. Ж. микробиол., 1962, № 9, стр. 116.
Семиотрочев В. Л., Барак Ц. М., Спицин М. П. и др. Ж. микробиол., 1965, № 8, стр. 143.
Туманский В. М. БМЭ, М., 1961, т. 23, стр. 403.

Bain R. V., Knox K. W. Immunology, 1961, v. 4, p. 122.
Bergey's manual of determinative bacteriology. Baltimore, 1957
Bezjak V., Mimica M. Brit. Med. J., 1952, v. 2, p. 757.
Brodie J. A., Henderson A. Scottish Med. J., 1963, v. 8, p. 314.
Carter G. R. Canad. J. Publ. Health, 1962, v. 53, p. 158.
Henriksen S. D. Acta Path. Microbiol. Scandinav., 1962, v. 55, p. 355.
Hoogendijk J. L. Anatomie van Leenwenhoek J. Microbiol. Serol. 1962, v. 28, p. 315.
Jones D. M., O'Connor P. M. J. Clin. Path., 1962, v. 15, p. 247.
Meyer K. F. Pediat. Clin. North Am., 1955, v. 2, p. 3.
Rifkind D. a. Pickett M. J. Bact, 1954, v. 67, p. 243
Ryu Eihyo. Japan. J. Veterin Sc., 1961, v. 23, p. 357
Smith J. E. J. Compt. Path., 1955, v. 65, p. 239.
Swartz M. N. a. Kunz L. J. New England J. Med., 1959, v. 261, p. 889.
Тодоров Т. Г. Изв. Ин-та сравнительной патологии домашних животных Болгарской АН., 1962, № 9, стр. 251.

ГЛАВА XV

БАРТОНЕЛЛЕЗ

Д. Н. Засухин

Bartonellosis (лат.), Oroy fever (англ.), Bartenellose (нем.), bartonellose (франц.), fievre de Oroya, verruga peruana, enfermedad de Carrion (исп.). Синонимы: лихорадка Оройа, перуанская бородавка, болезнь Карриона.

Бартонеллез — инфекционное заболевание, возбудителем которого является Bartonella bacilliformis Strong, Tyzzer, Sellards, Gastiaburú, 1915. Встречаются две клинические формы: 1) лихорадка Оройа, характеризующаяся быстро развивающимся лихорадочным состоянием с ясно выраженной анемией, тяжелым течением и высокой смертностью; 2) кожная форма, при которой образуются веррукозные разрастания и сходные с гемангиомой узелки; смертность незначительна.

В 1885 г. Carrion установил, что заболевания, ранее считавшиеся разными (лихорадка Оройа и перуанская бородавка), являются двумя последовательными стадиями одной болезни. Он заразил себя кровью, взятой из узелка больного с перуанской бородавкой, и заболел типичной формой лихорадки Оройа. Экспериментальное доказательство того, что лихорадка Оройа и перуанская бородавка — две стадии одного заболевания, было получено также в опытах на обезьянах Mayer и Kikuth в 1927 г. Возбудитель этой инфекции Bartonella bacilliformis относится к роду Bartonella, семейству Bartonellaceae. По классификации Bergey (1957) представители рода Bartonella включены в отряд Rickettsiales. B. bacilliformis описана впервые перуанским врачом Barton в 1905 г. Бартонеллы имеют форму небольших зерен, точек, некоторые из них напоминают стадии развития тейлерий или грахамий. Размеры их от 0,3—0,5 до 1—3 μ. В мазках из патологического материала их можно обнаружить в эритроцитах, а также в клетках ретикуло-эндотелиальной системы, особенно печени, лимфатических узлов, селезенки и почек (рис. 95).

Бартонеллы грамотрицательны, по методу Романовского — Гимзы они окрашиваются в ярко-красные или пурпурные тона. Иногда они располагаются по нескольку штук в эритроците (рис. 95), образуя скопления, цепочки или У-образные фигуры. Размножение их происходит путем поперечного деления.

При исследовании бартонелл в электронном микроскопе обнаружены жгутики (рис. 96). Бартонеллы культивируются на различных средах (кровяной агар, развивающиеся эмбрионы кур и др.). Культивирование производится при 28—37°. Бартонеллы — облигатные аэробы. Они не разжижают

желатину и не ферментируют ряд сахаров: глюкозу, галактозу, мальтозу, фруктозу и др.

Помимо человека, B. bacilliformis патогенна только для обезьян. Другие представители рода Bartonella паразитируют у крыс — B. (Haemobartonella) muris, морских свинок — B. tyzzeri, рогатого скота — B. bovis, миног — B. pavlovskii, щук — B. nicollei.

У грызунов, например крыс, бартонеллы вызывают латентную инфекцию. Однако после блокады ретикулоэндотелиальной системы или удаления селезенки заболевание обостряется, в крови появляется большое количество паразитов и животные часто погибают. Переносчиками бартонелл крыс является вошь Polyplax spinulosa.

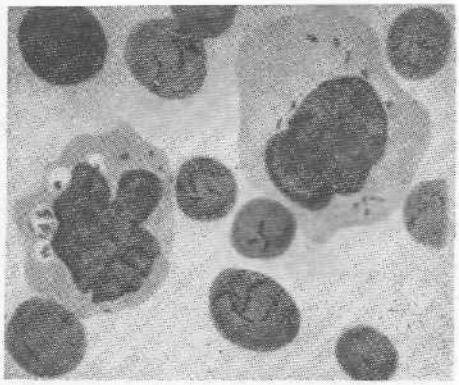


Рис. 95. Bartonella bacilliformis в эритроцитах и клетках типа макрофагов в крови больного лихорадкой Ороя (по Weinman, 1944).

Бартонеллез у человека встречается в западной части Южной Америки — в некоторых районах Перу, Эквадоре, Колумбии и Боливии. Это заболевание эндемично и встречается обычно по берегам рек, в долинах на высоте 1000—3000 м и по обе стороны Анд. Переносчиком возбудителя являются москиты (флеботомусы) — Phlebotomus noguchi, P. verrucarum, P. peruensis. Заболевание чаще встречается в период дождей, когда указанных насекомых особенно много и они нападают на человека. Описано несколько крупных вспышек лихорадки Ороя. Так, в 1870 г. на строительстве железной дороги между Лимой и Ороя заболело и погибло несколько тысяч рабочих.

Источником инфекции, видимо, является больной человек, а также бессимптомные носители возбудителя. Не исключена возможность, что источником инфекции являются дикие животные, так как известны случаи, когда заболевание отдельных лиц отмечалось после ночевки в местности, где не было других людей.

Бартонеллы, попав при укусе москита в организм человека, проникают затем в кровяное русло. При острой инфекции паразиты обнаруживаются в крови — в эритроцитах, в клетках ретикуло-эндотелия селезенки, лимфатических узлов, печени, костного мозга и кожи. Печень увеличена, в ней имеются скопления гемосидерина. Селезенка и лимфатические узлы также часто увеличены. В печени и селезенке обнаруживаются инфаркты и мелкие очаги некрозов.

В костном мозгу наблюдается мегалобластоз и гиперплазия. У больных наблюдается тяжелая гипохромная анемия макроцитарного типа, вызванная гемолизом эритроцитов, пораженных бартонеллами. Иногда до 90% эритроцитов бывает поражено этими паразитическими организмами. При хроническом заболевании у больных развиваются некрозы и разрастание соединительной ткани с образованием ангиоэндотелиом и узелков на коже и в подкожной клетчатке. Бартонелл в этом случае удается обнаружить в эндотелиальных клетках на месте образования узелков. Однако в этих случаях их значительно меньше, чем в начальной фазе инфекционного процесса.

Инкубационный период 2—7 недель и более. Заболевание начинается с повышения температуры до 40°. Снижение температуры идет медленно. Лихорадочный период иногда продолжается до 6 недель.

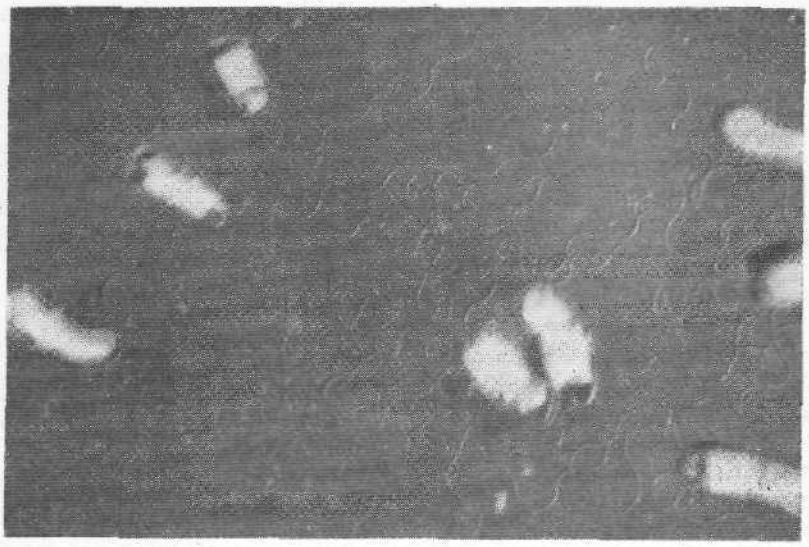


Рис. 96. Жгуты у Bartonella bacilliformis (по Peters, 1955).

В течение этого периода наблюдаются общее недомогание, тяжелые головные боли, боли в мышцах, суставах и в костях. Иногда наблюдается рвота, тошнота, язык обложен. Артериальное давление понижено. Селезенка увеличена обычно незначительно, печень прощупывается, болезненна.

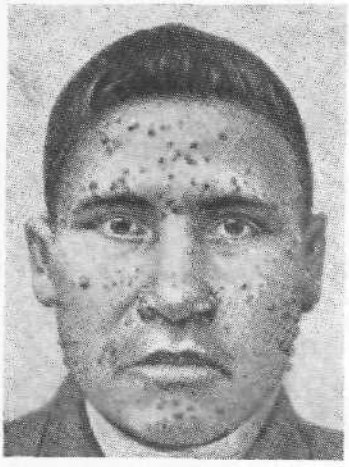


Рис. 97. Лицо больного бартонеллезом во второй стадии болезни (перуанская бородавка). (по Mayer, 1924).

Анемия развивается с самого начала болезни и быстро прогрессирует. Число эритроцитов снижается, содержание гемоглобина резко падает (до 20—30%), РОЭ ускорена.

По истечении 1—2 месяцев от начала болезни наступает следующая (вторая) стадия с образованием папул (перуанских бородавок). При этом температура может вновь повышаться, боли в мышцах, суставах и костях также возобновляются. На коже, обычно лица (рис. 97), вокруг суставов (нередко симметрично) появляются бородавчатые образования, под кожей также образуются узелки. На коже выступает сыпь вишнево-красного цвета.

Иногда узелки изъязвляются и инфицируются вторичной микрофлорой, что ведет к тяжелым осложнениям. Заживление узелков и язвочек обычно происходит через несколько недель без образования рубцов. Крупные узлы заживают через 3—4 месяца с образованием рубцов.

После перенесенного заболевания наблюдается стойкий иммунитет. У взрослых заболевание обычно протекает более тяжело, чем у детей. Летальный исход у взрослых достигает 40%.

В мазках крови, приготовленных обычным методом (фиксация в метиловом спирте, окраска по Романовскому — Гимзе), бартонеллы легко обнаруживаются при просмотре с иммерсионным объективом микроскопа. Этих паразитов также можно обнаружить в гистологических срезах из биопсированных кусочков бородавок и элементов сыпи. Ясно выраженная анемия также указывает на наличие данного заболевания.

Из серологических реакций применяется реакция связывания комплемента со специфическим антигеном, а также реакция агглютинации.

Лечение до последнего времени общеукрепляющее (витамины, препараты железа, экстракты печени и др.). Антибиотики (левомицетин, стрептомицин и др.) применяются при осложнениях для подавления вторичной инфекции.

Специфическая профилактика не разработана. Попытки вакцинации людей показали, что предохранить их полностью от заболевания не удается, однако тяжесть течения заболевания после вакцинации, по данным некоторых авторов, снижается.

Основной мерой профилактики является борьба с переносчиками (москитами) и предохранение от их укусов. Особенно это важно в периоды их массового лета. Борьба с москитами может проводиться как с личиночными формами, так и с взрослыми насекомыми. Предохранение от укусов москитов может быть также различным (применение репеллентов, применение сеток и пологов и т. п.).

ЛИТЕРАТУРА

Жданов В. М. Заразные болезни человека. М., 1955, стр. 115.
Засухин Д. БМЭ. М., 1957, т. 3, стр. 461.
Змеев Г. БМЭ. М., 1957, т. 3, стр. 463.
Кассирский И. А. и Плотников Н. Н. Болезни жарких стран. М., 1964.
Hertig M. Phlebotomus and Carrion's disease. Baltimore, 1942.
Hunter G. W. A manual of tropical medicine. Philadelphia, 1960.
Jirovec O. Parasitologie für Ärzte. Jena, 1960.
Manson-Bahr P. H. Manson's tropical diseases. London, 1957.
Mayer M. u. Kikuth W. В кн.: Abhandlungen aus dem Gebiet der Auslandskunde. Hamburg, 1927, Bd. 26, S. 319.
Peters D. a. Wigand R. Bact. Rev., 1955, v. 19, p. 150.
Weinman D. Trans. Am. Philos. Soc., 1944, v. 33, № 3, p. 290.
Wigand R. Morphologische, biologische und serologische Eigenschaften der Bartonellen. Stuttgart, 1958.

ГЛАВА XVI

СЕРРАЦИОЗ

А. К. Акатов

Серрациоз [serratiosis (лат.), Serratia marcescens infection, chromobacterial infection (англ.)] — вызываемое чудесной палочкой заболевание с различными проявлениями, чаще местного, но иногда и общего характера.

Этиология. Возбудитель — чудесная палочка Serratia marcescens Bizio, 1823 (Zoagalactina imetrofa Sette, 1824; Monas prodigiosa Ehrenberg, 1849). Синоним: Chromobacterium (Bacterium) prodigiosum. В определителе Bergey (1957) она отнесена к семейству Enterobacteriaceae, род Serratia.

S. marcescens — короткая, иногда сферической формы палочка размерами 0,5 × 0,5—1 μ, располагающаяся поодиночке или небольшими цепочками из 5—6 клеток. Грамотрицательна. Спор не образует. Подвижна, жгутики расположены перитрихеально. Чрезвычайно характерна форма жгутиков — они свернутые, кольцеобразные.

Чудесная палочка является нормальным обитателем воды и почвы. Встречается в пищевых продуктах.

При выращивании на чашке с агаром чудесная палочка образует круглые, слегка выпуклые колонии диаметром 1—2 мм. Поверхность колоний гладкая или мелкозернистая. Встречаются колонии в R-форме, а также слизистые варианты. Цвет колоний белый, переходящий в дальнейшем в оранжево-красный.

На косом агаре S. marcescens образует гладкий влажный белый налет, иногда с металлическим блеском. Через 3—4 суток культура приобретает оранжево-красный цвет. При росте в бульоне чудесная палочка дает равномерную муть с тонкой красной пленкой на поверхности среды и серым осадком на дне пробирки. Культура S. marcescens издает ароматический запах, напоминающий запах триметиламина. Оптимальная температура для роста S. marcescens 25—30°, но она может расти и при 37° (Taylor и Keane, 1962).

S. marcescens разлагает с образованием кислоты глюкозу, мальтозу, маннит, галактозу, сукрозу, салицин и ряд других сахаров (при разложении глюкозы иногда возможно появление газа).

Чудесная палочка разжижает желатину, закисляет и слегка свертывает лакмусовое молоко. Восстанавливает нитраты до нитритов, но не до газообразного азота. Образует ацетилметилкарбинол, но не образует индол. С метиловым красным дает отрицательную реакцию. Утилизирует цитрат, образует каталазу, но не образует уреазу и плазмокоагулазу. Является факультативным анаэробом.

Ряд штаммов чудесной палочки способен продуцировать красный пигмент, чем и объясняется соответствующая окраска бактериальных культур. Лучше всего пигмент образуется при выращивании S. marcescens в темноте

при температуре 25° (Haiby и др., 1961). По данным большинства авторов, пигмент хорошо растворим в спирте, эфире, хлороформе, бензоле и плохо растворим в воде. Williams с сотрудниками (1958) считают, что некоторые штаммы чудесной палочки продуцируют два пигмента: один — нерастворимый в воде и тесно связанный с микробной клеткой, другой — растворимый в воде и легко диффундирующий в питательную среду.

Полученные от больных штаммы S. marcescens высокопатогенны для *белых мышей, кроликов, белых крыс, но малопатогенны для морских свинок* (Aronson и Alderman, 1943; Bövre и Tönjum, 1963).

Подобно другим грамотрицательным подвижным бактериям, S. marcescens обладает О- и Н-антигенами. Ewing с сотрудниками (1959) изучили 115 штаммов чудесной палочки и на основе содержания разных О-антигенов разделили 104 штамма на 9 серологических групп (цит. по Haiby и др.).

Клиника. Чудесная палочка долгое время считалась сапрофитом. Однако за последние 10—20 лет накопились данные, которые указывают, что при определенных условиях она может вызвать тяжелые местные или общие заболевания, нередко с летальным исходом (Aronson и Alderman; Wheat с сотрудниками, 1951; Patterson с сотрудниками, 1952; Robinson и Woolley, 1957; Waisman и Stone, 1958; Mollaret и Chamfeuil, 1958; Haiby с сотрудниками). К числу заболеваний, вызываемых S. marcescens, относятся менингит, эндокардит, септицемия, энтероколит, отит и синусит, различные поражения легких. Чаще всего, однако, чудесная палочка вызывает инфекцию мочевых путей, в ряде случаев заканчивающуюся сепсисом. Заболевают обычно люди с пониженной общей сопротивляемостью (маленькие дети, лица пожилого возраста, больные другими заболеваниями и пр.).

Имеются сообщения о распространении серрациоза в лечебных учреждениях как типичной внутригоспитальной инфекции (Rabinowitz и Schiffrin, 1952; Taylor и Keane).

Широкое применение антибиотиков произвело значительные изменения в привычной микрофлоре человека и увеличило в его патологии роль S. marcescens, отличающейся высокой лекарственной устойчивостью (она резистентна к большинству антибиотиков, особенно пенициллину, эритромицину, тетрациклину, бацитрацину, стрептомицину).

Активны в отношении чудесной палочки, по данным большинства авторов, неомицин, полимиксин В, канамицин и в ряде случаев террамицин и хлоромицин. Эти антибиотики наряду с симптоматическими и общеукрепляющими средствами можно рекомендовать для лечения серрациоза. Необходимо, однако, в каждом отдельном случае этой инфекции изучать чувствительность выделенного штамма к возможно большему числу антибиотиков.

ЛИТЕРАТУРА

Aronson J. D. a. Alderman I. J. Bact., 1943, v. 46, p. 218.
Bergey D. Bergey's manual of determinative bacteriology. Baltimore, 1957, p. 361.
Bövre K. a. Tönjum A. M. Acta Path. Microbiol. Scand., 1963, v. 58, p. 251.
Haiby G., Mc Farland R. B. a. Moore G. H. Am. J. Clin. Path., 1961, v. 36, p. 256.
Mollaret L. et Chamfeuil R. Ann. Inst. Pasteur, 1958, v. 94, № 5, p. 643.
Patterson R. H., Banister G. B. a. Knight V. Arch. Int. Med., 1952, v. 90, p. 79.
Rabinowitz K. a. Schiffrin R. Acta med. orient., 1952, v. 11, p. 181.
Robinson W. a. Woolley P. B. Lancet, 1957, v. 1, № 6973, p. 819.
Taylor G. a. Keane P. M. J. Clin. Path., 1962, v. 15, № 2, p. 145.
Waisman H. A. a. Stone W. H. Pediatrics, 1958, v. 21, № 1, p. 8.
Wheat R. P., Zuckerman A. a. Rantz L. A. Arch. Int. Med., 1951, v. 88, p. 461.
Williams R. P., Taylor W. W., Hawkins D. a. Roth I. L., Nature, 1958, v. 182, № 4641, p. 1028.

ГЛАВА XVII

МИКОБАКТЕРИОЗ КОЖНЫЙ

А. К. Акатов

Микобактериоз кожный — доброкачественное местное кожное заболевание папулезного характера с хроническим течением, проявляющееся обычно в виде эндемических вспышек и вызываемое кислотоупорной палочкой M. balnei. Синонимы: болезнь плавательного бассейна, mycobacteriosis cutanea (лат.), swimming pool granuloma, sore elbow (англ.), Schwimmbadinfektion (нем.).

Этиология. Возбудитель — Mycobacterium balnei Nordén et Linell, 1951—неподвижная грамположительная палочка размерами 0,2—0,4 × 1,5—2,5 μ. Спор не образует. Кислотоупорна, хорошо окрашивается метиленовой синью. M. balnei является, по-видимому, нормальным обитателем воды и почвы. При нагревании до 56° гибнет в течение 15 минут, температуру 45° выдерживает в течение получаса.

M. balnei дает наилучший рост на питательных средах, содержащих 0,5—10% глицерина (Nordén и Linell, 1951). На среде Левенштейна — Йенсена при температуре 31° через 8—12 суток M. balnei образует плоские, с приподнятым центром и слегка неправильными краями колонии желтовато-белого цвета с влажным блеском. При дальнейшей инкубации колонии приобретают оранжевый оттенок. В бульоне M. balnei дает рост в виде осадка на дне пробирки. M. balnei может расти при температуре от 18 до 37° (Linell и Nordén, 1954; Mollohan и Romer, 1961). Оптимальная температура 30—31° при росте на среде Левенштейна — Йенсена и 34—35° при росте на глицериновом агаре.

M. balnei разлагает глюкозу и глицерин с образованием кислоты. Дает резко положительную каталазную реакцию. Индол не образует, H_2S образует непостоянно. Нитраты не восстанавливает.

Из экспериментальных животных наиболее восприимчивы к M. balnei белые мыши, у которых при внутрибрюшинном заражении развивается тяжелое заболевание, в большинстве случаев заканчивающееся гибелью животных. Менее патогенна M. balnei для кроликов и почти непатогенна для морских свинок и крыс.

Клиника. Болезнь начинается обычно через 2—4 недели после купания в бассейне и выражается в появлении на коже красноватой папулы размером с рисовое зерно. В подавляющем большинстве случаев локализация поражения — локоть (чаще один, очень редко оба), значительно реже — колено. В последующие 2 недели папула увеличивается в размерах, дости-

тая объема фасоли, становится более плотной и приобретает пурпурно-красный оттенок. Спустя еще несколько недель папула обычно изъязвляется, возникает мокнущая поверхность, которая затем покрывается коричневатой корочкой. Нередко вокруг основного поражения появляются дополнительные мелкие папулы. Общих симптомов не бывает. Регионарные лимфатические узлы, как правило, в процесс не вовлекаются. Заболевание протекает доброкачественно и заканчивается самоизлечением через 6 месяцев — 2 года.

Патологическая анатомия. При гистологическом исследовании поражения отмечается картина гранулематозного воспаления со скоплениями эпителиоидных клеток и лимфоцитов. В отдельных случаях наблюдаются типичные туберкулоидные очаги с эпителиоидными и гигантскими клетками типа Лангханса. В центре гранулем часто отмечается наличие фибриноидного некроза. Во многих случаях в препаратах обнаруживаются M. balnei.

Лечение. Для лечения кожного микобактериоза применяли различные методы: антибиотики, противотуберкулезные препараты, витамины, антисептические мази, рентгенотерапию, иссечение папулы с последующим замещением дефекта кожным лоскутом (Mollohan и Romer; Schaefer и Davis, 1961). Однако ни в одном случае не удалось добиться лечебного эффекта. Антибиотики, активные in vitro (стрептомицин, неомицин, канамицин, циклосерин, тиротрицин), оказались неэффективными при лечении. После иссечения гранулем нередко отмечались рецидивы заболевания.

Эпидемиология. Заболевания кожным микобактериозом впервые были зарегистрированы в Швеции в конце 30-х и начале 40-х годов нашего столетия (Nordén и Linell; Hellerström, 1951). В дальнейшем эта инфекция была обнаружена в США и Канаде (Rees и Bennett, 1953; Greenberg и Kupka, 1957). Чаще всего инфекция проявляется в виде вспышек, охватывающих от нескольких человек до нескольких сотен (вспышка, описанная Mollohan и Romer, насчитывала 262 заболевших). Во всех случаях заболевание было связано с пользованием плавательным бассейном. С краев бассейна и из воды выделяли M. balnei, совершенно аналогичные тем, которые были выделены из папулезных поражений больных. Заражение происходит при проникновении возбудителя через мелкие скарификации кожи, что было экспериментально проверено Linell и Nordén, которые наносили чистую культуру M. balnei на скарифицированную поверхность кожи двух добровольцев и получили у обоих типичные для кожного микобактериоза папулезные поражения. В подавляющем большинстве заболевают люди молодого возраста. Mollohan и Romer сообщают, что 86% заболевших были в возрасте от 10 до 19 лет.

Профилактика заболевания сводится к устройству бассейнов с гладкими стенками (без шероховатостей) и к тщательной обработке воды. С этой целью Linell и Nordén предлагают осаждение органических примесей из воды с помощью сульфата алюминия, фильтрование ее через песчаные фильтры и усиленное хлорирование.

В заключение следует отметить, что существует еще одна точка зрения на этиологию кожного микобактериоза. Hellerström (1951) описал 6 случаев болезни плавательного бассейна, при которых поражения локализовались на лице и по строению напоминали типичную волчанку. Хотя возбудитель ни в одном случае выделен не был, Hellerström не сомневался, что им была туберкулезная палочка. В дальнейшем это предположение было подтверждено Brück (1952) и самим Hellerström (1961), которым удалось выделить туберкулезную палочку человеческого типа в 2 случаях болезни плавательного бассейна. Суммируя имеющиеся данные, Brück считает, что кожный

микобактериоз, связанный с заражением в плавательном бассейне, представляет собой инфекцию двоякого рода; в одних случаях возбудителем заболевания является M. balnei, в других — M. tuberculosis.

ЛИТЕРАТУРА

Brück C. Acta dermato-venerol., 1952, v. 32, p. 443.
Greenberg A. E. a. Kupka E. Publ. Health Reports, 1957, v. 72, № 10, p. 902.
Hellerström S. Acta dermato-venereol., 1951, v. 31, p. 194.
Hellerström S. Hautarzt, 1961, Bd. 12, № 10, S. 473.
Linnell F. a. Nordén Å. Acta tuberc. scandinav., 1954, Suppl 33, p. 1.
Molloha n C. S. a. Romer M. S. Am. J. Publ. Health., 1961, v. 51, p. 883.
Nordén Å. a. Linell F. Nature, 1951, v. 168, p. 826.
Rees R. B. a. Bennett J. H. J. Am. Med. Ass., 1953, v. 152, p. 1606.
Schaefer W. B. a. Davis C. L. Am. Rev. Resp. Dis., 1961, v. 84, № 6, p. 837.

ГЛАВА XVIII

МИКОБАКТЕРИОЗ АБСЦЕДИРУЮЩИЙ

А. К. Акатов

Микобактериоз абсцедирующий — редкое заболевание с хроническим течением, выражающееся в образовании подкожных абсцессов и вызываемое кислотоупорной палочкой M. abscessus. Латинское название болезни — mycobacteriosis abscidans.

Этиология. Возбудитель — Mycobacterium abscessus (Moore et Frerichs, 1953) — неподвижная палочка, отличающаяся заметным полиморфизмом. Ее размеры 0,2—0,5 × 1—7μ. Встречаются кокковидные формы диаметром 0,5 μ. По Граму возбудитель окрашивается положительно, обладает выраженной кислотоупорностью. В культурах старше 5-дневного возраста иногда обнаруживаются некислотоупорные палочки. По-видимому, M. abscessus является нормальным обитателем почвы. Она переносит нагревание до 60° в течение 10—20 минут, но погибает спустя 40 минут.

M. abscessus была выделена Mooge и Frerichs (1953) при посеве материала от больной на агар Сабуро. После 4-дневной инкубации при 37,5° на агаре можно было наблюдать гладкие с влажным блеском колонии диаметром 0,5—2 мм, с приподнятым центром и более плоскими краями. Колонии были окрашены в светло-кремовый цвет, который переходил затем в коричневатый. В бульоне M. abscessus давала рост в виде осадка на дне пробирки и хрупкой пленки на поверхности среды. Было установлено, что M. abscessus растет на простых питательных средах, однако наилучший рост она дает на средах, содержащих глицерин. Оптимальная температура роста 37,5°, хотя M. abscessus может расти и при 22—25°. При 42° рост отсутствует.

M. abscessus утилизирует глюкозу, левулезу и маннозу на среде Мерриля (Merrill, 1931). Лакмусовое молоко слегка подщелачивает, но не свертывает. Желатину не разжижает. Культуры 3-недельного возраста восстанавливают нитраты до нитритов, культуры в возрасте до 10 дней этой способностью не обладают.

Для экспериментальных животных M. abscessus мало патогенна. Наиболее восприимчивы к ней морские свинки.

Клиника и патологическая анатомия. Единственный, по-видимому, случай заболевания абсцедирующим микобактериозом, вызванного M. abscessus, описан Mooge и Frerichs в 1953 г. Заболела женщина в возрасте 62 лет, у которой началось опухание левого коленного сустава, сопровождавшееся болезненностью и затруднением подвижности. За 48 лет до этого больная

получила травму этого сустава с повреждением кожных покровов и смещением коленной чашечки, однако в течение длительного времени последствия травмы ее не беспокоили. Больная была оперирована. Из удаленных фрагментов коленного сустава были выделены кислотоупорные палочки.

У больной диагностировали туберкулез и начали ее лечить инъекциями стрептомицина с пенициллином. Спустя несколько дней у больной появилась припухлость в области обеих ягодиц, связанная с формированием абсцессов в подкожножировой клетчатке, где они образовывали многочисленные синусы.

Абсцессы распространялись до наружной фасции большой ягодичной мышцы и захватывали нижний слой кожи. Центр абсцесса составляла зона казеозного некроза, вокруг которого располагалась зона фиброзной ткани с многочисленными грануляциями. Вокруг некротических очагов наблюдалось множество гигантских и эпителиоидных клеток и лимфоцитов. В ряде случаев скопления гигантских клеток образовывали небольшие туберкулы. Из абсцессов были выделены кислотоупорные палочки, которые вместе с выделенными из коленного сустава были индентифицированы впоследствии как M. abscessus. После вскрытия и дренирования абсцессов заболевание закончилось выздоровлением.

Авторы полагают, что во время травмы микобактерии проникли из почвы в коленный сустав. После оперативного вмешательства они начали гематогенным путем распространяться по организму, в значительной части осели в ягодичной области и вызвали там абсцессы, поскольку эта область стала locus minoris resistentiae вследствие многочисленных инъекций антибиотиков.

Два других случая заболевания, сходного по клинической и отчасти патоморфологической картине с абсцедирующим микобактериозом, описаны Brock, Kennedy и Clark (1960), и Limbos с сотрудниками (1961). В первом случае у женщины через 3 недели после травмы в области бедра появились абсцессы. Эти абсцессы располагались в подкожной клетчатке и захватывали нижний слой кожи. Заболевание закончилось спустя 2 года самопроизвольным излечением. Во втором случае абсцесс в ягодичной области возник у женщины, длительное время страдавшей трахеобронхиальной аденопатией. Заболевание закончилось выздоровлением после вскрытия и дренирования абсцесса.

В обоих случаях из абсцессов были выделены кислотоупорные палочки, обладавшие весьма сходными свойствами. Палочка, обнаруженная Limbos и др., была идентифицирована как Mycobacterium fortuitum, которая относится по классификации Runyon (1958) к IV группе атипичных микобактерий. Палочку, выделенную Brock и др., идентифицировали как атипичную микобактерию, также относящуюся к IV группе. Микобактерии, обнаруженные в обоих случаях, характеризовались сравнительно быстрым ростом при 20—25° (колонии появлялись уже спустя 2—4 суток), отсутствием пигмента, лекарственной устойчивостью. Они были непатогенны для морских свинок и патогенны для белых мышей.

В случаях, описанных Moore и Frerichs, с одной стороны, и Brock с сотрудниками и Limbos с сотрудниками — с другой, картины заболеваний были весьма сходны, в то время как свойства возбудителей заметно различались.

Можно предположить, что разные атипичные микобактерии, обладающие обычно весьма низкой патогенностью для человека, при благоприятных для микробов условиях могут вызвать очень сходные хронические заболевания, выражающиеся в образовании подкожных абсцессов.

ЛИТЕРАТУРА

Brock J. M., Kennedy C. B. a. Clark W. H. Arch. Dermatol., 1960, v. 82, p. 918.
Limbos P., Bretey J., Jadin J. a. Brutsaert P. Ann. Soc. Belg. Med. Trop. 1961, v. 41, p. 127.
Merrill M. H. J. Bact., 1931, v. 21, p. 361.
Moore M. a. Frerichs J. B. J. Invest. Dermat., 1953, v. 20, p. 133.
Runyon E. H. Leprosy Briefs, 1958, v. 9, № 6, p. 21

ГЛАВА XIX

ХРОМОБАКТЕРИОЗ

А. К. Акатов

Хромобактериоз — редкое заболевание септического характера с тяжелым течением, вызываемое пигментобразующей палочкой Chromobacterium violaceum Manilae. Синонимы: chromobacteriosis (лат.), bacillus violaceus infection (англ.).

Этиология. Возбудитель — Chromobacterium violaceum Manilae Woolley, 1905. Синонимы: Bacillus violaceus Manilae, Pseudomonas manilae. По данным Н. А. Красильникова (1949), Chr. violaceum Manilae не является вариантом Chromobacterium violaceum (Bergonzini, 1881) (семейство Bacteriaceae), а представляет собой самостоятельный вид, относящийся к семейству Pseudomonadaceae.

Pseudomanas manilae — короткая грамотрицательная палочка размером 0,6×1,0—1,5 μ. Подвижна (монотрих); в мазке чаще располагается поодиночке, реже парами и группами. Спор не образует. Ps. manilae является, по-видимому, нормальным обитателем воды и почвы (Schattenberg и Harris, 1942; Н. А. Красильников), по крайней мере в некоторых географических областях (Северная Америка, Филиппины).

На агаре Ps. manilae образует крупные (диаметром 5—7 мм и более) гладкие выпуклые колонии с влажным блеском. Оптимальная температура роста 37° (Woolley, 1905). Характерным свойством Ps. manilae является образование пигмента, имеющего различные оттенки: от темно-фиолетового до пурпурного (Woolley, Black и Shahan, 1938; Soule, 1939). Woolley указывает, что пигмент хорошо растворим в воде; по данным Black и Shahan, он расстворим только в спирте.

Ps. manilae гидролизует крахмал и расщепляет глюкозу с образованием кислоты. Желатину разжижает слабо, лакмусовое молоко не изменяет. Нитраты восстанавливает до нитритов. На кровяном агаре дает гемолиз. Экзотоксина не образует. Является облигатным аэробом.

Экспериментальные животные весьма чувствительны к заражению Ps. manilae. При внутривенном или внутрибрюшинном заражении кроликов, морских свинок и белых мышей большинство животных погибает через 10—72 часа при явлениях тяжелой интоксикации.

Иммунитет при этом заболевании изучен очень мало. Schattenberg и Harris показали, что двукратная иммунизация мышей фильтратом бульонкой культуры Ps. manilae защищала их от гибели при заражении 2 DCL этой культуры.

Клиника. Впервые заболевание хромобактериозом наблюдал Woolley (1905) на Филиппинах у карабао — водяных буйволов (water-buffalo) [1].

[1] Следует указать, что термин «хромобактериоз» вряд ли можно признать удачным для обозначения заболевания, вызываемого Ps. manilae, особенно в связи с тем, что в последнее время этот термин нередко употребляют для обозначения более частого заболевания человека, вызываемого чудесной палочкой Chromobacterium prodigiosum (Serratia marcescens). Термин «манильская болезнь» кажется нам более подходящим.

Болезнь у карабао протекала по типу острой геморрагической септицемии и заканчивалась гибелью животных. Из легких и лимфатических узлов погибших животных была выделена Ps. manilae.

В доступной литературе нам удалось найти описание только 3 случаев хромобактериоза людей (Black и Shahan, Soule, Schattenberg и Harris). Все 3 случая закончились летально. Два из них протекали хронически (15 и 9 месяцев), один — по типу острой инфекции (7 дней). Инкубационный период был коротким — 2—3 дня. Заболевание начиналось с резкого повышения температуры и увеличения лимфатических желез, регионарных по отношению к входным воротам инфекции (паховые или шейные). В месте внедрения возбудителя, а также на коже туловища и верхних конечностей появлялись поражения, напоминающие сибиреязвенные карбункулы и окруженные кольцом пустул, гной в которых имел фиолетовый оттенок. Развивался общий лимфаденит. Эти явления сопровождались лихорадкой септического типа. При хроническом течении болезни острые симптомы через некоторое время проходили, а спустя несколько месяцев появлялись вновь.

Патологическая анатомия. При вскрытии больных, погибших от хромобактериоза, обнаружены многочисленные очаги некроза в лимфатических железах, легких, печени, селезенке. Форма очагов чаще неправильная, реже круглая или овальная; размеры от точечных до 1 см в диаметре; цвет грязно-белый. В местных лимфатических железах нередко наблюдается массивная деструкция.

При микроскопическом исследовании в очагах отмечен гранулярный некроз. Клеточная реакция выражена очень слабо: на периферии некротических фокусов наблюдаются лишь отдельные лимфоциты и полинуклеары. Из очагов некроза и крови погибших выделена Ps. manilae.

Лечение. О лечении хромобактериоза имеется очень мало сведений. Все описанные случаи заболевания имели место до начала широкого применения антибиотиков. Сульфаниламиды и переливания крови оказались неэффективными (Black и Shahan, Soule).

Эпидемиология. Эпидемиология и профилактика болезни также мало изучены. В *одном случае заболеванию предшествовало купание* в пруду, в другом — незначительная травма стопы. Есть все основания считать, что Ps. manilae проникает в организм человека через мелкие повреждения кожи. Возможность такого пути заражения была экспериментально доказана Schattenberg и Harris в опыте на кроликах и белых мышах.

Можно предположить, что отсутствие в последние годы сообщений о случаях хромобактериоза у людей в значительной мере объясняется широким применением антибиотиков и возможностью в связи с этим купировать заболевание еще до установления правильного бактериологического диагноза.

ЛИТЕРАТУРА

Красильников Н. А. Определитель бактерий и актиномицетов. М.—Л., 1949, стр. 389; 501.
Black M. E. a. Shahan J. J. Am. Med. Ass., 1938, v. 110, p. 1270.
Schattenberg H. J. a. Harris W. H. J. Bact., 1942, v. 44, p. 509.
Soule M. H. Am. J. Path., 1939, v. 15, № 5, p. 592.
Woolley P. G. Bull. Johns Hopkins Hosp., 1905, v. 16, № 1, p. 89.

ГЛАВА XX

БОТРИОМИКОЗ

А. К. Акатов

Ботриомикоз — заболевание, выражающееся в появлении на коже или слизистых оболочках доброкачественной опухоли, представляющей собой разрастание грануляционной ткани. Другие названия болезни — ботриомикома, пиогенная гранулема, телеангиэктатическая гранулема, botryomycosis, staphylococcic actinophytosis (лат.), pyogenic granuloma, blood wart (англ.).

Этиология. Заболевание известно уже давно, однако его этиологию пока еще нельзя считать окончательно выясненной, хотя большинство авторов полагает, что возбудителем ботриомикоза является золотистый стафилококк.

История изучения этого вопроса достаточно подробно представлена в работе Rowe (1958). В 1879 г. Rivolta и в 1887 г. Bollinger описали опухоль, похожую по виду на тутовую ягоду и появлявшуюся на мошонке и семенном канатике лошадей после кастрации. Bollinger высказал предположение, что заболевание вызывалось специфическим паразитом грибковой природы, имеющим тенденцию расти гроздьями. Он назвал его Botryomyces. В 1897 г. Poncet и Dor описали заболевание человека, выражавшееся в появлении гранулем на ножке, очень напоминавших по структуре «тутовую ягоду» Rivolta и Bollinger. Это заболевание было названо botryomycosis hominis. Позднее Bodin (1902) и Crocker (1903) высказали убеждение, что возбудителем ботриомикоза человека является Staph. aureus, а Hartzell (1904) предложил для этого заболевания название «пиогенная гранулема» (вышеуказанные работы цитированы по Powe).

Сторонники стафилококковой этиологии пиогенной гранулемы подчеркивают наличие в опухоли воспалительной реакции и обнаружение в кровянисто-гнойном ее содержимом чистой культуры стафилококка (Drake и др., 1943; Rupe и Lockward, 1947). *Необычную реакцию тканей на внедрение* стафилококка Drake и др. в значительной степени связывают со свойствами штамма-возбудителя. По их мнению, маловирулентные стафилококки с пониженной инвазивной способностью, попадая в ткани, оседают там и поддерживают хронический воспалительный процесс с гранулематозной тканевой реакцией.

Сторонники неинфекционной этиологии ботриомикоза (Riley, 1948; McGeoch, 1961) указывают, что в ранней стадии заболевания воспалительной реакции в опухоли не наблюдается и выделить из нее микробную флору не

удается. По своей гистологической структуре опухоль очень напоминает ангиому. В дальнейшем, однако, через многочисленные эрозии в нее проникает посторонняя микрофлора (чаще всего стафилококк), что и ведет к появлению воспалительной реакции.

Клиника. Пиогенная гранулема возникает на поверхностях, покрытых плоским эпителием. Обычно ее появлению предшествуют незначительные травмы (Morehead и др., 1944; Riley, А. Шнейдман, 1961). Наиболее частые локализации поражения — кожа кистей рук, стоп, лица, плеч, спины, промежности, слизистая ротовой полости (в том числе и язык), носа, глотки, влагалища, шейки матки, мочевого пузыря, уретры. Kerr (1951), суммируя материал по 289 хирургическим случаям пиогенной гранулемы, сообщил, что в 143 случаях она локализовалась в ротовой полости (в 20 случаях на языке) и в 21 случае — в носу.

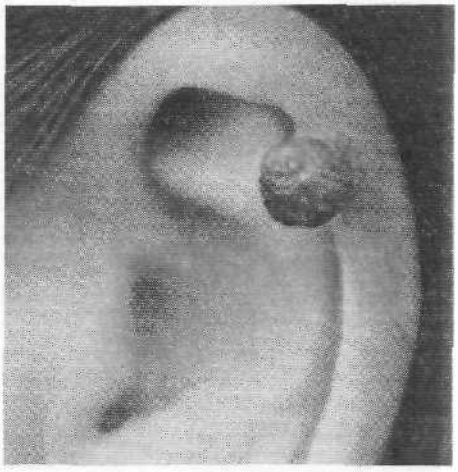


Рис. 98. Ботриомикома (по Л. Н. Машкилейсону).

Заболевание проявляется в возникновении воспалительной опухоли округлой формы диаметром от 0,25 до 6 см (в среднем 1 см) (*рис.* 98). Чаще опухоль бывает на ножке длиной до 1 см, но нередки и сессильные (сидячие) гранулемы. В ранней стадии опухоль имеет ярко- или темно-красный цвет, однако в дальнейшем может становиться черно-коричневой в результате экстравазации крови. Консистенция обычно твердая или эластичная, но нередко центральная часть опухоли мягкая из-за обильных грануляций. Часто на поверхности гранулемы наблюдаются зоны некроза с корочками, изъязвлениями и гнойным или гнилостным отделяемым, издающим неприятный запах. Весьма характерный признак пиогенной гранулемы — частые геморрагии, в связи с чем она получила название «кровяная бородавка».

Обычно опухоль безболезненна, но иногда вызывает зуд, особенно при расположении на волосистой части лица. Нередко заболевание сопровождается местными лимфаденитом и лимфангоитом, а также повышением температуры.

Патологическая анатомия. При гистологическом изучении пиогенной гранулемы обычно обнаруживаются разрастания грануляционной ткани, пронизанные большим количеством кровеносных сосудов. Для этой опухоли характерно усиленное образование капилляров и более крупных сосудов капиллярного типа с утолщенными стенками, что очень напоминает картину ангиомы. Сосудистая сеть имеет гроздевидное строение, чем и объясняется дольчатая структура опухоли. В сосудах наблюдается умеренная пролиферация эндотелия. Окружающая сосуды ткань инфильтрирована полиморфноядерными лейкоцитами, лимфоцитами, моноцитами, плазматическими и тучными клетками. Развитие опухоли начинается в соединительнотканном слое кожи или слизистой, и рост ее идет в направлении эпителия, который обычно покрывает гранулему снаружи. Однако нередко под напором растущей опухоли плоский эпителий разрушается и на поверхности гранулемы

образуются кровоточащие эрозии, которые легко подвергаются инфицированию.

Формирование опухоли происходит обычно в течение нескольких недель. Иногда вначале она растет медленно, но затем в течение короткого времени достигает максимального размера, после чего сохраняется в этом состоянии неопределенно долго, не обнаруживая тенденции к заживлению. Быстрота роста опухоли зависит от ее кровоснабжения.

При неполном удалении опухоль вновь начинает расти и достигает первоначальных размеров (Rupe и Lockward, McGeoch). Но и тотальная экстирпации гранулемы не всегда предохраняет от рецидива заболевания (Manning, 1959).

Диагностика. Правильная диагностика пиогенной гранулемы представляет известные трудности. Хотя это заболевание встречается сейчас не столь редко, оно еще недостаточно хорошо изучено. В связи с этим нередки диагностические ошибки как в сторону уменьшения случаев пиогенной гранулемы, так и в сторону их увеличения. Особенно трудно дифференцировать ботриомикоз от ангиомы, рака, папилломы, острых и хронических воспалений и ряда других заболеваний (Rowe, McGeoch, А. Шнейдман).

Лечение. Для лечения пиогенной гранулемы, помимо оперативного удаления (иссечение в области здоровых тканей), применяют прижигание сухой углекислотой, диатермокоагуляцию, ультрафиолетовое облучение, рентгено- и радиотерапию.

Эпидемиология. Заболевания пиогенной гранулемой наблюдаются примерно с одинаковой частотой у лиц обоего пола. Молодые люди заболевают чаще, чем пожилые. Довольно часто болеют беременные женщины, у которых опухоли появляются на слизистой полости рта или шейки матки —«опухоли беременности» (McGeoch, Morehead и др.). Изучение основных вопросов эпидемиологии заболевания затруднено тем, что этиология пиогенной гранулемы окончательно не выяснена и единой точки зрения по этому вопросу нет.

ЛИТЕРАТУРА

Шнейдман А. Вестн. дерматол., 1961, № 3, стр. 71.
Drake C. H., Sudler M. T. a. Canuteson R. I. J. Am. Med. Ass., 1943, v. 123, p. 339.
Kerr D. A. Oral Surg., 1951, v. 4, p. 158.
Manning E. L. Arch. Otolaryngol., 1959, v. 70, № 4, p. 502.
McGeoch A. H. Austral. J. Dermatol., 1961, v. 6, № 1, p. 33.
Morehead R. P., Woodruff W. E. a. Thomas W. C. Am. J. Obst. a. Gynec., 1944, v. 47, p. 546.
Riley K. A. Arch. Dermat. Syph., 1948, v. 58, p. 85.
Rowe L. Arch. Dermatol., 1958, v. 78, № 3, p. 341.
Rupe L. O. a. Lockward H. J. U. S. Nav. Med. Bull., 1947, v. 47, p. 156.

ГЛАВА XXI

КОНЪЮНКТИВИТЫ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ

С. И. Тальковский и Е. П. Землянщкая

В данную главу включены следующие конъюнктивиты бактериальной этиологии: острый эпидемический конъюнктивит, острый пневмококковый конъюнктивит, острый стрептококковый конъюнктивит, острый стафилококковый конъюнктивит, острый конъюнктивит, вызванный кишечной палочкой, блефароконъюнктивит подострый, овечий коринебактериоз (овечья офтальмия).

ОСТРЫЙ ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ КОНЪЮНКТИВИТ

Острый эпидемический конъюнктивит, известный с древнейших времен, был занесен в Европу из Египта войсками Наполеона, после чего стали наблюдаться эпидемии этого заболевания в европейских государствах и в России. Однако постоянными очагами острого эпидемического конъюнктивита продолжают оставаться Африка, Азия и Австралия.

Во всех государствах Европы, так же как и в Северной и Южной Америке, эпидемии конъюнктивита описывались неоднократно. В СССР же постоянными очагами этого заболевания являются республики Средней Азии и реже Закавказья и Северного Кавказа (П. Ф. Архангельский, 1938; О. А. Дудинов, 1930; Н. М. Павлов, 1938). На Севере это заболевание встречается редко. Следует отметить, что в последние годы частота этого конъюнктивита в СССР значительно снизилась, однако эпидемиологическое значение его остается довольно значительным.

Этиология. Специфическим возбудителем заболевания является Bacillus Koch—Weeks (Koch, 1883; Weeks, 1886). Синонимы: Bacillus aegyptius (Trevisan, 1889), Bacterium aegyptiacum (Lehmann, 1889), Haemophilus conjunctivitidis (Bergey и др., 1923), Haemophilus aegyptius (Bergey, 1957).

Bacillus Koch—Weeks — палочка шириной 0,25—0,5 μ и длиной 1—2,5 μ, располагается единично или в виде коротких цепочек, иногда в форме нитей; неподвижна, спор не образует, грамотрицательна. Бактерия требовательна к питательным средам, растет только при наличии в средах V фактора (фосфопиридин нуклеотид) и X фактора (гемин). Для выращивания можно применять обычные питательные среды: *мясо-пептонный бульон*, 1,5—2% *мясо-пептонный агар с добавлением V и X факторов — агар* Филдса, кровяной агар, среду *Левинталя. На жидких средах наблюдается* рост в виде равномерной мути с последующим выпадением осадка. На твер-

дых средах микроб растет в виде мелких, 0,5—0,8 мм, круглых, прозрачных колоний, гемолиза не вызывает. Оптимальная температура роста 34—37°.

Микроб разлагает с образованием кислоты глюкозу, фруктозу и галактозу, не разлагает ксилозу, мальтозу, сахарозу, лактозу и маннит. Индола не образует. Восстанавливает нитраты с образованием нитритов.

Для лабораторных животных не патогенен.

Близкой формой микроорганизмов, дающей картину острого конъюнктивита, является Haemophilus influenzae (Topley и Wilson, 1955; Bergey, 1957). По своим морфологическим и биохимическим свойствам не отличается от Bac. Koch—Weeks, но имеет отличный от Bac. Koch—Weeks антигенный состав.

Патологическая анатомия. В патологоанатомическом отношении конъюнктивит Коха—Уикса лишен какой-либо специфичности, так как при нем констатируются те же изменения, которые присущи всем общим катаральным процессам в конъюнктиве: гиперемия, инфильтрация, отек, изменения в эпителии; кровоизлияния при конъюнктивите Коха—Уикса происходят или вследствие повышенной порозности сосудистой стенки — при точечных формах, или вследствие нарушения ее целости — при более крупных кровоизлияниях (А. И. Покровский, 1960).

В общем можно отметить, что степень выраженности патологоанатомических изменений соответствует интенсивности клинических симптомов. Следует отметить, что палочки Коха—Уикса в начале процесса обнаруживаются на поверхности эпителиального покрова между сосочками и складками конъюнктивы; в дальнейшем они проникают в самый эпителий и в глубь инфильтрированной ткани конъюнктивы.

Течение, симптомы, осложнения, прогноз. Инкубационный период конъюнктивита Коха—Уикса, начинающегося обычно внезапно, колеблется от нескольких часов до 1—2 суток.

По интенсивности выраженности процесса различают легкую, среднюю и тяжелую формы конъюнктивита Коха—Уикса (М. М. Золотарева, 1955); другие авторы (П. Ф. Архангельский, 1938) определяют тяжесть процесса по четырехбалльной системе. Однако такое деление является лишь условным, так как всегда возможен переход одной формы в другую.

Болезнь, чаще поражая оба глаза, реже один глаз, начинается с гиперемии конъюнктивы век, быстро распространяющейся на переходные складки и на конъюнктиву глазного яблока. С самого начала появляется слизистое, а затем гнойное отделяемое, характер которого может быть в дальнейшем различным: серозно-фибринозный при наличии пленок или умеренный серозно-гнойный.

Гиперемия обычно резко выражена на всех участках конъюнктивы; при этом уже с самого начала по ходу расширенных сосудов обнаруживаются кровоизлияния от мелких точечных до более обширных, что и является характерным для конъюнктивита Коха—Уикса. В области же глазной щели на конъюнктиве глазного яблока обнаруживаются серовато-белые образования треугольного очертания, основанием к лимбу роговицы и в виде полоски вокруг последней, что объясняют уплотнением в этих частях соединительнотканной основы конъюнктивы.

В некоторых случаях конъюнктивит Коха—Уикса протекает при менее выраженных клинических явлениях: умеренная гиперемия, кровоизлияния незначительны или совсем отсутствуют (негеморрагическая форма).

Нередким, но не обязательным для трактуемого конъюнктивита, является также отек конъюнктивы, особенно в области нижней переходной складки.

Конъюнктивиту Коха—Уикса могут сопутствовать и некоторые поражения роговой оболочки — чаще в виде поверхностного точечного кератита, имеющего благоприятное течение, но могут быть и более тяжелые язвенные формы (Iunes, 1924).

В ряде случаев отмечается распространение процесса на радужную оболочку, отвечающую на действие возбудителя гиперемией или наличием ирита.

В детском возрасте (до 2 лет) болезнь часто (56%) протекает более тяжело и ей сопутствуют общие явления в виде повышения температуры, головной боли, болей в конечностях, бессонницы, невралгий, увеличения предушных лимфатических узлов — состояние, подобное гриппозному. Именно в этом возрасте и наблюдаются наиболее тяжелые пленчатые и бленнорейные формы конъюнктивита Коха—Уикса (О. А. Дудинов, 1930; Н. М. Павлов, 1938). Такое тяжелое течение последнего нередко обусловливается общим упадком сопротивляемости детского организма после перенесенных истощающих заболеваний. Длительность болезни определяется в 2—4 недели; однако необходимо при этом учитывать частую возможность смешанной инфекции, для выявления которой необходимы бактериологические исследования; последние необходимы также для установления бациллоносительства и они особенно важны в случае пленчатых и бленнорейных форм.

Бактериологический диагноз. Бактериологическому исследованию подлежат выделения конъюнктивы больного. Исследуемый материал забирают стерильным тампоном. Bac. Koch—Weeks характеризуется нестойкостью к воздействию физических факторов: света, температуры, высыхания. В связи с этим рекомендуется посев исследуемого материала на питательные среды производить сейчас же после взятия.

Из материала, взятого от больного, готовят мазки, окрашивают по Граму и исследуют под микроскопом. В положительных случаях в мазках обнаруживаются грамотрицательные мелкие палочки, расположенные одиночно или в виде коротких цепочек. Для выделения чистой культуры делают посев на кровяной агар, среду Левинталя или агар Филдса, выдерживают 24 часа в термостате при температуре 37°. Определяют выросшую культуру по морфологии бактерий, характеру роста на средах и биохимической активности.

Окончательную идентификацию выделенной чистой культуры проводят путем постановки реакции агглютинации с сыворотками кроликов, иммунизированных чистой культурой Bac. Koch—Weeks, имеющейся в музеях.

Лечение. Для лечения острого эпидемического конъюнктивита Коха—Уикса прибегают к местной и общей терапии.

Из местных средств в широкой врачебной практике находят применение препараты серебра в виде 1—2% раствора ляписа, которым на протяжении 3—6 дней ежедневно однократно прижигают конъюнктиву вывернутых и сближенных век таким образом, чтобы они прикрывали собой роговую оболочку. Избыток ляписа нейтрализуют физиологическим раствором поваренной соли. Вместо ляписа находят также применение капли из 3—5% раствора колларгола, протаргола, таргезина и др., которые закапывают в конъюнктивальный мешок 3—4 раза в день.

Некоторые авторы (И. И. Казас, 1924) более действенной при описываемом конъюнктивите считают 1—1,5% желтую ртутную мазь, которая особенно показана в детском возрасте, когда конъюнктивит Коха—Уикса осложняется наличием фликтен.

Кроме указанного, прибегают к промыванию конъюктивального мешка растворами оксицианистой ртути (1:5000), фурацилина (1:5000) и др., а для предупреждения склеивания краев век и мацерации кожи смазывают их индифферентными или антисептическими мазями (2% борной, 5% ксероформной).

Следует все же признать, что лечение конъюнктивита Коха—Уикса сульфаниламидами и антибиотиками является более эффективным, так как палочки Коха—Уикса являются чувствительными к тем и другим, хотя и встречаются штаммы этих палочек, устойчивые к этим препаратам.

Из сульфаниламидных препаратов чаще пользуются альбуцидом в виде припудривания конъюнктивы мелким порошком один раз в сутки с последующим 5—6-кратным закапыванием 30% раствора или закладыванием за веки с такой же частотой 30% альбуцидной мази; в других случаях ограничиваются только закапыванием 30% раствора через каждые 2—3 часа (А. З. Гольденберг, 1946).

Вместо альбуцидной нередко пользуются и 5 — 10% сульфазоловой мазью (М. М. Золотарева, 1955).

Во избежание рецидивов и обострений применение сульфаниламидных препаратов следует продолжать на протяжении еще 2—3 дней после исчезновения всех клинических проявлений описываемого конъюнктивита.

Несмотря на ограниченные в офтальмологической практике дозировки и кратковременное применение сульфаниламидов, следует все же иметь в виду возможность интоксикации (головная боль, тошнота, рвота, кожные сыпи и др.) и кожных аллергических реакций.

Столь же широкое применение в лечении этого конъюнктивита имеет и пенициллин, поскольку большинство штаммов палочек Коха—Уикса является к нему чувствительными; к пенициллину чувствительными оказываются и те из них, которые являются устойчивыми к сульфаниламидам.

При местном лечении пенициллин применяют в виде капель через каждые 3—4 часа по 2 капли в концентрации от 10 000 до 40 000 ЕД на 1 мл физиологического раствора.

При роговичных осложнениях рекомендуется закладывать за веки пенициллиновую мазь (25 000 ЕД на 5 г вазелина с ланолином) или 30% альбуцидную мазь.

Следует отметить, что и при лечении пенициллином возможны побочные действия — дерматиты с отеком век и лица, изредка бывают и общие явления (озноб, головные боли и др.).

Некоторые авторы (М. М. Золотарева, 1955) установили, что сочетание общего лечения с местным обеспечивает более верный успех и сокращает длительность лечения.

Использование указанных препаратов, санитарно-эпидемиологические мероприятия и широкая санитарно-просветительная работа входят в профилактику описываемого конъюнктивита.

Эпидемиология. Болезнь контагиозна — возникает в результате переноса инфекции руками и предметами общего пользования (полотенца, платки и пр.) из больного в здоровый глаз. При этом следует иметь в виду, что вирулентные возбудители могут сохраняться в течение 2—3 недель в глазу, который клинически считается уже выздоровевшим; возможно также бациллоносительство у людей, которые конъюнктивитом Коха—Уикса не страдали (П. Ф. Архангельский, 1938; Л. Ф. Парадоксов, 1952; М. М. Золотарева, 1955).

Ввиду того что жизнеспособность палочки Коха—Уикса сохраняется в течение некоторого времени в жидкой среде, не отрицается также возмож-

ность заражения грязной водой в первые часы попадания в нее возбудителя (водоемы и др.).

Оптимальная температура воздуха, благоприятствующая развитию эпидемического конъюнктивита Коха—Уикса, по Л. Ф. Парадоксову, 18—24°, по Н. М. Павлову — 28—29°.

Сочетание местных климатических условий (температура, влажность воздуха) с условиями труда и быта населения создает почву для сезонности вспышек. В республиках средней Азии эти вспышки приходятся на август — октябрь, когда палочка Коха — Уикса, не исчезая в зимние месяцы, обнаруживается на конъюнктиве в максимальном количестве.

Отмечается особая поражаемость детей, особенно ясельного возраста.

ОСТРЫЙ ПНЕВМОКОККОВЫЙ КОНЪЮНКТИВИТ

Острый пневмококковый конъюнктивит встречается в глазной практике довольно часто; возбудителем его являются пневмококки (биологические и другие свойства пневмококков см. в томе VI Руководства).

Возникновение конъюнктивитов трактуется как аутоинфекция пневмококками — сапрофитами на нормальной конъюнктиве, которые приобретают патогенные свойства при благоприятных условиях (А. И. Покровский, 1960).

Чаще пневмококковые конъюнктивиты встречаются в местностях с умеренным и холодным климатом, где иногда отмечается эпидемическое их распространение. Особенно поражается детский возраст.

Пневмококковый конъюнктивит развивается остро, после инкубационного периода в 1—2 дня, поражая один или оба глаза. Нередко заболеванию глаз сопутствует катаральное состояние верхних дыхательных путей (насморк, бронхит), этиология которого такова же, как и самого конъюнктивита.

Присущие конъюнктивитам обычные объективные явления — гиперемия, отек тканей и отделяемое — при пневмококковом конъюнктивите имеют различную степень выраженности. В одних случаях процесс протекает настолько бурно, что напоминает гонобленнорею, особенно в детском возрасте. В тяжелых случаях отмечаются точечные кровоизлияния на конъюнктиве склеры. В других же случаях все указанные явления выражены слабее. Вначале отделяемое имеет серозный характер с примесью хлопьев фибрина, свертки которого могут образовывать на слизистой хряща и переходной складке нежные, легко снимающиеся пленки, слизистая под которыми лишь слегка кровоточит.

Остро начавшись, болезнь в ближайшие же дни достигает своего наивысшего развития; затем все явления быстро уменьшаются и исчезают. Длительность болезни от 7 до 12 дней. Пневмококки обнаруживаются в отделяемом и в клетках эпителия конъюнктивы в первые 2—3 дня болезни, после чего они исчезают.

Конъюнктивиту могут сопутствовать поражения роговой оболочки в виде инфильтратов, которые могут изъязвляться, но легко поддаются лечению.

Конъюнктивиты, вызываемые пневмококками и палочками Коха—Уикса, по клинической картине часто трудно различимы, и правильный диагноз может быть поставлен лишь в результате бактериологических исследований.

Бациллоносители и больные со слабо выраженным пневмококковым конъюнктивитом могут быть источником широкого заражения окружающих, особенно в закрытых детских учреждениях, где болезнь может принять характер эпидемии.

Ввиду наклонности пневмококкового конъюнктивита к критическому разрешению применяется лишь местное лечение сульфаниламидными препаратами (главным образом альбуцид) и антибиотиками (пенициллин, синтомицин, террамицин, тетрациклин); и только в осложненных случаях и при катаре дыхательных путей показана общая терапия (пенициллино- или стрептомицинотерапия).

ОСТРЫЙ СТРЕПТОКОККОВЫЙ КОНЪЮНКТИВИТ

Стрептококки (описание биологических свойств стрептококков см. в томе VI) как самостоятельные возбудители острого конъюнктивита фигурируют значительно реже пневмококков, все же стрептококки обнаруживаются в 9,4% случаев. Но они чаще проявляют свое действие при ожогах или травме конъюнктивы и при пониженной ее сопротивляемости против обычно непатогенных для нее микроорганизмов.

В конъюнктивальном мешке встречаются Str. haemolyticus, Str. viridans и Str. mucosus. Из них наиболее патогенным для конъюнктивы является Str. haemolyticus, вызывающий в ней тяжелые, напоминающие дифтеритические, псевдомембранозные формы конъюнктивита, которому нередко сопутствуют тяжело протекающие язвенные кератиты.

Нередко стрептококки обнаруживаются при острых конъюнктивитах, вызванных смешанной инфекцией.

Начало описываемого конъюнктивита острое; клиническая картина в общем сходна с пневмококковым, но течение более длительное. Бывают язвенные поражения роговицы, которые протекают тяжелее, чем пневмококковые. Лечение такое же, как при пневмококковом конъюнктивите.

ОСТРЫЙ СТАФИЛОКОККОВЫЙ КОНЪЮНКТИВИТ

Еще меньшую роль, чем пневмококки и стрептококки, играют при острых конъюнктивитах стафилококки (описание биологических свойств возбудителя см. в томе VII), чаще они встречаются при конъюнктивитах, в основе которых лежит смешанная инфекция. Патогенными для конъюнктивы являются Staph. pyogenes, Staph. aureus, Staph. citreus и Staph. albus. Лечение такое же, как и при двух предыдущих формах острых конъюнктивитов.

ОСТРЫЙ КОНЪЮНКТИВИТ, ВЫЗВАННЫЙ КИШЕЧНОЙ ПАЛОЧКОЙ

Встречается редко и главным образом в детском возрасте; у новорожденных клиническая картина напоминает бленнорейный конъюнктивит, но протекает он более легко, быстрее и без каких-либо осложнений со стороны роговой оболочки. В эксперименте на кроликах наблюдается тяжелая картина поражения конъюнктивы. Лечение такое же, как при описанных формах конъюнктивитов.

БЛЕФАРОКОНЪЮНКТИВИТ ПОДОСТРЫЙ

Синонимы: угловой блефарит, ангулярный блефароконъюнктивит.

Диплобациллярный блефароконъюнктивит, вызываемый диплобациллами Morax—Axenfeld, распространен по всему земному шару, обостряется в лет-

ние месяцы, поражает оба глаза; отличается довольно упорным течением. Заражение происходит так же, как и при других конъюнктивитах, нередко при умывании, так как диплобациллы могут сохранять жизнеспособность в воде в течение нескольких дней. Болезнь имеет подострое течение, но чаще — хроническое.

Специфическим возбудителем заболевания является Bacillus Morax—Axenfeld (Morax, 1896; Axenfeld, 1897). Синонимы: Bacterium conjunctivitis (Chester, 1897), Bacterium lacunatus (Eyre, 1899), Bacterium duplex (Lehmann и Neumann, 1899), Diplobacillus Morax—Axenfeld (McNab, 1904), Bacillus duplex (Hewlett, 1929), Moraxella lacunata (Bergey, 1957).

В отделяемом пораженной конъюнктивы бактерии встречаются в форме палочек длиной 2—3 μ и шириной 1 μ с закругленными концами. Палочки располагаются парами или в виде коротких цепочек. Их легко обнаружить в гное или внутри полиморфнонуклеарных и десквамозных эпителиальных клеток. Бактерии неподвижны, спор и капсул не образуют, грамотрицательны.

Бактерии на средах растут только в присутствии нативных протеинов: сыворотки, крови, асцитической жидкости. Для выращивания можно применять мясные жидкие и твердые питательные среды: среду Филдса, кровяной агар, сывороточный бульон, сыворотку Леффлера, яичную среду Дорсэ. Оптимальная температура роста от 35 до 37°. На сывороточном бульоне можно наблюдать рост бактерий, вызывающих помутнение среды с последующим выпадением серовато-белого осадка. На чашках с сывороточным агаром после инкубирования в течение 24 часов при 37° появляются круглые колонии до 1 мм в диаметре, сероватого цвета, несколько выпуклые. На сыворотке Леффлера наблюдается сплошной рост бактерий, вся поверхность среды покрыта участками разжижения сыворотки. Отсюда название бактерии — Bac. lacunatus (Eyre, 1899). На агаре Филдса колонии выглядят водянистыми, слегка выпуклыми с гладкой поверхностью, около 0,4 мм в диаметре. На кровяном агаре некоторые штаммы бактерий образуют зону неполного гемолиза, хотя в жидкой среде с кровью гемолиз не наблюдается (Oag, 1942). На яичной среде Дорсэ образуются слегка выпуклые прозрачные колонии, при дальнейшем инкубировании культуры можно наблюдать участки разжижения среды вокруг колоний.

Культуры в сывороточном бульоне при 35° сохраняют жизнеспособность в течение недели. Бактерии очень чувствительны к солям цинка, которые оказывают специфическое действие на них при лечении блефароконъюнктивитов.

Согласно данным Topley и Wilson (1955), Bac. Morax—Axenfeld не обладают сахаролитическими свойствами. Bergey (1957) указывает на способность бактерии разлагать маннит. Желатину не разжижает, лакмусовое молоко не изменяет. Восстанавливает нитраты с образованием нитритов.

Bac. Morax—Axenfeld не патогенен для лабораторных животных. При заражении человека путем введения одной капли культуры в конъюнктивальный мешок глаза у него через 5 дней развивается типичный блефароконъюнктивит (Topley и Wilson, 1955).

Близкими формами микроорганизмов, дающими сходную картину заболевания, являются Moraxella liquefaciens и Moraxella Lwoffi (Topley и Wilson, 1955). По своим морфологическим и биохимическим свойствам указанные микроорганизмы очень походят на Bac. Morax—Axenfeld, но менее требовательны к питательным средам: Moraxella liquefaciens растет

на средах без добавления натурального животного белка, рост Moraxella Lwoffi можно получить на синтетической среде при добавлении к ней углеводов.

Moraxella liquefaciens по своему антигенному составу однородна и отличается от Bac. Morax—Axenfeld. Moraxella Lwoffi имеет неоднородный антигенный состав.

Конъюнктива человека весьма восприимчива к диплобациллам Morax—Axenfeld; для конъюнктивы же животных они не патогенны.

Ярким признаком болезни являются экзематозные изменения в наружном и внутреннем углах век (отсюда название угловой блефарит) и по краям век, что обусловлено мацерацией кожи под влиянием образуемого диплобациллами протеолитического фермента. Указанные участки кожи гиперемированы, мокнут, имеют фиолетовый оттенок; нередко у углов век образуются трещины. Такие же явления могут быть у углов рта и у входа носа. Конъюнктива умеренно гиперемирована при наличии слегка гипертрофированных сосочков; у детей и юношей иногда отмечаются фолликулы. Конъюнктивальное отделяемое необильное, тягучее, засыхает по углам век и в виде комочков.

Характерны жалобы больных на чувство зуда и жжения глаз, блефароспазм. Лишь иногда на роговой оболочке наблюдаются эрозии и поверхностные инфильтраты, легко поддающиеся лечению.

Однако следует постоянно иметь в виду возможность развития и глубокой ползучей язвы, имеющей тенденцию проникать в глубь роговицы, нередко приводя к ее прободению. Следует отметить, что этому может сопутствовать дакриоцистит, обусловленный теми же диплобациллами.

При бактериологическом исследовании подвергают анализу выделения пораженной конъюнктивы больного, взятые стерильным тампоном. Необходимо помнить о нестойкости возбудителей к действию физических факторов, в связи с чем рекомендуется посев исследуемого материала производить сейчас же после взятия. Бактериоскопическое исследование взятого от больного материала проводится по методике, указанной в разделе «Бактериологический диагноз острого конъюнктивита».

С целью получения чистой культуры делают посев на следующие среды: кровяной агар, сывороточный агар, яичную среду Дорсэ, агар Филдса. Способность Moraxella liquefaciens и Moraxella Lwoffi расти на средах, не содержащих натуральных животных белков, является дифференциально-диагностическим признаком этих бактерий, отличающим их от Bac. Morax—Axenfeld.

Определяют выросшую культуру по морфологии бактерий, росту на средах и биохимической активности. Окончательную идентификацию выделенной чистой культуры проводят путем постановки реакции агглютинации с соответствующими сыворотками кроликов, иммунизированных музейной культурой Bac. Morax—Axenfeld или Moraxella liquefaciens.

Специфическим лечебным средством при ангулярном блефароконъюнктивите являются крепкие растворы сернокислого цинка (0,5—1%), закапываемые несколько раз в день; пораженные же участки кожи смазывают 1,5% мазью из окиси цинка. Хорошо действуют также пенициллин и сульфаниламиды. Во избежание рецидивов лечение следует продолжать еще несколько недель после исчезновения болезненных явлений. При отсутствии систематического и правильного лечения болезнь может затянуться на годы (Abe, Fetsuo, 1935; Morax, 1896; Stock, 1903).

ОВЕЧИЙ КОНЪЮНКТИВИТ — КОРИНЕБАКТЕРИОЗ (ОВЕЧЬЯ ОФТАЛЬМИЯ)

Возбудителем заболевания является Corynebacterium enzymicum. Синонимы: Bacillus enzymicus (Mellon, 1917).

Морфология и биологические свойства. Corynebacterium enzymicum представляет собой грамположительную неподвижную булавовидную палочку. Обладает способностью образовывать кокковидные формы.

Бактерии растут на обычных питательных средах: мясо-пептонном бульоне, 1,5—2% мясо-пептонном агаре с добавлением глюкозы, крови. На бульоне с глюкозой бациллярные формы бактерий образуют зернистый осадок, рост кокковидных форм можно наблюдать в виде диффузного помутнения среды. На агаре с глюкозой палочки образуют мелкие бесцветные колонии, кокковидные формы растут в виде плотных, желтовато-белых колоний. На кровяном агаре характер роста Corynebacterium enzymicum подобен росту на агаре с глюкозой. На сыворотке Леффлера наблюдается сплошной нежный рост. Оптимальная температура роста 35—37°. Разлагает с образованием кислоты глюкозу, мальтозу, сахарозу, декстрин и глицерол. Желатину не разжижает. Слабо образует индол. Слабо восстанавливает нитраты с образованием нитритов. Обладает патогенными свойствами в отношении кроликов, морских свинок и мышей.

Болезнь поражает овец, иногда в виде значительных эпизоотий. Заражение происходит контактным путем. У зараженных овец болезнь протекает в виде тяжелой офтальмии с явлениями общей интоксикации, приводящей животных к гибели. Наблюдаются заболевания людей, возникающие при контакте с больными овцами. Болезнь протекает как умеренный конъюнктивит без каких-либо общих явлений. Профилактика— борьба с овечьей офтальмией и личная гигиена работников животноводческих хозяйств.

ЛИТЕРАТУРА

Архангельский П. Ф. Труды I Узбекской конференции глазных врачей. Ташкент, 1958, стр. 99.
Гольденберг А. З. Вестн. офтальмол., 1946, т. 25, № 2, стр. 17.
Дудинов О. А. Рус. офтальм. ж., 1930, т. 12, № 2—3, стр. 207.
Жданов В. М. Заразные болезни человека. М., 1955.
Золотарева М. М. Острый эпидемический конъюнктивит. М., 1955.
Казас И. И. Рус. офтальм. ж., 1924, т. 3, № 5, стр. 479.
Павлов Н. М. Труды Туркмен. трахомного ин-та. Ашхабад, 1938, т. I, стр. 50.
Парадоксов Л. Ф. Эпидемический конъюнктивит. М., 1952.
Покровский А. И. В кн.: Многотомное руководство по глазным болезням. М., 1960, т. 2, кн. 1—2, стр. 46.

Abe T. Acrh. f. Ophth., 1926, Bd. 116, S. 638.
Axenfeld T. Zbl. Bakt., 1897, Bd. 21, S. 340.
Bergey D. Bergey's manual of determinative bacteriology. Baltimore, 1957, p. 408; 419, 583.
Koch R. Wiener med. Wschr., 1883, Bd. 33, S. 1548.
Lehmann K. B. u. Neumann R. O. Bakteriologie, insbesondere bakteriologische Diagnostik. München, 1899, Bd. 2.
McNab. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., 1904, Bd. 42, № 1, S. 54.
Medical research Council. A system of Bacteriology. London, 1929, v. 2, p. 417.
Morax V. Ann. Inst. Past., 1896, v. 10, № 6, p. 337.
Oag R. K. J. Path. Bact., 1942, v. 54, p. 128.

ГЛАВА XXII

БОЛЕЗНИ ПОЛОСТИ РТА

А. И. Евдокимов

Как известно, органы и ткани полости рта в процессе эмбрионального развития их возникли из впячивания кожной эктодермы и растущей навстречу ей энтодермы, так называемой жаберной кишки. Это обстоятельство имеет существенное значение для объяснения частого сочетания патологических процессов в коже с проявлением их на слизистой оболочке полости рта (корь, скарлатина, оспа, краснуха, красный плоский лишай, вирусные пузырьковые заболевания, экссудативная многоформная эритема, сифилис и пр.). Точно так же нередки реактивные состояния слизистой оболочки полости рта и языка при ряде желудочно-кишечных заболеваний (обложенность языка и афтозный стоматит при диспепсических расстройствах и глистных инвазиях, особое состояние языка при язвенной болезни желудка, притупление вкусовых ощущений при остром и хроническом гастрите, ощущение горечи во рту при хронических заболеваниях печени).

Наличие в полости рта большого количества складок, межзубных пространств и таких образований, как зубодесневые карманы в окружности зубов, а также благоприятная температура в ротовой полости создают оптимальные биологические условия для пребывания здесь обильной и весьма разнообразной микрофлоры, которая в ряде случаев, при нарушении местных и общих иммунобиологических состояний организма, становится патогенной и, оказывая существенное влияние на клиническое течение возникающих во рту заболеваний, нередко придает им характер инфекционного очага (кариес зубов, пародонтоз, авитаминозный гингивит, язвенно-некротические процессы во рту и пр.).

В связи с широким применением антибиотиков видное место среди болезней слизистой оболочки рта занимают кандидамикозы как результат дисбактериоза.

Ниже приводятся заболевания, наиболее часто встречающиеся в полости рта, в части этиологии и патогенеза которых отводится определенная роль микробным факторам.

ФУЗОСПИРОХЕТОЗЫ

К фузоспирохетозам относят патологические процессы в полости рта, характеризующиеся некрозом и гнилостным распадом тканей с обильным размножением в них фузобактерий и спирохет.

К заболеваниям, при которых в очаге поражения обнаруживается обильное наличие фузобактерий (B. fusiformis) в сочетании со спирохетами типа Spirillum sputigenum, относятся язвенный гингивит (gingivitis ulcerosa), язвенный стоматит (stomatitis ulcerosa) и ангина Венсана (angina Vincenti). Им посвящена обширная мировая литература, где нередко в прежнее время они упоминались под другими названиями (дифтерит рта, крупозный дифтерит рта, специфический язвенный стоматит, язвенно-перепончатый стоматит, гангренозный стоматит и др.).

Многие авторы не делают различия между отдельными проявлениями фузоспирохетоза, считая их идентичными и отличающимися лишь локализацией процесса.

Начиная с конца XVIII столетия, большое количество статей и диссертаций, посвященных этому вопросу, принадлежит французским авторам (цит. по Я. Лебединскому). Описания их связаны с наблюдениями массовых заболеваний у солдат во время военных походов, среди лиц, находившихся в тюремном заключении, и других групп населения в периоды народных бедствий.

Первое такое сообщение сделали Desgenetes и Swieten в 1793 г., наблюдавшие заболевания среди солдат, находившихся в итальянском походе. В 1794 г. Larrey наблюдал массовые заболевания в полках французской армии, участвовавших в испанском военном походе. В 1818 г. Bretoneau писал о дифтерите рта среди вандейских легионов. В последующие годы литература по этим вопросам продолжала увеличиваться (Catelan, Bergeron, Maget и др.). Plaut в 1894 г., а затем в 1896 и 1898 гг. Vincent описали ангину, в некротическом очаге которой обнаруживаются веретенообразные палочки и спирохеты.

В отечественной литературе первые описания язвенно-некротических процессов даны в 1888—1890 гг. Симановским и Бабкиным (цит. по В. Д. Балкарей).

В период первой мировой войны язвенные гингивиты и стоматиты наблюдались среди солдат всех воевавших армий. В германской армии это заболевание получило название «окопная болезнь», в других — «окопный рот». В СССР в годы гражданской войны и иностранной интервенции, а затем и во время Великой Отечественной войны распространение язвенного гингивита и стоматита наблюдалось как среди солдат и военнослужащих, так и среди гражданского населения.

Ниже приводится описание отдельных локализованных проявлений фузоспирохетоза в виде язвенного гингивита и стоматита.

Этиология и патогенез. Нахождение во всех случаях гнилостного язвенно-некротического гингивита и стоматита ассоциаций фузобактерий и спирохет типа Fusobacterium Plaut—Vincenti и Fusobacterium nucleatum позволяет придавать им существенное значение при этого рода заболеваниях. Но поскольку они являются постоянными обитателями зубодесневых карманов и наблюдаются в большом количестве, например, при пародонтозе в стадии альвеолярной пиореи, специфическая их патогенность условна. Характерно, что спирохеты и фузобактерии обнаруживаются на границе с неповрежденной тканью, в массе распада содержится большое количество кокковых и других видов бактерий (О. Н. Быкова и др.). Длительное нервное переутомление, моральная травма, нарушение гигиенического содержания полости рта, а также дефицит в количестве и качестве питания (недостаток витаминов), а нередко такие перенесенные заболевания, как ангина, грипп и корь, создают благоприятные условия для эндогенной фузоспириллярной инфекции.

Язвенные гингивиты и стоматиты при несоблюдении профилактических мер, почти как правило, наблюдаются при лечении ртутными препаратами и всегда при отравлении ртутью. В некоторых случаях гингивостоматит был отмечен у лиц с амальгамовыми пломбами в зубах: после удаления пломб заболевание прекращалось.

Патологическая анатомия. Характерной особенностью язвенного гингивостоматита служит последовательный некроз сначала верхних слоев слизистой оболочки, затем подслизистого слоя, далее, если это касается десны или твердого неба, поражается надкостница и процесс может закончиться некрозом подлежащей кости. В ранней стадии болезни после удаления поверхностных некротических масс остается перепончатая пленка, по снятии которой обнажается кровоточащая язвенная поверхность.

ЯЗВЕННЫЙ ГИНГИВИТ (GINGIVITIS ULCEROSA)

Клиника. Заболевание характеризуется некрозом прилегающего к зубам десневого края как со стороны преддверия, так и собственно полости рта, а иногда только с одной из сторон; более ярко это проявляется на межзубных сосочках.

Некротизированная ткань представляется в виде грязно-серой, легко снимающейся зловонной массы. По снятии распада обнаруживается язвенная поверхность, кровоточащая при прикосновении. Остальная часть десен в той или иной степени гиперемирована, несколько отечна. В продромальном периоде накануне проявления язвенного гингивита больные испытывают иногда чувство жжения в деснах и небольшое недомогание. Клинически язвенный гингивит наблюдается в виде легкой, средней и тяжелой форм течения.

В легких случаях гингивита больных беспокоит неприятный запах изо рта, нерезкие болевые ощущения в деснах. При осмотре в области одного или нескольких зубов по краю десны видна узкая ленточка некроза эпителия в виде серой нити, по снятии которой обнаруживается поверхностное изъязвление десны. Реакция со стороны подчелюстных лимфатических узлов обычно слабо выражена. Температура тела в пределах нормы. Гемограмма также без особенностей. Больные остаются трудоспособными. Излечение наступает сравнительно быстро, но бывают рецидивы с локализацией в пределах других групп зубов.

При язвенном гингивите средней тяжести наблюдается та же внешняя картина, что и при легкой степени заболевания, но область поражения захватывает края десен на протяжении большего числа зубов, иногда на обоих челюстях. Больные жалуются на общее недомогание, нарушение аппетита, тяжесть в голове. Подчелюстные лимфатические узлы припухают, болезненны при ощупывании. Температура субфебрильная. В гемограмме отмечается небольшой лейкоцитоз и увеличение палочковидных форм нейтрофилов. Требуется настоятельное лечение.

Тяжелая форма язвенного гингивита отличается более разлитым и глубоким поражением десен. По снятии некротических пленок обнажаются шейки зубов. Поверхность язвы становится болезненной. Нарушается сон и аппетит. Наблюдается усиленная тягучая саливация с гнилостным запахом, общее состояние больных подавленное. Температура тела достигает 38° и выше. Отмечается лейкоцитоз с выраженным сдвигом

формулы влево. Ускоренная РОЭ — от 20 мм в час и больше. Подчелюстные и отчасти шейные лимфатические узлы увеличены, болезненны при ощупывании. Всегда имеется угроза септических осложнений.

ЯЗВЕННЫЙ СТОМАТИТ (STOMATITIS ULCFROSA STOMACEAE)

Чаще всего язвенный стоматит возникает в результате перехода воспалительного процесса с десен на слизистую оболочку щек, подъязычного пространства и языка, а иногда гнилостно-некротические очаги появляются самостоятельно на различных участках слизистой оболочки полости рта. Сначала обнаруживаются белесовато-сероватые пятна некроза эпителия, по отторжении которого обнажается язва с желтовато-коричневым дном. В окружности язвы слизистая оболочка гиперемирована, отечна.

В зависимости от локализации и размеров поражения язвенный стоматит клинически протекает подобно средней или тяжелой форме язвенного гингивита. Неблагоприятный прогноз возникает при поражении языка. В таких случаях он становится отечным, в местах плотного прилегания языка к зубам возникают новые очаги язвенного некроза. До эры антибиотиков такого рода больные погибали от развивающейся флегмоны языка, переходящей на глотку и шею, и наступающей септицемии с поражением внутренних органов (аспирационная пневмония, септический нефрит, септическая гиперплазия селезенки и пр.).

Диагностика язвенно-некротических фузоспирохетозов не представляет особых трудностей. Дифференцировать следует со случаями изолированного проявления в полости рта многоформной экссудативной эритемы (erythema exsudativa multiformis), герпетиформного дерматита Дюринга (dermatitis herpetiformis Dühringi), а также с пузырчаткой (pemphigus).

При перечисленных заболеваниях на местах бывших высыпаний остаются эрозированные участки с остатками по их краям пленок эпителия от лопнувших пузырьков. Однако в случаях отсутствия гигиенического ухода за полостью рта (загрязнение пищевыми остатками и вторичными воспалительными явлениями) осложненные эрозии производят впечатление некротических изъязвлений.

Существенным отличительным признаком при фузоспирохетозных язвенно-некротических процессах служит типичный гнилостно-гангренозный запах изо рта больного, чего не бывает при отмеченных выше заболеваниях. При них ощущается также неприятный, как бы затхлый, но не гнилостный запах, свойственный влажной гангрене.

Осложнения язвенно-некротических фузоспирохетозов. Даже клинически слабо выраженный язвенный гингивит у истощенных детей, например после тяжело протекавшей кори, а также дизентерии и некоторых других заболеваний, может перейти в ному сначала слизистой оболочки щеки или губы и угла рта, а затем распространиться на область лица.

Описаны случаи гнилостно-гнойных абсцессов легких, в очагах которых была обнаружена фузоспириллярная ассоциация микробов (О. Н. Быкова, А. И. Евдокимов).

Лечение. Систематическое промывание полости рта перед едой и после принятия пищи из кружки Эсмарха или с помощью резинового баллона, а также тщательное прополаскивание полости рта одним из дезинфицирующих и дезодорирующих растворов (раствор перманганата 1 : 2000,

перекись водорода — 1 чайная ложка на полстакана воды, раствор фурацилина 1 : 5000, борная кислота, хлорамин 0,5—1% и др.).

Особое внимание уделяется очищению межзубных промежутков с помощью оффицинального раствора перекиси водорода с последующей осторожной обработкой язвенных поверхностей 30% раствором ляписа, строго избегая прижигания неповрежденного эпителия, что более рационально осуществляется стоматологами. Назначаются поливитамины, калорийная, не раздражающая слизистую оболочку полости рта диета, внутримышечные инъекции пенициллина, общеукрепляющее лечение. При упорно прогрессирующем процессе с угрозой перехода в ному показано введение противогангренозных сывороток (antiperfringens, antioedematiens, antiseptic vibrion и antihistolyticus).

ЛИТЕРАТУРА

Балкарей В. Д. В кн.: Сборник трудов клиники болезней уха, горла, носа Душанбинского мед. ин-та. Душанбе, 1945, стр. 44.
Быкова О. Н. Ж. микробиол., 1924, т. 1, № 3—4, стр. 169.
Великанова М. М. Одонтол. и стомат., 1929, № 7, стр. 13.
Евдокимов А. И. Ж. одонтол. и стоматол., 1925, № 4, стр. 17.
Кудряков В. Т. Клин. мед., 1944, т. 22, № 10—11, стр. 63.
Кусаев И. А. Труды Самаркандского мед. ин-та. Самарканд, 1937, т. 1, стр. 145.
Lebedinsky J. Les gingivostomatitis et le polymicrobismebuccal. Paris, 1898.
Лебединский Я. Зубоврач. вестн., 1914, № 7, стр. 383.
Поздняк М. А. Сборник трудов, посвященный 35-летней деятельности В. И. Воячека. Л., 1936, т. 2, стр. 733.
Ребреева Л. Н. Микробиология полости рта. М., 1962.
Bergeron E. J. De La Stomatite ulcéreuse des soldats. Paris, 1859.
Maget L. G. Etude sur l'etiologie de la stomatite ulcereuse. Paris, 1879.

ГРИБКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЛОСТИ РТА

Среди заболеваний, вызываемых грибками, лишь небольшая часть отличается преимущественной локализацией в полости рта. Сюда относятся главным образом кандидамикоз, споротрихоз, аспергиллез. Другие грибковые болезни, поражающие в основном кожные покровы (глубокий бластомикоз, кокцидиоз, парша, трихофития и пр.), на слизистой оболочке полости рта в форме самостоятельных заболеваний не наблюдаются; крайне редко они проявляются во рту и как сопутствующие.

МОЛОЧНИЦА (SOOR STOMATOMYCOSIS)

Молочница — одна из разновидностей кандидамикоза (candidamycosis oidiomycosis) — относится к давно, еще со времен Гиппократа, известному заболеванию полости рта. Robin в 1843 г. впервые установил микотическую природу молочницы, вызываемой грибком oidium albicans из рода Candida (по Б. М. Пашкову).

Этиология и патогенез. Вызывается молочница дрожжеподобным грибком Candida albicans, присутствующим в полости рта у большинства здоровых людей. Поражение грибком развивается на фоне пониженной сопротивляемости организма. Значительно возросло число случаев кандидамикоза со времени введения в практику антибиотиков, подавляющих антагонистов грибка Candida. Сам грибок устойчив к большинству антибиотиков.

Патологическая анатомия. Грибок в виде пленки располагается на поверхности слизистой оболочки; ограничиваясь пределами эпителия, он проникает между его пластами. Сама слизистая гиперемирована; воспалительная инфильтрация в подслизистом слое отсутствует, имеется лишь гиперемия сосудов.

Клиника. Первые признаки молочницы характеризуются тем, что на фоне насыщенно красных сухих участков слизистой оболочки возникают точечные, величиной с булавочную головку и просяное зерно, белесоватые очажки без эрозий. Вначале картина напоминает вид рисунка шляпки красного мухомора. Очажки сливаются в такого же цвета бляшки и сплошные пленки, возвышающиеся над уровнем слизистой оболочки, приобретающей вид как бы запачканной свернувшимся молоком или посыпанной творогом. Пленки сравнительно легко отходят.

Поражаться может частично или вся слизистая оболочка полости рта: языка, щек, неба. Пленка сравнительно легко поддается удалению, обнажая гиперемированную, слегка кровоточащую слизистую оболочку.

Болеют чаще всего грудные дети. Среди взрослых молочница наблюдается у истощенных болезнью лиц, а также при длительном применении антибиотиков. Наряду с полостью рта могут поражаться и другие слизистые оболочки. Взрослые больные жалуются на легкое чувство жжения и ощущение шероховатости во рту на месте обсеменения грибка.

Осложнениям относится поражение носоглотки, голосовых связок, бронхов и легких, пищевода. Известны тяжелые осложнения при прорастании грибка в стенки кровеносных сосудов и распространение инфекта с током крови во внутренние органы с последствиями общего сепсиса и смертельного исхода.

Лечение. Эффективным лечебным средством при кандидозах служит нистатин (фунгицидин). Детям назначают по 20 000—30 000 ЕД 3 раза в сутки, взрослым — по 500 000 ЕД, всего 1 500 000 ЕД в сутки. Необходима замена антибиотика, послужившего причиной появления молочницы, другими антибиотиками. При локализации молочницы во рту хорошие результаты дает протирание очагов поражения 2% раствором питьевой соды с помощью ватного тампона или обернутого ватой пальца руки, смазывание 10% раствором буры в глицерине, а также следующей смесью:

Acidi tannici
T-rae Jodi aa 2,0
Glycerini 20,0

Показано полоскание отваром ромашки с содой.

АСПЕРГИЛЛЕЗ (ASPERGILLESIS)

Заболевание характеризуется появлением на слизистой оболочке щек, неба, языка нитей мицелия и спор грибка в виде небольших белесоватых пятен и точек, которые легко удаляются соскабливанием, чем отличаются от папул красного плоского лишая. Вызывается грибком Aspergillus.

СПОРОТРИХОЗ (SPOROTRICHOSIS)

Вызывается грибками Sporotrichum. В полости рта проявляется в виде плотных воспалительных узелков в толще слизистой оболочки, склонных к эрозированию и изъязвлению, вокруг них образуются маленькие серовато-

белые точки начального скопления грибков, что отличает их от папул другой этиологии. При изъязвлении наблюдается увеличение подчелюстных и подподбородочных лимфатических узлов, иногда между язвой и лимфатическим узлом определяется тяж (лимфангоит).

ЛИТЕРАТУРА

Аравийский А., Кашкин П., Ивановская Т. Кандидамикоз. БМЭ. М., 1959, т. 12, стр. 114.
Ариевич А. М. Поверхностные дрожжевые поражения кожи и слизистых оболочек. М., 1949.
Власов В. Молочница. БМЭ. М., 1960, т. 18, стр. 1120.
Новик И. О. Стоматология, 1962, № 2, стр. 21.
Пашков Б. М. Поражения слизистой оболочки полости рта при кожных и венерических болезнях. М., 1963.
Heyuer T., Doepfer R. Arch. klin. exp. Dermat., 1957, v. 204, p. 374.

ПАРОДОНТОЗ

Пародонтоз (parodontosis — от греч. para — около, и odous, odontos — зуб). Синонимы: альвеолярная пиорея, амфодонтит, амфодонтоз, фагеденический перицементит и др.) — заболевание, характеризующееся рассасыванием кости зубных луночек.

Среди болезней полости рта пародонтоз после кариеса зубов занимает второе место; им болеет болеет 50% людей среднего возраста. По обобщенным данным отдельных обследований, в СССР у лиц в 20-летнем возрасте заболеваемость пародонтозом достигает 4,5—14%, в 30 лет — 30%, у лиц 40—50 лет — не менее 50%; среди людей более старших возрастных групп редко встречаются не болеющие пародонтозом. В небольшом числе случаев пародонтоз встречается и у детей школьного возраста. Зарубежные авторы приводят примерно такие же данные о числе больных пародонтозом. Заболевание это известно с древнейших времен. Среди многочисленных названий, которыми определялся пародонтоз, более 100 лет удерживается предложенный Toirac термин «альвеолярная пиорея» (pyorrhoe alveolaris) — гноетечение из альвеол, т. е. из зубодесневых карманов, что характерно для более поздних стадий пародонтоза. Н. Н. Несмеянов (1905) предложил название амфодонтит (от греч. amphi — вокруг и odous — зуб). Позднее немецкие авторы Wunschheim (1911) и Weski (1920) выдвинули понятие о параденциуме (пародонте), отсюда пародонтоз.

Пародонтоз представляет собой дистрофический процесс в альвеолярных отростках челюстей, сопровождающийся рассасыванием (резорбцией) костной ткани зубных лунок, в результате чего происходит расшатывание, смещение и выпадение зубов, часто не пораженных кариесом. В дальнейшем, а иногда и наряду с первыми проявлениями пародонтоза возникают воспалительные явления в деснах (гингивит), которые затушевывают дистрофическую сущность процесса и клинически чаще характеризуются как пародонтит в виде хронического воспаления околозубных тканей, что и дало повод старым авторам называть эту стадию пародонтоза альвеолярной пиореей. Вначале пародонтоз не представляет микробиологического интереса, но по мере прогрессирования болезни он становится очагом обильной микрофлоры.

Этиология и патогенез. Вопросу этиологии пародонтоза посвящена обширная литература. Часть авторов придает существенное значение местным факторам, обусловленным негигиеническим содержанием полости рта (отложение зубного камня, гингивит), а также неправильной

артикуляцией зубов, и как следствие этого — неравномерной нагрузке на отдельные зубы и травме их перицемента. Но все эти доводы становятся неубедительными, если принять во внимание, что пародонтозом страдают также и лица, безукоризненно соблюдающие гигиену полости рта, при наличии у них правильного расположения зубов.

Ряд авторов (Е. И. Марциновский, 1923; Noguchi и др.) придавали этиологическое значение микрофлоре зубодесневых карманов, в частности амебе и спирохете полости рта (Entamöeba gingivalis, Spirillum sputegenum). Однако динамические наблюдения показывают, что патогенная микробная флора зубодесневых карманов возникает в более поздние сроки развития и течения пародонтоза — в стадии альвеолярной пиореи.

Микробные и другие местные факторы приобретают существенное значение как вторичные моменты, поддерживающие и усиливающие воспалительные наслоения и, таким образом, усложняющие течение пародонтоза.

Многие авторы связывают пародонтоз с общими заболеваниями (патология эндокринной системы, в частности диабет, невропатии, желудочно-кишечные заболевания, ревматизм, подагра, инфекционные болезни и др.), считая его проявлением особой реактивности со стороны околозубных тканей. Многочисленные клинико-лабораторные наблюдения в отношении перечисленных болезней не позволили получить бесспорных общепризнанных данных о ведущей роли какого-либо определенного заболевания ни в части выявления этиологии, ни в отношении патогенеза пародонтоза. Установлено лишь, что наличие одного из перечисленных и других заболеваний (включая и злокачественные опухоли) в той или иной степени активирует пародонтоз, который в свою очередь, становясь гнойным очагом, может осложнять течение основного страдания, что придает ему характер интеркуррентного заболевания.

Реактивные явления в пародонте были получены при острых и подострых экспериментах на животных (кроликах, собаках) в результате раздражения отдельных участков нервной системы по А. Д. Сперанскому (П. Н. Карташов, Е. Е. Платонов, М. С. Шварц, Д. А. Энтин и др.). В связи с этим высказывается мнение о ведущей роли нервных факторов в этиологии пародонтоза.

А. И. Евдокимов (1934), изучая трупный материал челюстей лиц с выраженными признаками пародонтоза, обнаружил склеротические изменения в артериолах альвеолярного отростка (в пародонте). Подобные изменения выявлены им у собак и кошек, которые (особенно кошки) также болеют пародонтозом. Получены экспериментальные модели пародонтоза у кроликов и белых крыс, подтверждающие указанные находки. Наряду с этим обнаружены деструктивные изменения в нервных волокнах пародонта в виде булавовидных утолщений, вакуолизации и фрагментации (Е. Е. Платонов, И. С. Гинзбург, Е. И. Жукова, Б. И. Мигунов, В. Ф. Забродская и др.).

Таким образом, имеются основания считать, что возникновение дистрофического процесса в альвеолярном отростке челюстей связано с патологией местных сосудов и нервов. Склероз артериол ведет, по-видимому, не только к нарушению трофики костной ткани пародонта вообще, но и, в частности, к тканевой гипоксии.

Существенным моментом в патогенезе пародонтоза является образование патологического зубодесневого кармана, в котором создаются оптимальные условия для микробной флоры.

Количественный и качественный состав микрофлоры по мере углубления зубодесневых карманов при пародонтозе по сравнению с обычной микрофлорой полости рта резко изменяется, особенно за счет анаэробов, главным образом фузобактерий в ассоциации со спирохетами и другими известными фор-

мами (вибрионы, спириллы). Наряду с этим обнаруживается в изобилии разнообразная кокковая флора (стафилококки, стрептококки, грамотрицательные кокки рода Neisseria и Veillonela), а также простейшие (Entamöeba gingivalis, Trichomonas Tenax) (В. Ф. Гроссе, Е. И. Марциновский, Л. Н. Ребреева, В. Ф. Кускова и др.). Указанная флора и образование так называемых травматических узлов (перегрузка смещенных и оставшихся на месте зубов) отягощают течение пародонтоза.

Патологическая анатомия. Отмечается более или менее выраженная картина резорбции кости зубных альвеол с истончением и последующим исчезновением костных балочек и замещением их фиброзной волокнистой тканью. Больше выражено это у краев альвеол. Характер рассасывания кости определяется в виде галистереза, лакунарного остеокластического и гладкого рассасывания с наличием в лакунах многоядерных остеокластов (Н. Н. Знаменский, 1902; Б. И. Мигунов, 1954, и др.). В жирном костном мозгу альвеол наблюдается разрастание клеточно-волокнистой соединительной ткани.

Отмечается тенденция к погружению эпителия десневого края за пределы его нормального расположения и усиление существующей в норме клеточной инфильтрации подэпителиального слоя за счет круглых (лимфоидных) и плазматических клеток.

В дальнейшем продолжающееся погружение (вегетация) эпителия проникает в виде тяжей в перицемент корней зубов. Вследствие этого дно зубодесневого кармана перемещается за эмалево-цементную границу. Круговая связка зуба при этом постепенно разрушается и исчезает, в результате чего возникает так называемый патологический зубодесневой карман.

Прогрессирующая вегетация эпителия вдоль перицемента постепенно ведет ко все большему углублению кармана и отделению (элиминированию) зуба от окружающих его тканей. Этому способствует отмирание и десквамация поверхностных слоев эпителия зубодесневого кармана. В образовавшемся щелевидном кармане между зубом и десной оседают пищевые остатки, на шейке и корнях зубов отлагается плотный зубной камень, усиленно размножается микробная флора, в зубодесневых карманах отмечается наличие грануляционной ткани и появление сначала серозного, а затем гнойного экссудата.

Заслуживает внимания отмеченное выше состояние артериол и нервов пародонта.

Наряду с нормального вида сосудами в стенках отдельных, а иногда и нескольких артериол, расположенных в костномозговых пространствах альвеолярного отростка челюстей, отмечаются более или менее выраженные склеротические изменения иногда с явлениями гиалинизации средней оболочки артерии, а в некоторых случаях лишь с умеренным склерозом интимы и периваскулярным отеком. Изредка попадается отложение известковых солей в стенке сосуда. Наблюдаются препараты, где утолщенная интима отдельных сосудов резко сужает их просвет, а на некоторых препаратах обнаруживается почти полная облитерация сосуда вследствие утолщения всех его оболочек (А. И. Евдокимов, Б. И. Мигунов, Е. И. Жукова и др.). В начальной стадии пародонтоза не всегда удается обнаружить выраженные морфологические изменения, но выявляются случаи спазма сосудов (рис. 99).

Изменения в нервных волокнах характеризуются аргентофилией, четкообразным утолщением, вакуолизацией и фрагментацией осевых цилиндров.

Клиника. Вначале пародонтоз годами протекает обычно бессимптомно и определяется лишь при рентгенографии челюстей в виде атрофии костных краев альвеол зубов или остеопороза, который более заметен в меж-

альвеолярных перегородках. Иногда больные испытывают те или иные парестезии в деснах (легкую ломоту, пульсацию, чувство жжения или зуда). Позднее замечается обнажение шеек, а затем и корней зубов без видимых признаков воспаления десен. Однако такая спокойная клиническая картина наблюдается у небольшой части больных пародонтозом: в большинстве же случаев к этому присоединяется незначительная в первое время разрыхленность десен и кровоточивость их при чистке зубов и откусывании твердой пищи, вслед за этим становится заметным краевой хронический гингивит с выделением из зубодесневых карманов сначала серозного, а затем серозно-гнойного экссудата.

Некоторые больные обращают внимание на ощущение клейкости (вязкости) слюны на зубах и деснах, окрашивание слюны в буроватый цвет, неприятный ее запах, особенно после сна, что зависит от примеси гноя из зубодесневых карманов и крови из десен.

В ряде случаев больные при смыкании челюстей испытывают, особенно после сна, такое чувство, что зубы их «сидят как бы в вате». Это объясняется прогрессирующим рассасыванием костных стенок лунок зубов и застойными явлениями в перицементе и надкостнице лунок.

При обследовании зубы оказываются несколько подвижными. В дальнейшем становится болезненным откусывание и разжевывание твердой пищи, а нередко вследствие обнажения корней зубов появляются боли в зубах от холодной или горячей пищи и питья, от вдыхания холодного воздуха. Сладкие и кислые пищевые вещества так-

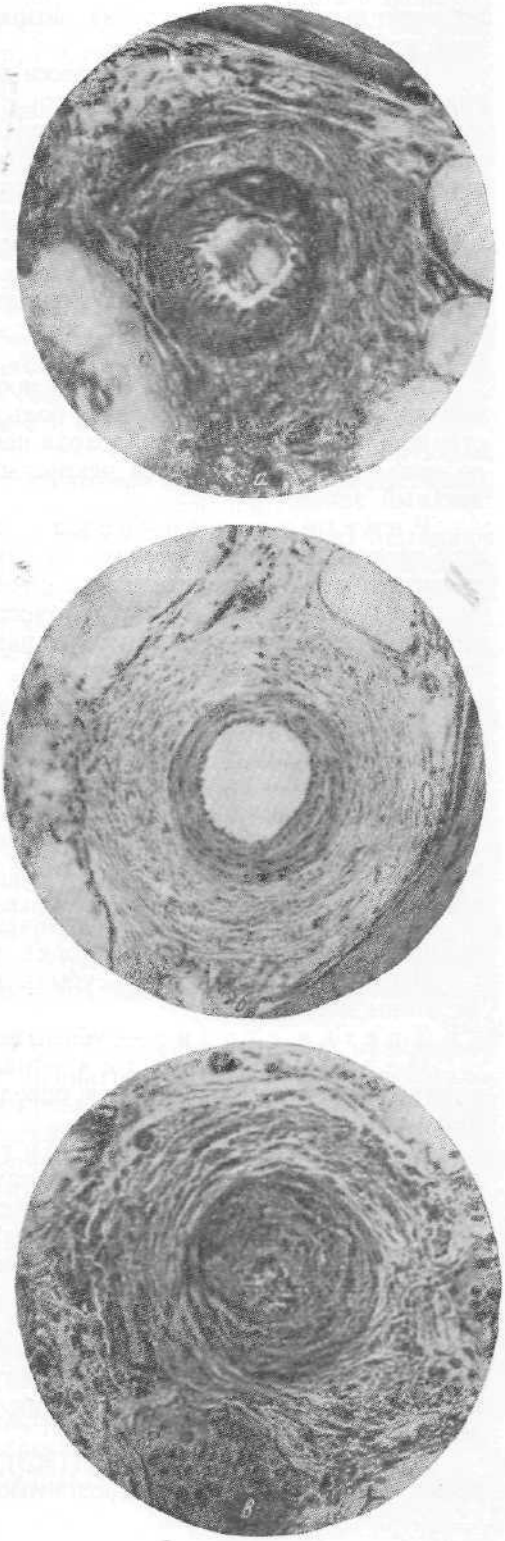


Рис. 99. Состояние артериол пародонта при пародонтозе.

а — резкое утолщение интимы стенки сосуда; *б* — гиалиноз стенки сосуда; *в* — облитерация просвета сосуда.

же могут вызывать боли в зубах, возрастает кровоточивость десен, отмечается усиленная саливация.

При обследовании зубов и десен в зависимости от давности или интенсивности течения пародонтоза определяется разной степени подвижность зубов, а иногда — это касается передних зубов — они оказываются смещенными, уродующими внешний вид больного. Вследствие обнажения шеек зубов, а еще больше корней, зубы кажутся удлиненными, бросается в глаза обильное отложение на них зубного камня, который отличается плотностью и буроватой окраской. Десны гиперемированы, имеют синюшно-малиновую окраску, пастозны, межзубные сосочки атрофированы или, наоборот, гипертрофированы, отечны, легко кровоточат от прикосновения к ним инструментом. В зубодесневых карманах заметно наличие экссудата; особенно он выступает при надавливании на десну.

Зубодесневые карманы вместо нормальной глубины их 1—1,5 мм пропускают зубной зонд на гораздо большую глубину, у части зубов она простирается на 1 см и больше, доходя почти до верхушки корня зуба. Наряду со всем указанным изо рта некоторых пациентов ощущается неприятный затхлый запах.

Рентгенологическая картина. О динамике процесса при пародонтозе можно судить по рентгеновским снимкам, дающим ясное представление о степени костных изменений на различных этапах болезни.

Костная структура альвеолярного отростка вместо равномерного петлистого рисунка приобретает более разнообразную картину — в виде остеопороза и неравномерной петлистости, небольших округлых или лестничнообразных щелевидных дефектов, или аморфного рисунка. Особенно становится заметной убыль костных краев альвеол.

В зависимости от дефекта (атрофии) кости по отношению к длине корня зуба практически целесообразно различать начальную стадию и четыре последующие стадии, или степени, пародонтоза.

Начальная стадия проявляется в виде едва уловимой убыли костной ткани альвеолярного гребня и признаков остеопороза межальвеолярных перегородок.

Первая стадия ограничена убылью краев лунки в пределах $^1/_3$ пришеечной части длины корня зуба.

Вторая стадия — убыль кости лунки простирается от $^1/_3$ до $^1/_2$ длины корня зуба.

Третья стадия — убыль кости лунки достигает $^2/_3$ длины корня.

Четвертая стадия — наличие костных структур в пределах корня зуба рентгенологически не определяется, зуб качается и удерживается лишь мягкими тканями.

Осложнение пародонтоза. Как уже отмечалось, пародонтоз лишь в начальных стадиях его развития протекает без воспалительных наслоений; более длительное его существование без клинически выраженной пиореи наблюдается лишь у некоторых лиц, когда, несмотря на прогрессирующую атрофию альвеолярного отростка челюстей, выделение гноя отсутствует.

Некоторые иммунологические показатели. О характере осложнений при пародонтозе представляется возможным судить по некоторым гематологическим и иммунологическим показателям, полученным у ряда больных до лечения и после устранения гнойных очагов в зубодесневых карманах.

По данным В. Ф. Кусковой (1963), изучавшей фузобактерии из зубодесневых карманов больных пародонтозом II—III степени, морфологические

и культуральные свойства фузобактерий, взятых из полости рта у здоровых людей, отличаются от фузобактерий из патологических очагов. У больных преобладает Fusobakterium nucleatum, у здоровых—Fusobacterium polymorphum.

Фузобактерии зубодесневых карманов как в чистых культурах, так и в сочетании со стрептококками обладают большей степенью патогенности, чем взятые из полости рта здоровых людей.

В зубодесневых карманах при пародонтозе преобладают спирохеты типа трепонем, у здоровых — типа боррелий.

Н. И. Винникова (1963) также отмечает, что микрофлора зубодесневых карманов больных пародонтозом отличается от микрофлоры физиологических зубодесневых карманов наличием фузобактерий и L-форм. Кокковая флора при пародонтозе характеризуется большей интенсивностью размножения, чем аналогичная флора физиологических зубодесневых карманов. Стрептококки, выделенные из зубодесневых карманов больных пародонтозом, обладают высокой гемолитической и гиалуронидазной активностью.

Г. З. Балянская (1963) отмечает, что титры комплементфиксирующих антител в сыворотке крови больных пародонтозом до лечения были высокими, но в динамике лечения они последовательно снижались.

В сыворотке крови больных пародонтозом содержатся агглютинины к стрептококкам и стафилококкам, иногда в довольно высоких титрах; после лечения титры этих агглютининов снижаются.

Опсонирующие свойства сыворотки крови к стрептококку и стафилококку у больных пародонтозом до лечения были высокими, после лечения значительно снижались.

Анализ крови у этих больных указывает, что у части из них имеются изменения в гемограмме: у одних — лейкоцитоз, а у других — лейкопения, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, нейтропения. Лечение нормализует картину крови.

Лечение и профилактика. Одним из основных лечебных мероприятий при пародонтозе является устранение воспалительных наслоений. В этих целях прежде всего проводится удаление отложений зубного камня как инородного тела, инфицированного микробами и, таким образом, поддерживающего воспаление. Вместе с этим проводится выскабливание из зубодесневых карманов грануляционной ткани и проросшего в их глубину эпителия. Одновременно используются местные противовоспалительные и бактерицидные средства.

В настоящее время в этих целях с успехом применяется так называемая биологическая паста, изготовленная Ленинградским институтом гематологии, в состав которой входят плазма крови, антибиотики. Однако это лишь одно из симптоматических средств, устраняющих на тот или иной промежуток времени воспалительные наслоения. С таким же успехом применяют введение в зубодесневые карманы ряда других бактерицидных и противовоспалительных средств: перекиси водорода, резорцина, «пиоцида», антибиотиков различного спектра действия и пр. Сюда же относятся различного рода патентованные препараты заграничных фирм. Но по мере отложения на зубах слюнного камня и возрождения в зубодесневых карманах микробной флоры обычно постепенно снова возникают признаки пиореи. Лучший эффект получают при хирургическом иссечении патологических зубодесневых карманов вместе с краем десны.

В качестве патогенетических средств воздействия на сосуды и нервы пародонта применяют физиотерапию (дарсонвализация, УВЧ, вакуумтерапия, гидро- и вибрационный массаж) непосредственно через слизистую оболочку

десен, а также подкожные или местные инъекции биостимуляторов — экстракта алоэ, 5% раствора тиамина, витамин B_{12}, прием внутрь аскорбиновой кислоты, рутина. Все эти мероприятия более действенны при первых стадиях пародонтоза; в III стадии они менее надежны. В IV стадии зубы подлежат удалению как лишившиеся своего костного ложа. При частичной утрате зубов требуется рациональное протезирование, а также шинирование зубов, ставших подвижными.

Во всех случаях пародонтоза учитывается общее состояние организма, и наряду со специальным лечением требуется сочетанная курация больного в целом.

Указанные виды лечения в значительной степени замедляют прогрессирование пародонтоза.

Раннее выявление начальных форм пародонтоза с помощью рентгенографии челюстей, начиная с 16—20-летнего возраста, и последующее диспансерное стоматологическое обслуживание и санитарное просвещение населения являются реальной мерой борьбы с пародонтозом и его последствиями.

ЛИТЕРАТУРА

Балянская Г. З. В кн.: Теория и практика стоматологии. М., 1963, вып. 1, стр. 125.
Бегельман И. А. Труды Украинского ин-та стоматологии. Одесса, 1959, т. 9, стр. 5.
Винникова Н. И. В кн.: Теория и практика стоматологии. М., 1963, вып. 7, стр. 117.
Гинзбург И. С. В кн.: Проблемы стоматологии. Киев, 1962, т. 6, стр. 36.
Гроссе В. Ф. Одонтол. и стоматол., 1928, № 8, стр. 8.
Евдокимов А. И. Стоматология, 1939, № 6, стр. 10.
Жукова Е. И. Стоматология, 1956, № 4, стр. 15.
Забродская В. Ф. Стоматология, 1955, № 2, стр. 3.
Знаменский Н. Н. Мед. обозр., 1902, т. 57, № 6, стр. 439.
Карташов П. Н. Стоматология, 1957, № 2, стр. 25.
Карташов П. Н., Матвеева С. М. Арх. биол. наук, 1933, т. 34, стр. 477.
Кускова В. Ф. В кн.: Теория и практика стоматологии. М., 1963, вып. 7, стр. 132.
Марциновский Е. И. Труды второго одонтологического съезда. М., 1927, стр. 295.
Мигунов Б. И., Жукова Е. И. Стоматология, 1954, № 3, стр. 3.
Несмеянов Н. А. Материалы для изучения альвеолярной пиореи зубов. Дисс. М., 1905.
Новик И. О. Пародонтоз. Киев, 1964.
Носков А. Д. Стоматология, 1962, № 4, стр. 15.
Платонов Е. Е. Стоматология, 1938, № 1, стр. 22.
Ребреева Л. Н. Микробиология полости рта. М., 1962, стр. 64.
Шварц М. С. Содержание ацетилхолина в тканях зуба человека. В кн.: Вопросы челюстно-лицевой хирургии и стоматологии, Л., 1957, стр. 339.

Glickman J. Clinical periodontology. Philadelphia-London, 1958.
Gottlieb B. Schmutzpyorrhoe, Paradentalpyorrhoe und Alveolaratrophie. Berlin, 1925.
Häupl K. u. Lang F. J. Die marginale Paradentitis. Berlin, 1927.
Held A. J. Les paradentoses et leur traitement. Paris, 1939,
Provenza V. D., Biddington W. R. u. Cheng T. C. Zahnärzte. Rundschau, 1959, Jg. 68, Hft. 20, S. 505.
Schröter P. Dtsch. Stomat., 1960, Jg. 10, Hft. 10, S. 723.

ВЕНЕРИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ

ГЛАВА XXIII

СИФИЛИС

Н. М. Овчинников и А. А. Студницин

Сифилис [(Syphilis); синоним: lues] — хроническое инфекционное, преимущественно венерическое, заболевание с разнообразными и изменчивыми проявлениями и характерным циклическим течением, поражающее все органы и ткани больного человека.

Заболевание было известно еще за несколько тысяч лет до нашей эры. В египетских, индийских и китайских письменах встречаются описания заболеваний, которые, по мнению ученых, можно трактовать как проявления сифилиса. Учитывая, однако, что заболевание сифилисом не было известно до возникновения эпидемии сифилиса в Европе, которая по времени совпала с возвращением экспедиции Христофора Колумба из Америки, ряд ученых считают, что сифилис в Европу привезли в конце XV века моряки Колумба, заразившиеся на островах Гаити от местного населения.

Социально-гигиенические условия того времени (тяжелое положение крестьянства, сильно распространенная проституция в городах), а также развитие мореходства и торговли между странами способствовали широкому распространению сифилиса. Особенно большое значение в этом отношении имели войны. Поэтому в конце XV века сифилис был известен по всей Европе, в том числе и в России.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудителем сифилиса является бледная трепонема (Treponema pallidum), открытая в 1905 г. Schaudinn и Hoffmann. Этиологическое значение возбудителя было подтверждено в ближайшее время после его открытия В. И. Мечниковым, нашедшим бледную трепонему у обезьян, экспериментально зараженных сифилисом. Бледная трепонема относится к отряду Spirochaetales, семейству Spirochaetaceae-Treponemateceae, роду Treponema Schaudin, синоним: Spirochaeta pallidum.

Бледная трепонема имеет спиралевидную форму с одинаковыми по высоте завитками и расстоянию между ними, по концам они немного ниже и расстояния шире. Длина трепонемы в среднем от 6 до 14 μ, в поперечнике от 0,2 до 0,35 μ. Количество завитков от 8 до 12 (рис. 100). Величина трепонем различна и может достигать очень больших размеров, особенно в культурах. Бледная трепонема обладает характерными движениями: поступательным, сгибательным (качательным, маятникообразным), ротаторным (враща-

тельным вокруг своей продольной оси), контрактильным — волнообразным, пробегающим по всему телу трепонемы.

Движение бледной трепонемы одни авторы объясняют наличием сократительных фибриллей вдоль ее тела, другие — наличием жгутиков. В последнее время большинство исследователей приходит к выводу, что жгутиков бледная трепонема не имеет, а то, что описывалось в качестве жгутиков, есть разорвавшиеся под влиянием обработки препаратов фибриллы, идущие пучком вдоль всего тела трепонемы.

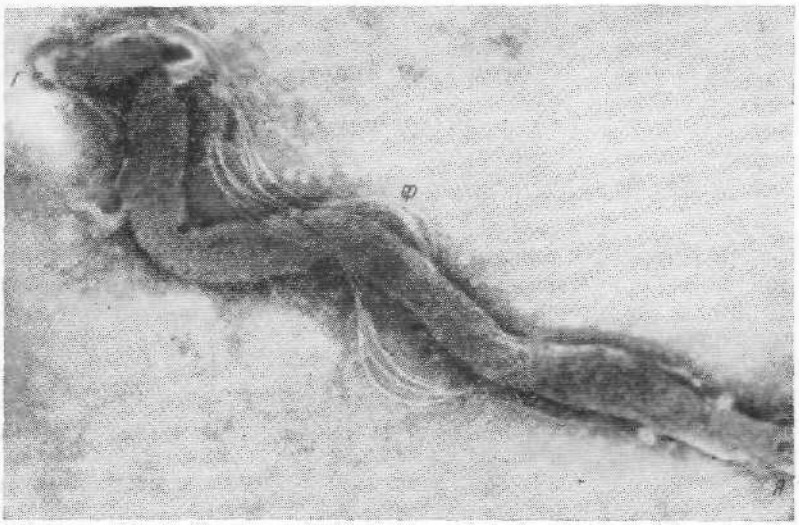


Рис. 100. Культуральная бледная трепонема в электронном микроскопе, штамм № 2, 13-й день роста. Препарат оттенен методом негативного контраста. Увеличение в 50 000 раз.

г—головчатое образование; *ф* — фибриллы; *я* — ядро подковообразной формы (по Н. М. Овчинникову и В. В. Делекторскому).

Бледная трепонема — факультативный анаэроб. Рост на питательных средах получить не удается. Лишь некоторым исследователям при посевах от больных удалось получить рост бледной трепонемы и в дальнейшем ее пересевать (В. М. Аристовский и Р. Р. Гельтцер, 1928).

Первая культура бледной трепонемы была выделена Я. Г. Шерешевским (1909).

Наибольшее количество штаммов бледной трепонемы в СССР выделил Р. Р. Гельтцер со своими сотрудниками. Эти штаммы наряду со штаммом Рейтера применяются для изготовления антигенов при серодиагностике сифилиса и для изучения трепонем в культурах. Все они потеряли свою вирулентность и несколько разнятся по антигенным свойствам от тканевой бледной трепонемы.

Для выращивания бледной трепонемы применяют главным образом мясо-пептонный бульон или печеночный бульон с добавлением кусочков печени, яичка кролика, бульон из бычьих сердец с тиогликолатом натрия, полусвернутую лошадиную сыворотку, мясо-пептонный бульон с добавлением лошадиной, кроличьей или человеческой сыворотки, либо асцитической жидкости. Выращивание производят в условиях относительного анаэробиоза (в микроанаэростате или с заливкой плотным вазелином). Плотными питательными средами для выращивания трепонем пользуются редко, так как лишь немногие авторы получили на них рост. Для этой цели применяют мясо-пептонный агар с добавлением 15—20% дефибриниро-

ванной крови кролика. Н. М. Овчинников с успехом пользовался печеночным агаром с добавлением 20% кроличьей сыворотки и 0,005 г цистеина. Засеянную культуру накрывают покровным стеклом, а края заливают агаром. Выращивание производят в анаэростате, который помещают в термостат с температурой 35°. На 3—5-й день появляются мелкие колонии. Попытки выращивать бледных трепонем в куриных эмбрионах дали малоудовлетворительные результаты.

Ряду крупных экспериментаторов, несмотря на многочисленные попытки, не удалось получить культуру бледной трепонемы (Kolle, 1924; Mulzer, 1927 и др.). Н. М. Овчинников (1946) использовал 180 вариантов разных питательных сред в различных условиях выращивания с отрицательным результатом. В дальнейшем ему удавалось получить рост бледной трепонемы на среде 199 с добавлением печеночного бульона с кроличьей сывороткой и с клетками КБ и ФЛ. Самый лучший рост наблюдался на 7—9-й день. Удавались и пересевы на эту же среду во 2—4-й генерации. Однако введение полученной культуры в 3-й генерации кролику в яичко не дало никаких клинических проявлений, и реакция Вассермана осталась отрицательной в течение 8 месяцев. Перевивки от этого кролика двум здоровым также дали отрицательный результат.

Бледная трепонема в культуре по своим морфологическим свойствам несколько толще, завитки менее равномерны, чем у тканевой. Отличается она несколько и по своим антигенным свойствам в реакции связывания комплемента, что дало повод ряду авторов отрицать принадлежность культуральной бледной трепонемы к истинной, вызывающей сифилис.

Культуральные и биохимические свойства тканевой бледной трепонемы достаточно не изучены. Разные штаммы культуральных трепонем обладают разными свойствами. Так, казанские штаммы I, IV, штамм Рейтер, ставропольские VI, VII, VIII, IX дают образование индола и сероводорода, казанские же штаммы II и V этим свойством не обладают. Некоторые штаммы разжижают желатину и лишь единичные из них гемолизируют эритроциты человека. На средах с глюкозой, галактозой, мальтозой, сахарозой и маннитом выраженное снижение pH отмечается лишь в культурах VIII штамма со всеми углеводами и маннитом и в культурах IX штамма на среде с глюкозой. При испытании указанных культур на токсичность оказалось, что при подкожном введении их белым мышам ни местных, ни общих явлений, указывающих на токсичность культур, отмечено не было (Р. Р. Гельтцер и З. С. Леперт, 1951).

В культурах бледной трепонемы обнаружена гиалуронидаза. Тестикулярный материал кроликов, зараженных трепонемой в яичко, также богат гиалуронидазой.

Основным способом размножения бледной трепонемы является поперечное деление. Трепонема увеличивается в размере, на месте будущего деления оболочка ее истончается, растягивается и разрывается на несколько особей с различным количеством завитков. Помимо поперечного деления, многими авторами описывается более сложный цикл развития бледной трепонемы (Warten, Olsen, 1930; Gelperin, 1949, и др.). Некоторые авторы (Lepine, 1930; А. А. Боголепов, 1935) высказывали мнение, что бледная трепонема является только одной из стадий развития возбудителя, причем Lepine считал истинным возбудителем ультрамикроскопический вирус, а спиралевидную форму бледной трепонемы — его невирулентной формой. По мнению А. А. Боголепова, бледная трепонема является только одной из стадий развития высокоразвитого гриба. К высшим же грибам относил бледную трепонему и Meirowsky (1913). Levaditi (1930) описывал сложный цикл развития трепонем из 8 различных форм, в число которых входят наряду со спиралевидной трепонемой также формы в виде запятой, зерна и ультрамикроскопические формы.

М. И. Самосуд (1947) и А. Я. Виленчук (1947) провели специальные исследования для доказательства существования фильтрующихся форм бледн-

ной трепонемы. Установлена проходимость бледной трепонемы для фильтров с величиной пор 0,4 μ.

При исследовании в электронном микроскопе ультратонких срезов бледной трепонемы Н. М. Овчинников и В. В. Делекторский смогли видеть наружную оболочку, собственную цитоплазматическую мембрану, цитоплазматическую субстанцию и пучок фибрилл (рис. 101). По их мнению, бледная трепонема состоит из отдельных сегментов, которые в зависимости от возраста могут иметь удлиненную с заостренными концами форму или форму зерна. Имеется также и цистообразование.

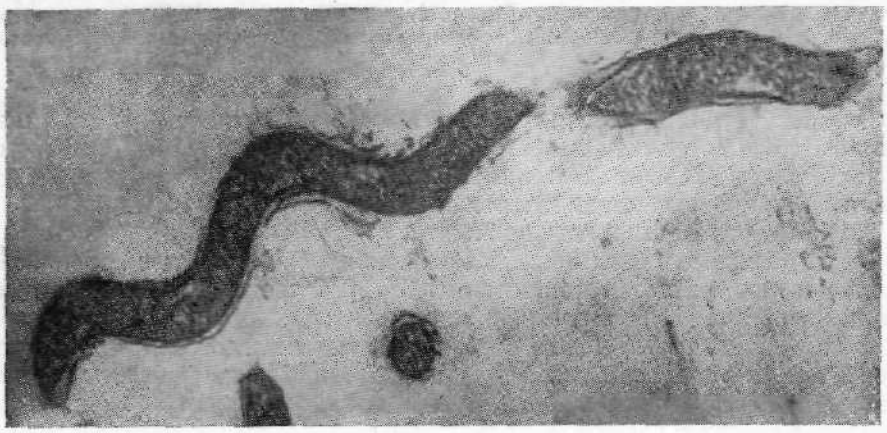


Рис. 101. Ультратонкий срез бледной трепонемы в электронном микроскопе. Хорошо видна наружная оболочка, цитоплазматическая мембрана, цитоплазма, на поперечном срезе видны фибриллы. Увеличение в 40 000 раз.

В настоящее время твердо установлено наличие более сложного цикла развития трепонем, но не доказана последовательность смены различных форм при этом развитии. В частности, признается существование у трепонем зерен-гранул (Р. Р. Гельтцер, 1946; Н. М. Овчинников, 1954; С. М. Вяселева, 1942, и др.). Отмечают большую устойчивость возбудителя в зернистой форме к различным медикаментам, а также связывают существование зернистых форм возбудителя со скрытым течением инфекции. Зернистые формы развиваются чаще при неблагоприятных условиях существования (небольшие дозы пенициллина и стрептомицина, воздействие иммунной сыворотки и т. д.). В посевах культуральных трепонем бывают периоды, когда типичных форм почти не находят, имеются только зерна и затем сразу появляется большое количество спиралевидных трепонем.

Бледная трепонема во внешней среде малоустойчива. Практически на предметах домашнего обихода заразительность ее сохраняется до высыхания. Описаны заражения от трупов. Нагревание при температуре 55° губит бледную трепонему в течение 15 минут, кислоты и щелочи действуют на нее также губительно: 0,5% раствор соляной кислоты моментально прекращает ее движение, 5 % раствор двууглекислой соды прекращает движение бледной трепонемы и деформирует ее. В пробирке препараты сальварсана и сульфидин не оказывают заметного действия на трепонем. Синтомицин, левомицетин, биомицин, стрептомицин и террамицин, по данным Н. М. Овчинникова (1955), не влияют заметным образом как на культуральную, так и на тканe-

вую бледную трепонему. Стрептомицин также не оказывает существенного воздействия на бледную трепонему, поэтому его растворы применяют даже для очистки культур трепонем от посторонней флоры. Пенициллин в маленьких концентрациях не оказывает влияния на бледную трепонему, но при концентрации его 40 000 ЕД в 1 мл движения ее быстро прекращаются. Вирулентность бледной трепонемы сохраняется даже после пребывания ее в растворе пенициллина 1:5000 в течение 3 часов, но при воздействии пенициллина в течение более длительного времени или при увеличении его концентрации трепонемы гибли (Н. М. Овчинников и Р. Л. Зеликова, 1948).

В опытах П. Г. Оганесяна (1954) даже при разведении новарсенола 1:10 000 часть бледных трепонем остаются живыми и вирулентными. На этом основании автор считает ошибочным учение о непосредственном действии новарсенола на бледную трепонему. Комбинированное действие пенициллина и новарсенола оказывало более губительное действие на трепонем, чем каждый препарат в отдельности (Д. И. Ласс и Л. И. Басман, 1953).

В организме человека и животных бледная трепонема чувствительна к новарсенолу и пенициллину в значительно меньших концентрациях.

Устойчивость бледной трепонемы к мышьяку, сулеме, йоду развивается слабо и медленно (Р. Р. Гельтцер, 1941).

Относительно небольшая чувствительность бледной трепонемы в пробирке по отношению к пенициллину и новарсенолу и высокая эффективность этих препаратов при лечении сифилиса свидетельствуют о том, что нельзя сводить механизм действия этих препаратов только к одному непосредственному действию их на трепонему. В организме происходит сочетанное действие антибиотика и всех физиологических функций, координируемых центральной нервной системой.

Бесспорных доказательств выработки устойчивости патогенной бледной трепонемы к пенициллину нет, но отрицать такую возможность полностью нельзя. Практически следует помнить, что после введения небольших количеств пенициллина в связи с каким-либо другим заболеванием у заразившегося сифилисом человека, например при лечении гонореи, инкубационный период сифилиса удлиняется (В. А. Рахманов, 1949).

В естественных условиях сифилисом болеет только человек. Заболевание передается преимущественно половым путем, но существует также и внеполовой путь.

Попытки заражения животных предпринимались еще до открытия бледной трепонемы, но они не являлись убедительными. Первыми бесспорными экспериментами являются опыты И. И. Мечникова и Roux, которые в 1903 г. заразили двух шимпанзе и получили у них не только шанкр, но и вторичные явления. В дальнейшем они весьма широко ставили эксперименты с сифилисом на обезьянах и привлекли внимание специалистов. Успех И. И. Мечникова и Roux был закреплен экспериментами Meisser (1906), который организовал специальную экспедицию на Зондские острова для постановки опытов и провел их на огромном количестве обезьян. Много работал и Д. К. Заболотный (1904), который впервые успешно заразил обезьян-павианов. Однако экспериментальные исследования широко не проводились из-за трудности получения обезьян и их дороговизны.

Удачные опыты по заражению кроликов провели Haensel (1881), Э. Ф. Шперк (1886), а позднее Bertarelli (1906) и другие авторы.

Заражение кроликов метариалом, взятым у человека, производится путем введения под кожу мошонки кашицы из измельченного шанкра, папулы, введения подкожно или внутрикожно содержимого шанкра с трепонемами. В дальнейшем при получении шанкров у кролика перевивка делается непосредственно от кролика кролику. Для этой цели употребляют

взвесь ткани, содержащую трепонемы, приготовленную из сифиломы кролика, или мелкие кусочки сифиломы. Заражают разными способами, наиболее часто внутрикожно на мошонке. При необходимости получения взвеси трепонем для специальных реакций, например для постановки реакции иммобилизации бледных трепонем, реакции прилипания или приготовления антигена для реакции связывания комплемента при серодиагностике у людей, заражения кроликов производят внутрь яичка и последующие пассажи делают также путем перевивки в яичко.

Из других способов применяют заражение эпикутанное, в переднюю камеру глаза, внутривенное, в субдуральное пространство и др. Инкубационный период у кролика после заражения под кожу колеблется в зависимости от штамма, количества и качества трепонем от 17 до 30 дней. Заражение здоровых кроликов удается взвесью, приготовленной из органов и тканей кроликов и других животных, зараженных сифилисом.

После инкубационного периода у кролика образуется плотный безболезненный узелок (твердый шанкр). При исследовании содержимого этого узелка находят трепонемы в большом количестве. Через 2—3 месяца язва рубцуется.

У кроликов наблюдаются и вторичные явления, чаще в виде папулокорочковых высыпаний на мордочке, у основания ушей, на коже мошонки, лапах и в других местах. Встречается паренхиматозный кератит.

Поражения третичного периода, а также поражения центральной нервной системы, сходные с таковыми у человека, получить не удается. Описанные различными авторами поражения центральной нервной системы малоубедительны.

У кроликов, больных сифилисом, имеются также и соответствующие изменения в сыворотке. Реакции Вассермана, флокуляции, иммобилизации бледных трепонем и агглютинации бывают положительными.

Экспериментальный сифилис на кроликах является хорошей моделью для изучения различных вопросов сифилидологии. Пожалуй, нет ни одного вопроса в этой области, который бы не изучался на кроликах. Особое значение экспериментальные исследования имеют в настоящее время, когда свежих форм сифилиса очень мало, а имеется необходимость изучения новых лечебных препаратов.

Другие животные малопригодны для этой цели.

У морских свинок при заражении в кожу одни авторы не получали никаких поражений (Gastinel и Pulvenis, 1934; П. Г. Оганесян, 1937), другие иногда отмечали рудиментарные шанкры, а третьи наблюдали и язвы с плотными краями с нахождением в них трепонем (Uhlenhuth и Mulzer, 1913; А. М. Петров, 1940; Lesinski и др.). Однако язвы возникают реже, чем у кроликов, и быстро проходят. При заражении морских свинок внутрь яичка внешних признаков заражения не наблюдается. Инфекция протекает бессимптомно. Реакция Вассермана и реакция иммобилизации чаще отрицательные. При заражении здоровых кроликов взвесью из органов и особенно лимфатических узлов зараженных морских свинок у кроликов возникает сифилис с обычными наружными проявлениями.

У крыс и белых мышей инфекция протекает латентно. Шанкров у них не наблюдается.

ИММУНОЛОГИЯ

Антигенная структура бледной трепонемы. Alessandro, Oddo, Dardanoni (1950), Puccinelli (1953) выделили из трепонемы протеиновую, полисахаридную и две липоидные фракции, а Puccinelli доказал и существование соответствующих антител против всех этих фракций. В дальнейшем эти данные получили подтверждение (Portnoy, Magnuson, 1955; Н. М. Овчинников и Л. В. Сазонова, 1958, и др.). Фракции трепонем, особенно протеиновая, также как и трепонемы, убитые ультразвуком, стали широко применяться при постановке реакции связывания комплемента для серодиагностики сифилиса.

С диагностической целью применяются следующие иммунологические реакции: связывания комплемента (реакция Вассермана), агглютинации (применяется в меньшей степени), преципитации, иммобилизации, иммунофлуоресценции и др. Естественного иммунитета к сифилису нет. Существовавшие ранее «законы» Colles-Baumes, Profet оказались неверными.

Согласно первому закону, матери детей, больных сифилисом, родившихся от отцов, больных сифилисом, остаются здоровыми, за немногим исключением, и, по-видимому, приобретают иммунитет, так как эти матери могут без опасности для себя кормить своих детей. Согласно второму закону, считалось, что у родителей, больных сифилисом, могут рождаться здоровые дети, иммунные к сифилису, по крайней мере до наступления половой зрелости. Эти законы оказались неверными, так как здесь имеет место не иммунитет, а бессимптомная инфекция. В настоящее время это легко доказывается положительными серологическими реакциями.

Врожденного иммунитета к сифилису не существует, но бесспорно, что в результате заболевания сифилисом реактивность организма меняется, больной человек на повторное проникновение бледной трепонемы реагирует совершенно иначе, чем здоровый. Существует так называемый шанкерный, или нестерильный, иммунитет, т. е. невосприимчивость к повторному заражению остается до тех пор, пока в организме имеется возбудитель, причем чем больше прошел срок после первой инфекции, тем больше невосприимчивость (Chesney и Kemp, 1925, и др.). Это демонстративно видно из опытов, проведенных С. С. Орловым (1930). Так, если реинокуляция была произведена тем же штаммом в период от 15 до 30 дней с момента первого заражения, то она была положительной в 93% случаев, при реинокуляции между 1-м и 2-м месяцем — в 35% и при реинокуляции между 3-м и 4-м месяцем заражение удавалось только в 2% случаев. Более поздняя реинокуляция гомологичным штаммом оставалась почти всегда отрицательной. Иные результаты получаются при заражении гетерологичным штаммом. Кролики, невосприимчивые к суперинфекции тем же штаммом, при суперинфекции гетерологичным штаммом были восприимчивы в 54% (Kolle, 1927) и в 24% (Н. М. Овчинников, 1955) случаев. Разница в процентах суперинфекции различна в зависимости от того, какой штамм взят для повторного заражения: при более вирулентных штаммах процент этот выше, а при заражении менее вирулентным штаммом — меньше. Суперинфекция удается как при наличии наружных проявлений, так и при латентном состоянии.

Совершенно бесспорным является возможность повторного заражения после излечения сифилиса. Такие случаи в настоящее время наблюдаются довольно часто при лечении пенициллином. Однако повторное заражение сифилисом не всегда является доказательством того, что сифилис излечен после первого заражения.

С. Т. Павлов (1934) в экспериментах на кроликах доказал, что образование шанкра при повторном заражении гомологичным штаммом возможно и тогда, когда сифилис не вылечен. На основании своих опытов он считает, что во время лечения малыми субтерапевтическими дозами новарсенола в период, когда первичные сифиломы находятся в стадии развития (до 24 дней), инфекционный иммунитет еще не развился, в силу чего кролики могут быть заражены в это время повторно.

Если же лечение начато в более поздние сроки, когда инфекционный иммунитет уже развился, то лечение его не уничтожает и повторное заражение кроликов тем же штаммом, если сифилис не вылечен, не удается.

При суперинфекции у людей появляющиеся высыпания соответствуют обычно тому периоду сифилиса, в котором он находится, т. е. при суперинфекции во вторичном периоде наблюдаются свойственные этому периоду элементы (розеола, папула и т. д.), при заражении в третичном периоде появляются высыпания, характерные для этого периода (бугорки, гуммы). Некоторые авторы пробовали применить с целью лечения сифилиса сыворотки больных сифилисом людей или животных. А. А. Вевиоровский (1899) достиг некоторого успеха, но в дальнейшем оказалось, что лечебным действием эти сыворотки не обладают, и в настоящее время их не применяют. Не имеет значения для профилактики и лечения также использование вакцин из бледных трепонем.

Наряду с образованием инфекционного иммунитета в организме больного сифилисом развивается измененная реактивность тканей — аллергия. На наличие таковой указывает реакция больного сифилисом на внутрикожное введение убитой взвеси трепонем, причем эта реакция у больных различна в разные периоды сифилиса. Она бывает положительна в небольшом проценте случаев при первичном сифилисе, несколько больше — при вторичном и очень часто — при третичном. В связи с этим ряд авторов предлагал использовать реакцию на внутрикожное введение убитой взвеси трепонем с диагностической целью. Однако многие клиницисты избегают применять эти пробы во избежание как обострения инфекции, так и влияния на диагностические серологические реакции. Иная реактивность проявляется и в том, что при суперинфекции больной организм реагирует образованием не шанкра, а элементов того периода сифилиса, во время которого произошла суперинфекция.

ОБЩЕЕ ТЕЧЕНИЕ СИФИЛИСА У ЧЕЛОВЕКА И ПАТОГЕНЕЗ

Бледные трепонемы, проникнув в человеческий организм, вызывают ряд ответных реакций, неодинаковых в различные периоды болезни.

Симптомы сифилиса развиваются в определенной последовательности, причем в течении сифилиса наблюдается смена периодов с активными проявлениями болезни периодами латентного состояния. Течение сифилиса принято делить на три периода: первичный, вторичный и третичный. Такое деление сифилиса на периоды дает возможность в каждом случае заболевания определять давность заболевания, степень заразности больного, возможность поражения различных органов, устанавливать вид лечения.

Первые признаки болезни в виде первичной сифиломы обнаруживаются лишь в конце инкубационного периода, равного 21—24 дням. Наблюдается, однако, более короткий инкубационный период в 10—11 дней и удлиненный до 90 дней. Во время инкубационного периода бледные трепонемы, размножаясь в месте внедрения, распространяются по лимфатическим щелям и сосудам, проникая в лимфатические узлы и в дальнейшем в ток крови.

С появлением первичной сифиломы или твердого шанкра начинается I стадия сифилиса, которая длится 6—7 недель и подразделяется на первичный серонегативный сифилис (первые 3 недели, когда реакция Вассермана отрицательна) и первичный серопозитивный сифилис (вторые 4 недели, когда реакция Вассермана становится положительной).

Спустя 7—10 дней после возникновения твердого шанкра развивается регионарный лимфаденит, на 5—6-й неделе происходит постепенное увеличение многих лимфатических узлов (полиаденит). К этому времени происходит массовое распространение бледных трепонем с током крови.

Спустя 6—7 недель после появления твердого шанкра при отсутствии лечения на коже и слизистых оболочках появляются симптомы, характерные для вторичного периода болезни — высыпания пятен, папул, пустул.

Во вторичном периоде наблюдаются поражения внутренних органов и нервной системы. Эти множественные поражения органов и тканей являются выражением генерализации инфекции.

Вторичный период сифилиса длится в среднем 3—4 года и характеризуется рецидивами высыпаний. Высыпания то появляются, то исчезают. Исчезновение высыпаний происходит в результате временного нарастания иммунитета и гибели значительного количества бледных трепонем. Однако часть трепонем сохраняется в лимфатических узлах и других органах; их активность в это время бывает значительно понижена и высыпания на коже

отсутствуют (*латентный период*). Неблагоприятные условия внешней среды, перенесенные острые инфекции, хронические интоксикации, ослабляя организм, вызывают понижение иммунитета и способствуют усилению активности сохранившихся в организме бледных трепонем, которые снова размножаются и проникают в кровь. В результате на коже и слизистых оболочках снова появляются розеолы, папулы, пустулы, однако уже в более ограниченном количестве; наступает рецидив (сифилис II рецидивный). На протяжении вторичного периода болезни может быть несколько рецидивов.

Вторичный период сифилиса делится на вторичный свежий (период появления свежих высыпаний), вторичный рецидивный (период повторных высыпаний) и вторичный латентный сифилис. Под названием «скрытый сифилис» имеют в виду заболевание, при котором нет высыпаний ни на коже, ни на видимых слизистых оболочках, и еще нет поражений костей, внутренних органов и нервной системы.

Через 3—4 года при отсутствии лечения наступает третичный период сифилиса, характеризующийся появлением бугорков и узлов не только на коже, в подкожной клетчатке, но и во внутренних органах, костях, в нервной системе. Эти высыпания, склонные к распаду с последующим рубцеванием, приводят к серьезным нарушениям функции тех органов, где они возникают. В третичных сифилидах мало бледных трепонем и они располагаются в краевых зонах инфильтрата, поэтому третичные сифилиды малозаразительны. Однако полностью исключить возможность заражения от больного третичным сифилисом нельзя, в особенности при локализации высыпаний в полости рта или на половых органах. Реактивность организма больного сифилисом в третичном периоде значительно изменяется. Третичные сифилиды появляются в небольшом количестве, серологические реакции нередко бывают отрицательными. Несмотря на небольшое количество бледных трепонем, организм реагирует на инфекцию мощной воспалительной реакцией с образованием инфекционной гранулемы и последующим ее распадом. Таким образом, с одной стороны, нарастает иммунитет, с другой — возникает как бы повышенная чувствительность тканей к сифилитической инфекции.

Течение сифилиса не заканчивается третичным периодом. У некоторых больных, недостаточно леченных, в среднем через 10—15 лет могут возникнуть тяжелые сифилитические поражения нервной системы (сифилис мозга, спинная сухотка, прогрессивный паралич). Эти поражения центральной нервной системы нередко сочетаются с сифилитическими заболеваниями аорты, сердца, печени, почек.

Деление сифилиса на стадии носит условный характер. Последовательность в смене периодов не всегда наблюдается.

Современное лечение сифилиса, приводящее к его излечению, естественно, препятствует переходу одной стадии болезни в другую. Наблюдаются отклонения от обычного течения болезни.

Так, сифилис может протекать без шанкра, когда бледные трепонемы попадают непосредственно в кровь (например, при переливании крови от донора, больного сифилисом). В этих случаях проявления сифилиса возникают спустя 2—2½ месяца после заражения в виде вторичных высыпаний.

Другой необычной формой течения сифилиса является злокачественный сифилис, наблюдаемый у ослабленных, истощенных больных. Злокачественный сифилис в настоящее время встречается очень редко. Эта форма сифилиса была распространена в XV—XVI веках, во время пандемии сифилиса в Европе. Злокачественный сифилис характеризуется значительным нарушением общего состояния больных, тяжестью клинических проявлений, наличием пустулезных и язвенных высыпаний, поражением костей. Изменения со стороны лимфатических узлов слабо выражены, серологические реакции могут быть отрицательными. Патогенез злокачественного сифилиса не выяснен; предположение, что злока-

чественный сифилис вызывается особо вирулентными спирохетами, не обосновано. По-видимому, возникновение злокачественного сифилиса связано с ослаблением организма в результате перенесенных острых инфекций, недоедания, алкоголизма, психических и нервных травм.

Патологическая анатомия

Твердый шанкр гистологически представляет собой инфильтрат, состоящий из плазматических и лимфоидных клеток; имеются вновь образованные сосуды, особенно по краям язвы; стенки их разрыхлены, гиалинизированы. В инфильтрате много бледных трепонем.

После заживления твердого шанкра нередко остается уплотнение на месте язвы, представляющее собой инфильтраты из плазматических клеток и лимфоцитов, располагающихся периваскулярно. В этих инфильтратах могут длительное время сохраняться бледные трепонемы, реактивация которых ведет к возникновению так называемого chancre redux, или рецидива шанкра.

Во вторичном периоде сифилиса сифилитические высыпания состоят из периваскулярных инфильтратов, более выраженных папулезных элементов. В инфильтратах преобладают лимфоидные и плазматические клетки, иногда имеются гигантские клетки. В сосочковом слое — расширение сосудов. Экссудативные явления бывают выражены при пустулезных сифилидах.

В третичном периоде развиваются бугорки или гуммы, состоящие из лимфоцитов, плазматических клеток и моноцитов. Эпителиоидные и гигантские клетки встречаются не всегда, что представляет отличие от туберкулезной скрофулодермы. В дальнейшем происходит некроз и распад гуммы с образованием язвы, а затем рубца, что ведет к обезображиванию органа, в котором возникла гумма (дольчатая печень, сужение пищевода, западение спинки носа и т. д.).

В третичном периоде наблюдаются диффузные сифилитические склерозы или циррозы в результате разрешения гуммозного инфильтрата, циррозы печени, легких, яичек и др. (И. В. Давыдовский, 1963).

В этот период нередко отмечаются поражения сосудов в виде сифилитических васкулитов, сифилитического мезаортита, облитерирующего эндартериита сосудов головного мозга. Кроме того, развиваются дистрофические процессы в нервной системе (сухотка спинного мозга, прогрессивный паралич) и расстройства обмена веществ (амилоидное перерождение внутренних органов).

КЛАССИФИКАЦИЯ СИФИЛИСА

В СССР для регистрации и учета больных сифилисом принята следующая его классификация.

1. Сифилис первичный серонегативный.
2. Сифилис первичный серопозитивный.
3. Сифилис первичный скрытый. В группу лиц с первичным скрытым сифилисом относят больных, начавших лечиться в первичном периоде болезни, при отсутствии у них в дальнейшем клинических проявлений болезни.
4. Вторичный свежий сифилис.
5. Вторичный рецидивный сифилис.
6. Вторичный скрытый сифилис. В эту группу относят больных, начавших лечение во вторичном свежем или рецидивном периоде, при отсутствии у них в настоящее время клинических проявлений болезни.

7. Третичный активный сифилис.
8. Третичный скрытый сифилис. В эту группу относят больных без клинических проявлений сифилиса, но перенесших в прошлом активные проявления третичного периода.
9. Скрытый сифилис. К этой группе относят больных, начавших лечение при неустановленном ранее периоде болезни.
10. Ранний врожденный сифилис.

Врожденный сифилис грудного (до 1 года) и раннего детского (от 1 года до 4 лет) возраста.

11. Поздний врожденный сифилис.
12. Скрытый врожденный сифилис.
13. Висцеральный сифилис с указанием пораженного органа.
14. Сифилис нервной системы.
15. Спинная сухотка.
16. Прогрессивный паралич.

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И ДИАГНОСТИКА СИФИЛИСА

Первичный период сифилиса. Спустя 3—4 недели после заражения на месте внедрения возбудителя развивается первое проявление сифилиса — первичная сифилома, или твердый шанкр, имеющий вид эрозии или язвы.

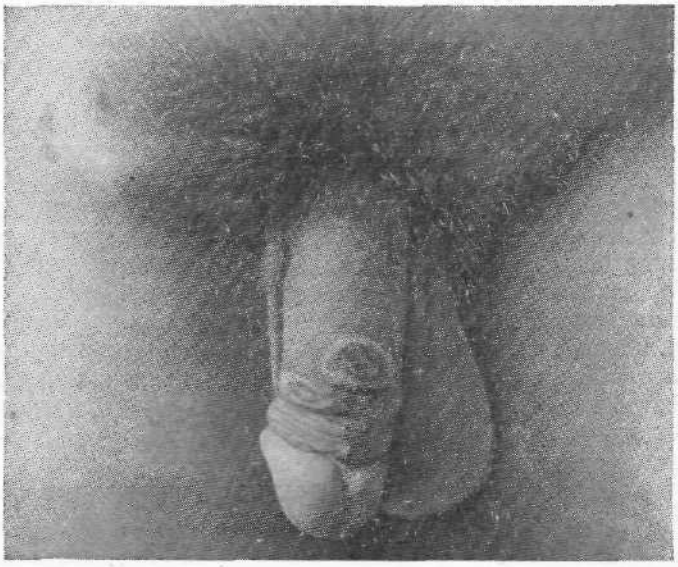


Рис. 102. Ulkus durum penis. Skleradenitis inguinalis bilateralis.

Твердый шанкр чаще располагается на половых органах, что свидетельствует о половом заражении (рис. 102); значительно реже наблюдаются внеполовые шанкры, которые могут располагаться на любом участке кожи или слизистых оболочек, чаще на губах, миндалинах.

Величина твердого шанкра обычно с чечевицу, но размеры его могут колебаться от булавочной головки (карликовый шанкр) до 5-копеечной монеты (гигантский шанкр). Очертания овальные или круглые; при располо-

жении твердого шанкра в складке кожи или слизистой оболочке очертания становятся щелевидными. Края эрозии ровные, неподрытые и полого спускаются к поверхности дна, отчего эрозия имеет блюдцеобразный вид.

Поверхность дна эрозии ровная, гладкая, обычно мясокрасного цвета и в центре иногда покрыта слегка желтоватым сальным налетом; периферическая часть дна имеет вид бордюра мясокрасного цвета. Отделяемое эрозии скудное, серозное, быстро высыхающее, отчего она имеет своеобразный блеск. При исследовании отделяемого под микроскопом обнаруживается большое количество бледных спирохет.

В основании дна твердого шанкра ощущается характерное уплотнение, напоминающее лист пергамента, пластинку или узелок; в последнем случае ощущается как бы плотность хряща ушной раковины.

Безболезненность твердого шанкра также является весьма характерным признаком. Язвенный твердый шанкр отличается от эрозивного большей глубиной, более обильным отделяемым и более резким уплотнением дна.

Регионарные лимфатические узлы, обычно увеличивающиеся уже через 7—10 дней после появления твердого шанкра, имеют овальную форму, четкообразно расположены, подвижны, не спаяны ни между собой, ни с окружающей тканью, имеют плотную консистенцию, безболезненны. Кожа над ними нормальна, воспалительные явления отсутствуют.

При локализации шанкра на половых органах увеличиваются паховые лимфатические узлы, при шанкре-панариции — локтевые, при шанкре миндалин — лимфатические узлы у угла нижней челюсти.

Атипичные твердые шанкры наблюдаются в виде индуративного отека, шанкра-панариция и шанкра-амигдалита.

Индуративный отек обычно бывает в области больших и малых половых губ, препуциального мешка, не сопровождается болезненностью; кожа в области отека имеет несколько синюшный оттенок.

Типичный инфильтрат в основании шанкра не ограничивается краями язвы, а распространяется далеко за пределы шанкра, отчего область его представляется резко увеличенной и плотной, как бы отечной. Иногда наблюдается индуративный отек без наличия эрозии или язвы.

Шанкр-панариций локализуется на ногтевой фаланге, чаще указательного пальца. Ногтевая фаланга представляется увеличенной в объеме, ливидной окраски, с небольшой эрозией в центре; имеется резкая болезненность, не свойственная обычно твердому шанкру и затрудняющая диагноз. Локтевые железы увеличены, плотны, безболезненны.

Различают три формы шанкра миндалин: эрозивную, язвенную и шанкр-амигдалит в виде увеличения всей миндалины. При эрозивной и язвенной форме на фоне увеличенной миндалины видна эрозия или язва овальных очертаний с ровными, полого спускающимися ко дну краями, с гладким дном красного цвета или покрытым сальным налетом. Миндалина представляется уплотненной. Болезненность незначительная. Температура тела не повышена.

При шанкре-амигдалите обычно вся миндалина увеличивается в размере, уплотняется. Язвы часто не видно, так как она находится в глубине миндалины. При глотании больные отмечают болезненность, неловкость. Температура тела остается нормальной.

В случае присоединения вторичной инфекции развиваются различные осложнения твердого шанкра.

Особенно затрудняет диагноз осложнение твердого шанкра полового члена фимозом. Отек препуциального мешка не дает возможности открыть

головку члена и осмотреть язву, которая может локализоваться на головке, бороздке полового члена или на внутреннем листке препуциального мешка.

В глубине отечного препуциального мешка определяется ограниченный безболезненный инфильтрат, вдоль спинки полового члена иногда имеется плотный тяж, указывающий на специфический лимфангоит.

В других случаях воспалительный отек препуциального мешка развивается при обнаженной головке полового члена, вследствие чего развивается парафимоз («удавка»). Парафимоз иногда может привести к омертвению головки члена.

Если к возбудителю твердого шанкра присоединяются бациллы Плаут — Венсана (фузоспириллез), развивается гангрена или явления фагеденизации. Гангрена характеризуется ограниченным омертвением дна шанкра, появлением струпа черного цвета, по отпадении которого остается глубокий дефект ткани.

Фагеденический твердый шанкр — это разновидность гангренозного шанкра, при котором гангренозный процесс распространяется не только вглубь, но и по поверхности. Это осложнение чаще наблюдается у ослабленных лиц и у алкоголиков.

При дифференциальном диагнозе твердого шанкра необходимо иметь в виду следующие заболевания: *мягкий шанкр, прогенитальный герпес, шанкриформную пиодермию, эрозивный баланопостит, рак.*

Вторичный период сифилиса. Вторичный период сифилиса начинается спустя 10 недель после заражения. На коже и слизистых оболочках появляются многочисленные высыпания розеол, папул, пустул (вторичные сифилиды).

Вторичные сифилиды, несмотря на свое разнообразие, имеют ряд общих черт: они блеклого, красновато-буроватого «медного» цвета, имеют правильные округлые очертания и резкие границы, без наклонности к периферическому росту и слиянию. Вторичные сифилиды не сопровождаются зудом, под влиянием специфического лечения быстро разрешаются.

Наблюдается истинный и ложный полиморфизм сыпи: имеются одновременно высыпания различных элементов, розеолезных и папулезных; морфологические элементы находятся в разных стадиях развития в результате того, что высыпания появляются не сразу, а постепенно.

Сифилитическая р о з е о л а наблюдается у большинства больных вторичным сифилисом. Розеола имеет вид пятен розовато-красного цвета с синюшным оттенком, величиной с чечевицу (рис. 103, см. на цветной вклейке между стр. 464—465); пятна одинаковой величины, более или менее округлых очертаний, исчезают при давлении, не шелушатся. Розеолезная сыпь располагается обычно на боковых поверхностях грудной клетки и живота, на верхних конечностях. Эта сыпь у больных вторичным свежим сифилисом обильная, состоит из мелких пятен, располагающихся рассеянно. У больных вторичным рецидивным сифилисом количество розеол невелико, пятна крупные, располагаются группами, кольцами, дугами.

При дифференциальном диагнозе розеолезного сифилиса нужно иметь в виду следующие болезни: корь, краснуху, сыпной и брюшной тифы, токсикодермию, *розовый лишай.*

Сифилитические п а п у л ы бывают разной величины: милиарные, лентикулярные, монетовидные и еще бо́льших размеров. Сифилитические папулы дермальные; наиболее часто встречаются лентикулярные папулы с правильными очертаниями, полушаровидной формы; у них отсутствует наклонность к периферическому росту; друг с другом папулы не сливаются.

Характерен «ветчинный» оттенок цвета папул; поверхность их шелушится. Чешуйки расположены по периферии папулы в виде своеобразного бордюра, напоминающего воротничок.

Милиарные папулы, или лихеноидный сифилид, представляет собой мелкие, величиной с булавочную головку папулы остроконечной формы буровато-красного цвета. Лихеноидный сифилид чаще встречается при вторичном рецидивном сифилисе у ослабленных больных, страдающих хроническими истощающими заболеваниями (туберкулез).

При монетовидном папулезном сифилисе, отмечающемся во вторичном периоде сифилиса, папулы бывают величиной с 15—20-копеечную монету, округлой формы, буровато-красного цвета. Количество этих папул невелико.

Сифилитические папулы, располагаясь в кожных складках, в области половых органов и заднего прохода, подвергаются раздражению трением, потом. Все это вызывает увеличение папул в размерах, рост их по периферии и в высоту. На поверхности папул происходит набухание, мацерация эпителия, а затем образование эрозий (эрозивные или мокнущие папулы). Широкие кондиломы достигают величины 20-копеечной монеты и больше, сливаются между собой, выстоят над уровнем кожи на 5—10 мм. Кондиломы расположены на широком основании и имеют ровную, гладкую поверхность. Характерной является локализация этих папул на половых губах, в области заднего прохода, мошонки, ануса, паховых, межпальцевых складок. Эрозивные папулы и широкие кондиломы являются наиболее заразными высыпаниями.

Дифференциальный диагноз папулезного сифилида проводится с псориазом и красным плоским лишаем.

Пустулезный сифилид. Различают следующие разновидности пустулезного сифилиса: 1) угревидный сифилид; 2) оспенновидный; 3) импетигинозный; 4) сифилитическая эктима; 5) сифилитическая рупия.

Пустулезные сифилиды напоминают угри — гнойнички при ветряной оспе, вульгарное импетиго. Однако они имеют характерные особенности: элементы пустулезного сифилида окружены специфическим инфильтратом без явлений острого воспаления.

Сифилитические эктима и рупия наблюдаются чаще во вторичном рецидивном периоде сифилиса, при тяжело протекающей инфекции.

Пустулезные сифилиды встречаются у ослабленных больных, у алкоголиков, являясь выражением недостаточной сопротивляемости организма. У этих больных нередко бывают головные боли, боли в костях и мышцах и повышение температуры. Реакция Вассермана может быть отрицательной, что указывает на пониженную реактивность организма.

Сифилитическая плешивость наблюдается чаще у больных вторичным рецидивным сифилисом. Она может быть диффузной или мелкоочаговой.

При диффузном облысении нет специфических, характерных для сифилиса, признаков и картина может напоминать облысение в результате перенесенных острых инфекций, себореи и др.

При мелкоочаговом облысении на волосистой части головы имеются очаги поредения волос круглых или овальных очертаний величиной с чечевицу. Эта картина напоминает мех, изъеденный молью.

Под влиянием лечения выпадение волос прекращается и начинается рост новых волос.

Пигментный сифилид, или лейкодерма. Сифилитическая лейкодерма развивается не ранее чем через 6 месяцев после заражения

и является достоверным признаком вторичного рецидивного сифилиса. Лейкодерма располагается на шее, иногда на груди и спине (рис. 104, см. на цветной вклейке между стр. 464—465).

На этих местах появляются белые пятна величиной с горошину, одинаковых размеров, окруженные каймой гиперпигментации. Пятна лейкодермы сохраняются длительное время и упорно не поддаются противосифилитическому лечению. Сифилитическая плешивость и лейкодерма часто наблюдаются у больных с поражениями нервной системы, что подтверждается исследованием спинномозговой жидкости.

Во вторичном периоде сифилиса часто встречаются розеолезные и папулезные высыпания на слизистых оболочках.

Папулезная сифилитическая ангина выражается появлением на миндалинах, дужках ограниченных очагов белесоватого цвета, величиной с чечевицу, слегка возвышающихся над уровнем окружающей слизистой оболочки.

Сифилитические папулы могут быть также на деснах, языке, губах, внутренних поверхностях щек.

Во вторичном периоде сифилиса наблюдаются также поражения костей и суставов. Помимо ночных болей в костях (без видимых их изменений), могут возникнуть поражения надкостницы и костей, чаще длинных трубчатых костей. Сифилитический периостит характеризуется полушаровидной формы припухлостью, появляющейся в области периоста, и сопровождающейся при этом ночными болями. В дальнейшем происходит или ее рассасывание, или оссификация с образованием костного выступа — экзостоза. Поражение суставов во вторичном периоде сифилиса наблюдается в виде артральгий — болей в области неизмененных суставов (чаще коленных и плечевых) при попытках к движению. Реже встречаются острый и подострый гидрартрозы.

Во вторичном периоде сифилиса могут наблюдаться поражения внутренних органов, чаще печени и почек. Возникает иногда острый гепатит, сопровождающийся желтухой и напоминающий болезнь Боткина, но протекающий обычно благоприятно. Поражение почек, возникающее в начале вторичного периода, выражается или в виде доброкачественно протекающей альбуминурии, или сифилитического липоидного нефроза.

Более редко встречаются поражения других органов: миокардит, гастриты, заболевания глаз в виде ирита, ретинита и неврита зрительного нерва. Кроме того, у больных вторичным сифилисом может наблюдаться асимптомный сифилитический и острый сифилитический менингит.

Третичный период сифилиса. Третичный период сифилиса развивается спустя 3—4 года после заражения у больных, недостаточно или совсем не лечившихся. Пониженная сопротивляемость организма в результате хронических истощающих заболеваний и интоксикаций (туберкулез, малярия, алкоголизм) способствует развитию третичного периода сифилиса. Большую роль играет возраст больного. У стариков и у детей третичный период сифилиса наблюдается чаще, чем у лиц среднего возраста.

В зависимости от характера высыпаний третичный сифилис подразделяется на бугорковый и гуммозный.

Бугорковый сифилис характеризуется высыпанием бугорков величиной от конопляного зерна до чечевицы, буровато-красного цвета, плотной консистенции. Высыпания бугорков появляются не сразу, а постепенно, толчками, и располагаются группами нередко в виде колец и дуг.

Разрешение бугорков происходит иногда путем рассасывания инфильтрата, на месте которого остается легкая атрофия кожи, окруженная пигментированной каймой.

Чаще бугорки подвергаются некротическому распаду с образованием язвочек с отвесными краями и ровным дном, покрытым кровянистой коркой. Рубцы имеют правильные округлые очертания в центре и пигментированы по периферии.

При сгруппированном бугорковом сифилисе бугорки располагаются на ограниченном участке кожи в виде групп, колец, полудуг; иногда эти группы имеют подковообразные или почкообразные очертания, что характерно для сифилиса.

Серпигинирующий бугорковый сифилис характеризуется ползучим распространением сыпи, причем в центре очага поражения происходит рубцевание, а по периферии появляются новые бугорки. Такой процесс захватывает обширные участки кожного покрова. В результате рубцевания пораженного участка остаются неровные, как бы мозаичные рубцы, где рубцово измененные белые участки окружены пигментированным венчиком.

В редких случаях бугорковый сифилис проявляется сплошным плотным ограниченным инфильтратом в виде площадки величиной с ладонь и больше. Бугорковый сифилис имеет сходство с туберкулезной волчанкой, однако люпозные бугорки имеют буровато-желтоватый оттенок, мягкую консистенцию, при диаскопии принимают окраску яблочного желе, оставляют сплошной атрофический рубец, на котором снова могут появляться свежие бугорки. Туберкулезная волчанка отличается длительным хроническим течением.

Гуммозный сифилис характеризуется появлением гумм — безболезненных узлов величиной с лесной орех плотно-эластической консистенции, расположенных в гиподерме, вначале не спаянных с окружающими тканями. Спустя 3—4 недели гумма, увеличиваясь в размерах, спаивается с кожей, которая приобретает темно-красный цвет. В центре узла появляется флюктуация, гумма вскрывается с выделением клейкой жидкости, напоминающей гуммиарабик. Гуммозная язва имеет правильно округлые очертания, глубокое дно, покрытое грязно-белым распадом (гуммозным стержнем), и плотные неподрытые приподнятые над окружающей нормальной кожей края. Без лечения язва может существовать длительное время. Заживление ее может быть неравномерным; в центре происходит рубцевание, по периферии язва увеличивается, приобретая почковидную форму. Язва заживает с образованием рубца бурого цвета. В некоторых случаях гумма может разрешиться путем рассасывания инфильтрата без образования язвы или гуммозный инфильтрат замещается фиброзной тканью, возникают плотные узлы около крупных суставов, существующие длительное время (околосуставные узловатости Женсельма — Лютца). Количество гумм обычно невелико — одна или две.

Редкое проявление третичного сифилиса представляет третичная розеола Фурнье — эритематозные элементы в виде колец, дуг, крупных размеров, отличающиеся медленным течением и упорством к специфической терапии.

Гуммозные поражения слизистых оболочек наблюдаются в области твердого и мягкого неба, в носу, на задней стенке глотки, языке.

В результате распада гуммозной инфильтрации твердого неба или носа образуется глубокая язва, которая может сопровождаться деструкцией костной или хрящевой ткани; возникает перфорационное отверстие. Перфорация твердого неба обусловливает изменение тембра голоса, который становится гнусавым. Перфорация носовой перегородки вызывает деформацию носа (седловидный нос). Гуммозные язвы слизистых оболочек заживают с образованием лучистого рубца.

Гуммозное поражение языка проявляется в виде отдельных узлов или диффузной гуммозной инфильтрации. При гуммозном глоссите на спинке

языка появляется безболезненный узел, в дальнейшем распадающийся с образованием глубокой язвы. При склерозном глоссите развивается диффузная инфильтрация соединительной ткани подслизистого и мышечного слоев языка. В результате развития волокнистой соединительной ткани происходит сморщивание языка и уменьшение его в размерах.

Гуммозные поражения наблюдаются и в костях скелета; чаще поражаются большеберцовая кость, кости предплечий, ключицы, кости черепа.

У больных третичным сифилисом чаще, чем у больных вторичным сифилисом, наблюдаются сифилитические заболевания внутренних органов и нервной системы. Из поражений внутренних органов чаще встречаются заболевания сердечно-сосудистой системы и печени, реже — поражения почек и легких. Различают ранние и поздние сифилитические заболевания нервной системы. К ранним формам сифилиса нервной системы относятся сифилитические менингиты, менингомиелиты, гуммы головного мозга, сосудистый нейросифилис. К поздним формам сифилиса нервной системы относятся спинная сухотка и прогрессивный паралич, развивающиеся спустя 5 лет от начала заболевания и выражающиеся в дегенеративных изменениях нервной ткани.

Дифференциальная диагностика сифилитических гумм подкожной клетчатки, если гумма еще не вскрылась, проводится с атеромой. Последняя отличается длительным течением. Кожа над гуммами неподвижна, они медленно увеличиваются в размерах.

Вскрывшиеся гуммы дифференцируют со скрофулодермой: скрофулодермическая язва имеет мягкие подрытые нависающие края, кровоточащее дно.

ВРОЖДЕННЫЙ СИФИЛИС

Сифилис может передаваться потомству от больной матери внутриутробно через плаценту.

Допускавшаяся ранее возможность передачи инфекции герминативным путем (Газингер, Альмквист) в настоящее время отвергнута.

Заражение сифилисом происходит в утробе матери: бледные трепонемы проникают в организм ребенка через пупочную вену или по лимфатическим щелям пупочных сосудов.

У большинства больных сифилисом женщин происходят выкидыши во второй половине беременности либо рождаются мертвые дети или дети, больные врожденным сифилисом. Иногда может наблюдаться рождение видимо здоровых детей, у которых проявления болезни развиваются в первые 2 месяца жизни или в возрасте от 5 до 15 лет (явления позднего врожденного сифилиса).

Клинические проявления раннего врожденного сифилиса на коже и слизистых оболочках в известной мере соответствуют вторичному приобретенному сифилису. Помимо высыпаний пятен, папул, наблюдаются характерные для раннего врожденного сифилиса изменения: диффузная инфильтрация Гонзингера, располагающаяся на подошвах, ладонях, лице, сифилитическая пузырчатка новорожденных, сифилитический насморк, характерные поражения костей в виде остеохондритов.

Ребенок, больной ранним врожденным сифилисом, имеет вид старика: у него сморщенное личико, дряблая морщинистая кожа, отставание в весе, гипотрофия. Часто наблюдаются поражения внутренних органов (печени, селезенки), а также нервной системы в виде менингитов, менинго-энцефалитов, со стороны глаз отмечаются хориоретиниты.

Явления на коже при позднем врожденном сифилисе напоминают высыпания третичного периода приобретенного сифилиса. Помимо бугорковых и гуммозных высыпаний у детей, больных поздним врожденным сифилисом, наблюдается так называемая триада Гетчинсона, в которую входят паренхиматозный кератит, характерные изменения зубов (зубы Гетчинсона) и глухота вследствие поражения лабиринта.

Паренхиматозный кератит нередко ведет к снижению остроты зрения, а иногда — к слепоте.

Поражения зубов выражаются в изменениях чаще средних верхних резцов, которые имеют бочкообразную форму и полулунные вырезки на свободном крае.

У больных нередко наблюдаются изменения большеберцовых костей (саблевидные голени), а также ряд дистрофий, которые хотя и не являются достоверными признаками позднего врожденного сифилиса, но требуют тщательного обследования ребенка и его семьи (отсутствие мечевидного отростка грудины, утолщение грудинного конца ключицы, высокое небо и др.).

Кроме описанных симптомов, отмечается поражение коленных суставов, а также внутренних органов (печени, селезенки, почек), половых желез и нервной системы (сухотка спинного мозга, прогрессивный паралич).

ВИСЦЕРАЛЬНЫЙ СИФИЛИС

Поражения внутренних органов и нервной системы чаще наблюдаются у больных третичным сифилисом, чем у лиц, страдающих вторичным сифилисом, поэтому требуется тщательное обследование этих органов и систем. Из поражений внутренних органов нередко отмечаются заболевания сердечно-сосудистой системы и печени.

Наиболее частое проявление позднего висцерального сифилиса представляет сифилитический мезаортит, развивающийся через 10—20 лет после начала инфекции у плохо леченных или нелеченых больных. Больные жалуются на боли в области сердца и за грудиной, одышку. При аускультации отмечается систолический шум на аорте и акцент второго тона, пульсация шейных сосудов. При осложнении недостаточностью клапанов аорты кожа и слизистые оболочки бледны, пульсация шейных сосудов выражена, артериальное давление низкое.

У больных третичным сифилисом могут наблюдаться сифилитические гепатиты. При гуммозном гепатите больные жалуются на боли в правом подреберье, лихорадку неправильного типа; имеется увеличение, бугристость и плотность печени. При длительном течении гуммозного гепатита в результате рубцевания гумм развивается так называемая дольчатая печень. При разлитом инфильтративном гепатите диффузный гуммозный инфильтрат, разрешаясь, замещается соединительной тканью и приводит к фиброзу печени. Обнаруживается сначала равномерное увеличение печени и селезенки, больные жалуются на умеренные боли в правом подреберье. В дальнейшем печень уменьшается, становится плотной, развивается асцит. У больных отмечается анемия, похудание. Прогноз менее благоприятен, чем при очаговой форме гепатита.

Поражения почек у больных третичным сифилисом наблюдаются реже и протекают в виде амилоидного нефроза и гуммозных узлов или диффузной гуммозной инфильтрации.

Поражение легких при сифилисе встречается редко в виде гуммозных узлов или разлитой гуммозной инфильтрации; поражается чаще нижняя и средняя доли правого легкого.

При дифференциальном диагнозе между сифилисом и туберкулезом в пользу сифилиса говорят отрицательный результат исследований на туберкулезную микобактерию, общее удовлетворительное состояние больных, отсутствие лихорадки, положительный результат серологических реакций. В затруднительных случаях может быть применено пробное лечение.

Поражения желудка и кишечника встречаются редко, выражаясь гуммозной инфильтрацией стенок этих органов или возникновением гуммозных узлов в них. При подозрении на сифилис необходимо серологическое обследование, а иногда и пробное лечение.

Из сифилитических поражений органа зрения в третичном периоде сифилиса наблюдаются иридоциклиты, хориоретиниты и атрофия зрительных нервов, ведущая к значительному снижению зрения.

Сифилис нервной системы. Различают ранние и поздние формы сифилиса нервной системы.

Ранний сифилис нервной системы возникает в течение 5 лет после заражения и проявляется в виде воспалительных изменений экссудативно-пролиферативного и продуктивного характера.

При позднем сифилисе нервной системы, развивающемся после 5 лет от начала инфекции, преобладают дегенеративные изменения нервной ткани.

Помимо асимптомных форм менингита, наблюдаемых в первичном и вторичном периодах болезни, протекающих скрыто и обнаруживаемых лишь при исследовании спинномозговой жидкости, наблюдаются следующие клинические формы раннего сифилиса нервной системы: 1) сифилитический менингит; 2) сифилитический менингомиелит; 3) гуммы головного мозга; 4) сосудистый нейросифилис.

К поздним формам нейросифилиса относятся спинная сухотка и прогрессивный паралич.

Острый сифилитический менингит развивается обычно во вторичном периоде сифилиса. Больные жалуются на головные боли, усиливающиеся по ночам, головокружение, шум в ушах, рвоту. Наблюдаются парезы и параличи лицевого, глазодвигательного и отводящего нервов, отек сосков зрительного нерва. В спинномозговой жидкости отмечается увеличенное количество белка, лимфоцитов, положительные глобулиновые реакции и положительная реакция Вассермана.

Хронический сифилитический менингит развивается обычно в третичном периоде сифилиса. В оболочках основания мозга отмечается инфильтрация и образование мелких гумм вокруг сосудов. Больные жалуются на головные боли, усиливающиеся по ночам, тошноту, рвоту. Наблюдается косоглазие, птоз, изменение формы и размера зрачков и их реакции на свет, могут развиться невриты слухового и зрительного нервов.

При сифилитическом менингомиелите развивается воспаление мозговых оболочек и вещества спинного мозга. У больных появляются корешковые боли, парестезии, парезы, параличи, задержка мочи и кала. В спинномозговой жидкости обнаруживается увеличение количества белка, плеоцитоз, положительная реакция Вассермана. Прогноз благоприятен лишь при рано начатом лечении.

Гуммы головного и спинного мозга встречаются редко; они развиваются в мягких мозговых оболочках, проникая в дальнейшем в ткань мозга. Клинические явления при этом напоминают таковые при опухоли мозга. У больных появляется повышенное внутричерепное давление, возникают приступы очаговой эпилепсии.

Гуммы спинного мозга сопровождаются корешковыми болями, парестезиями, двигательными и чувствительными расстройствами.

При сосудистом нейросифилисе развиваются эндартерииты с облитерацией и тромбозом сосудов и последующим некрозом мозговой ткани. Это поражение возникает обычно в третичном периоде болезни. Больные жалуются на головные боли, снижение памяти и интеллекта, бессонницу. При развитии тромбоза возникают явления апоплексии. Реакция Вассермана отрицательна в спинномозговой жидкости и положительна в крови. Развитие подобных общемозговых очаговых симптомов в молодом возрасте подтверждает диагноз сифилиса. Вовремя начатое лечение ликвидирует эти явления.

ЛАБОРАТОРНЫЙ ДИАГНОЗ

В начале заболевания сифилисом исследования производятся на бледную трепонему, а в дальнейшем ставятся и различные серологические реакции. Бледную трепонему ищут во всех поражениях, подозрительных на сифилис (эрозиях, язвах) и прежде всего во всех поражениях, расположенных на половых органах. У женщин при отрицательных результатах исследования не следует забывать исследовать эрозии на шейке матки.

Правильное взятие материала для исследования является важным условием нахождения трепонем.

Больной перед взятием материала для исследования не должен получать никакого местного лечения и антибиотиков. Если больному проведено местное лечение и трепонемы не найдены, то следует назначить больному примочку из физиологического раствора и на другой день повторить исследование. При отрицательных результатах не следует ограничиваться исследованием 1—2 препаратов, а нужно проводить многократное исследование. Для этого до конца исследования больного рекомендуется не отпускать из лаборатории. Бледные трепонемы могут быть обнаружены не только в язвах, но и в пятнах и папулах.

Ответственность лаборанта при исследовании на бледную трепонему исключительно велика. Ненахождение трепонем, когда они в действительности есть, отражается на сроках лечения, упускается время для ранней терапии. Кроме того, человек в этих случаях, не считая себя больным сифилисом, может жить половой жизнью и быть источником заражения других лиц.

Наряду с этим следует помнить, что на половых органах встречаются сапрофиты, весьма похожие на бледную трепонему, и выдача положительного ответа больному, у которого в действительности сифилиса нет (что может произойти, когда ответ дается на основании нахождения одного из этих сапрофитов), также может причинить большой вред больному и его семье, обрекая его иногда на всю жизнь на напрасное лечение несуществующего сифилиса.

Перед взятием материала для исследования поверхность язвы тщательно освобождают от гноя ватным тампоном, пропитанным стерильным физиологическим раствором путем прикладывания тампона к поверхности язвы во избежание кровотечения. Затем прикладывают прокаленную и остуженную металлическую лопаточку к поверхности язвы, главным образом к плотным краям, и раздражают ее для получения отделяемого из глубины язвы. Прозрачное отделяемое из язвы той же лопаточкой наносят на предметное стекло и каплю накрывают покровным стеклом.

В материале, полученном из глубины, меньше посторонней флоры. В шанкрах, находящихся в стадии рассасывания, трепонем мало и их найти труднее. Если путем такого раздражения отделяемое получить не удается, то можно пинцетом или двумя пальцами в перчатках сжать кожу вокруг шанкра, стараясь сдавить его края, и повторить это несколько раз, до появления светлых капель отделяемого. Если отделяемого немного, его можно вносить в небольшую каплю физиологического раствора.

При невозможности исследовать содержимое язвы (расположение в труднодоступных местах, фимоз и т. д.) делают пункцию регионарных лимфатических узлов.

Наилучшим методом микроскопического исследования на бледную трепонему в настоящее время является исследование в темном поле зрения свежевзятой пробы.

Преимуществом этого способа является то, что материал исследуется в нативном состоянии, трепонемы легче удается найти благодаря их характерному движению; кроме того, морфология их в живом состоянии наиболее типична. Исследование в темном поле производится с помощью специальных конденсоров для темного поля: кардиоид-конденсоров, параболоид-конденсоров и т. д. Исследование в фазовом контрасте и аноптральном микроскопе дает худшие результаты. При отсутствии специального конденсора вполне удовлетворительные результаты получают путем вкладывания в обычный конденсор Аббе кружочка из фотографической черной бумаги. Для этого конденсор развинчивают и на верхнюю сторону нижней части его накладывают точно в середину кружочек величиной с 15-копеечную монету. Чтобы он не сдвигался, его можно приклеить яичным белком. Затем осторожно накладывают вторую половину конденсора и свинчивают. Конденсор ставят на место и проверяют видимость изображения. Если поле очень темное, то кружочек делают меньше и, наоборот, если поле слишком светлое, то кружочек берут больше.

Для исследования в темном поле надо пользоваться совершенно чистыми тонкими предметными стеклами.

Исследование производят с сухой системой (объектив 40, окуляр 10); масляной системой можно пользоваться, если она снабжена диафрагмой.

При исследовании в темном поле видно большое количество мелких светящихся движущихся точек (частицы тканей, отдельные лейкоциты, эпителиальные клетки и эритроциты). Если их много, поле становится слишком светлым и трепонемы видны хуже; кроме того, они скрываются под эритроцитами и их труднее обнаружить. Поэтому следует избегать примеси крови при взятии материала и в таких случаях лучше взять материал повторно.

Не следует смешивать с бледными трепонемами нити фибрина (длинные с большими завитками образования, производящие впечатление подвижных) и Tr. refringens — сапрофитические трепонемы, часто встречающиеся в поверхностных загрязненных язвах на половых органах (в глубоких слоях их меньше). Грубые, редкие неравномерные завитки, толщина, резкая подвижность, отсутствие сгибательных движений позволяют легко отличить их от бледной трепонемы. Большие трудности представляет исследование материала из полости рта. Встречающиеся там зубные спирохеты (Tr. dentium) легко могут быть приняты за бледную трепонему, хотя они немного короче ее и завитки расположены под более острым углом. Трепонемы при некоторых болезнях, встречающихся в тропических странах (фрамбезия, беджел, пинта), и вызывающие заболевания, сходные с сифилисом, не только похожи на бледную трепонему морфологически, но и серологически они дают одинаковые реакции.

Для окрашивания трепонем используют метод серебрения (по Левадити или Морозову). В СССР чаще применяют метод Морозова, дающий вполне удовлетворительные результаты. При этом методе бледная трепонема выглядит черной или темно-коричневой. Часто применяют окраску по Романовскому — Гимзе. Фиксация и окраска производятся так же, как и препаратов крови, но время окраски следует удвоить. Бледная трепонема при окраске по Романовскому — Гимзе окрашивается в розовый цвет, непатогенные трепонемы окрашиваются в фиолетовый или синий цвет. В отличие от бледной трепонемы Tr. refringens хорошо окрашивается в красный цвет фуксином.

Культуральный метод при сифилисе не имеет практического значения, так как в настоящее время нет подходящего метода получения культуры бледной трепонемы. Если в редких случаях и удается получить рост бледной трепонемы, то при дальнейших пересевах она теряет свою патогенность.

Исключительное значение при диагностике сифилиса, при установлении излеченности и контроле проводимой терапии имеют серологические исследования.

В настоящее время для серодиагностики сифилиса пользуются рядом реакций: реакцией связывания комплемента — реакцией Вассермана с несколькими антигенами; осадочными реакциями Кана и цитохолевой; так называемыми активными методами реакции связывания комплемента, при которых употребляется непрогретая сыворотка. Эти методы проще, так как при них используется собственный комплемент, имеющийся в сыворотке больного (реакция Григорьева — Рапопорта), или не только комплемент, но и гемолизин (реакция Вайнштейна — Резниковой, Нарциссова и др.). Реакции эти более чувствительны, чем реакция Вассермана, но дают несколько больший процент неспецифических результатов. За рубежом применяют еще значительное количество активных или осадочных реакций, но все они не имеют преимуществ перед хорошо зарекомендовавшими себя реакциями Кана и цитохолевой.

Для предварительных исследований широко используют реакции на стекле, которые состоят в смешивании на предметном стекле сыворотки больного с антигеном типа цитохолевого или кардиолипинового. В результате в положительных случаях получают реакцию преципитации различной интенсивности. Среди этих реакций особо выделяют реакцию VDRL [1], считая, что она по сравнению с другими дает меньше неспецифических результатов. Все эти реакции были проверены в СССР; кроме того, аналогичные реакции были предложены и советскими исследователями (реакция Ширвиндта, Максимова, Израэльсон, ЦКВИ и др.). Однако общий их недостаток состоит в том, что они, обладая высокой чувствительностью, дают также и высокий процент неспецифических результатов.

В СССР, согласно существующей инструкции, при серодиагностике сифилиса рекомендуется использовать комплекс реакции: реакцию Вассермана и две осадочные: Кана и цитохолевую. Реакция Вассермана должна ставиться с тремя антигенами: кардиолипиновым антигеном, неспецифическим антигеном и трепонемальным, приготовленным из обработанных ультразвуком культуральных трепонем или протеиновой фракцией, либо антигеном из патогенных бледных трепонем.

Осадочными реакциями в качестве самостоятельных пользоваться не рекомендуется. Комплекс серологических реакций позволяет выявить в большем проценте случаев больных с различными формами сифилиса и дает возможность врачу полнее знать иммунологическое состояние организма больного. Изготовление антигенов для указанных реакций и постановка их производится в СССР по инструкции в ограниченном количестве учреждений.

В 1949 г. Nelson и Mayer открыли реакцию иммобилизации бледных трепонем (тест Нельсона — Мейера, TPJ, РИТ), которая в настоящее время приобрела большое значение при диагностике сифилиса.

Указанная реакция основана на том, что при смешивании сыворотки больного со взвесью трепонем, полученных из яичка кролика, зараженного сифилисом 7—10 дней назад, в присутствии комплемента наблюдается прекращение подвижности трепонем, в то время как при смешивании с сывороткой здоровых людей подвижность трепонем сохраняется длительное время. Реакция требует специального оборудования, сложных сред для сохранения

[1] VDRL — реакция и одноименный антиген, названный начальными буквами лаборатории, в которой они получены: Venereal Disease Research Laboratory.

трепонем жизнеспособными, смеси газов (углекислоты и азота) и подготовленного персонала. В СССР Н. М. Овчинниковым (1962) предложен простой метод реакции иммобилизации без специальной аппаратуры, смеси газов, с простыми средами.

Это дает возможность ставить реакцию во всех серологических лабораториях, где имеется квалифицированный персонал и условия для содержания кроликов, зараженных сифилисом. Смесь сыворотки с взвесью трепонем и комплементом набирают в меланжеры для лейкоцитов, закрывают резиновым кольцом для предохранения от попадания воздуха и после 20-часового пребывания в термостате производят подсчет подвижных и неподвижных трепонем, как в обычном опыте.

Проверочные работы ряда авторов [Л. В. Сазонова (1963); Т. М. Гинзбург, У. Мирахмедов (1963), В. Е. Павловская (1964)] показали полную пригодность указанного метода. Реакция считается самой специфической и чувствительной. Многие авторы в первое время после ее опубликования заявляли о ее 100% специфичности и 100% чувствительности. В дальнейшем, однако, оказалось, что она бывает отрицательной при первичном сифилисе, а иногда и при некоторых других формах сифилиса. Кроме того, и реакция иммобилизации может в небольшом проценте случаев давать неспецифические результаты. Тем не менее эта реакция является действительно ценной, особенно при распознавании ложноположительных стандартных серологических реакций, например у беременных.

Некоторые авторы используют для серодиагностики сифилиса реакцию агглютинации бледных трепонем. Однако значительное количество неспецифических результатов при реакции агглютинации не позволяет рекомендовать этот метод.

Ряд авторов рекомендуют применять также реакцию прилипания или исчезновения трепонем.

Эта реакция имеет несколько модификаций методики. Принцип реакции заключается в том, что при смешивании трепонем, полученных из яичка кролика, с сывороткой больного и эритроцитами человека группы 0 происходит облепление эритроцитов трепонемами, а в дальнейшем их исчезновение из надосадочной жидкости. Трепонемы вместе с эритроцитами выпадают на дно пробирки. Реакция прилипания имеет преимущество перед реакцией иммобилизации в том отношении, что может проводиться с убитыми трепонемами, однако не нашла значительного распространения в силу недоработанности методики.

Широко используется также иммунофлуоресцентный метод серодиагностики сифилиса. Применяется непрямой метод Coons и Kaplan (1950). Ряд авторов (Deacon, 1957; Н. М. Овчинников, С. С. Лурье, В. Н. Беднова, 1961) дают высокую оценку этой реакции как весьма чувствительной и специфичной. Она по своему выполнению проще, чем реакция иммобилизации.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение сифилиса проводится с соблюдением определенных принципов, основанных на экспериментальных и клинических наблюдениях:

1) лечение должно начинаться как можно раньше после точно установленного диагноза, так как чем раньше оно начато, тем легче можно достигнуть излечения;

2) при назначении лечения следует соблюдать индивидуальный подход к больному, который должен быть тщательно и всесторонне обследован;

3) лечение должно быть регулярным и интенсивным; продолжительность, интенсивность лечения и его характер должны соответствовать периоду болезни и состоянию больного. Целесообразно проводить лечение больных сифилисом в виде курсов с перерывами между ними, во время которых

больной отдыхает от лечения и противосифилитические препараты выделяются из организма (хронически перемежающееся лечение);

4) необходимо проводить комбинированное лечение, состоящее из применения нескольких препаратов (антибиотики, препараты висмута и др.), во избежание привыкания бледной трепонемы к одному из них;

5) существенную роль в успехе лечения играет, помимо рационально применяемой терапии, состояние организма больного, его реактивность. Целесообразным поэтому является сочетание специфической терапии с методами неспецифической стимулирующей терапии (пиротерапия, курортное лечение);

6) лечение необходимо проводить, осуществляя систематический контроль за его эффективностью и переносимостью (исследование крови, мочи, спинномозговой жидкости, серологических реакций).

Для лечения сифилиса в настоящее время применяются препараты пенициллина, висмута, йода[1].

Пенициллин вводится внутримышечно по 50 000 ЕД через каждые 3 часа; суточная доза 400 000 ЕД, на курс 5 000 000—9 000 000 ЕД в зависимости от формы сифилиса и веса больного. Курсовая доза пенициллина при первичном серонегативном сифилисе исчисляется из расчета 100 000 ЕД на 1 кг веса больного. После окончания курса лечения пенициллином проводится курс лечения висмутовыми препаратами (бийохинолом или бисмоверолом). Через месяц — второй курс пенициллинотерапии с последующим применением висмута.

При лечении первичного серонегативного сифилиса курсовая доза пенициллина составляет 120 000 ЕД на 1 кг веса больного. Проводится 4 курса пенициллинотерапии с последующим (после каждого курса пенициллина) введением одного из препаратов висмута.

При лечении больных вторичным свежим сифилисом назначают пять курсов комбинированного лечения пенициллином и препаратами висмута. Курсовая доза пенициллина 120 000 ЕД на 1 кг веса больного.

Больным вторичным рецидивным сифилисом проводят шесть курсов комбинированного лечения пенициллином и висмутом. Курсовая доза пенициллина составляет для больных вторичным рецидивным сифилисом, а также для больных поздними формами сифилиса 140 000 ЕД на 1 кг веса больного.

Помимо растворимого пенициллина, применяются также дюрантные препараты пенициллина: экмоновоциллин, бициллин-1 и бициллин-3.

Экмоновоциллин — взвесь новокаиновой соли пенициллина в растворе экмолина, вводится 2 раза в сутки по 300 000 ЕД или 1 раз в сутки 600 000 ЕД. Курсовые дозы его и количество курсов для больных различными формами те же, что и для пенициллина.

Бициллин-1 — дюрантный препарат пенициллина (кристаллическая соль бензилпенициллина с дибензилэтилендиамином), вводится внутримышечно по 1 200 000 ЕД через каждые 5 дней или по 2 400 000 ЕД через каждые 9 дней.

Бициллин-3 — дюрантный препарат пенициллина (содержит равные части кристаллической калиевой соли бензилпенициллина, новокаиновой соли бензилпенициллина и этилендиаминовой соли бензилпенициллина), вводится внутримышечно по 1 200 000 ЕД через каждые 4 дня или по 2400 000 ЕД через каждые 7 дней. Курсовые дозы бициллина-1 и бициллина-3 те же,

[1] Лечение сифилиса изложено в соответствии с инструкциями и схемами лечения сифилиса, утвержденными Министерством здравоохранения СССР 27 декабря 1962 г.

что и для растворимого в воде пенициллина. Для лечения первичного серонегативного сифилиса проводится два курса бициллина-1 и бициллина-3, для лечения первичного серопозитивного сифилиса — три курса, свежего вторичного сифилиса — четыре курса, вторичного рецидивного — пять курсов. Перерывы между курсами при лечении пенициллином и его дюрантными препаратами без применения висмута — 2—3 недели. Пенициллин и его препараты могут вызвать аллергические реакции: высыпания уртикарного характера, лихорадку, анафилактический шок, поэтому их не следует применять больным, страдающим бронхиальной астмой, сенной лихорадкой, крапивницей, а также лицам, плохо переносящим пенициллин. Бициллин не следует применять больным, страдающим тяжелой формой гипертонической болезни, перенесшим инфаркт миокарда, при заболеваниях желез внутренней секреции, кроветворной системы, при острых желудочно-кишечных заболеваниях, активном туберкулезе. Рекомендуется соблюдать осторожность при назначении бициллина лицам старше 55 лет. Разовая доза не должна превышать 1 200 000 ЕД. С целью профилактики осложнений накануне и непосредственно перед инъекцией бициллина следует назначать внутрь антигистаминные препараты: димедрол (0,05 г) или диазолин (0,1 г), пипольфен и др.

Препараты пенициллина применяются обычно в комбинации с препаратами висмута, однако больным туберкулезом, лицам старше 50 лет, а также страдающим заболеваниями почек при противопоказаниях к применению висмута следует назначать лечение повторными курсами одного пенициллина (экмоновоциллин), без препаратов висмута. Дюрантные препараты пенициллина показаны для амбулаторного лечения больных с заразными формами сифилиса, проходящих повторные курсы лечения без препаратов висмута или в комбинации с ними при поздних формах сифилиса.

При лечении повторными курсами пенициллина (экмоновоциллина) без препаратов висмута больные первичным серонегативным сифилисом получают 3 курса, больные первичным серопозитивным и вторичным свежим сифилисом — 5 курсов, вторичным рецидивным и поздними формами сифилиса — 8 курсов лечения пенициллином с перерывами между курсами в 2—3 недели. Применение для лечения сифилиса мышьяковых препаратов вызывало значительное количество осложнений, нередко серьезных, что побуждало изыскивать более легко переносимые и эффективные средства. Это привело к широкому внедрению в практику препаратов пенициллина, которые во многих зарубежных странах применяются без препаратов мышьяка и висмута и в ряде случаев в недостаточной дозировке (в США первичный и вторичный сифилис лечат одной инъекцией бициллина в дозе 2 400 000 ЕД).

Советские авторы не придерживаются этих ускоренных методов, считая их недостаточно экспериментально обоснованными. Отдаленные результаты при этих методах лечения не прослежены в достаточной степени.

В СССР, согласно утвержденным в 1962 г. Министерством здравоохранения СССР схемам лечения сифилиса, значительно ограничено применение мышьяковых препаратов; основным методом является пенициллинотерапия в комбинации с препаратами висмута или без них. Из висмутовых препаратов широко применяются бийохинол, бисмоверол, пентабисмол.

Бийохинол — 8% взвесь хинной соли висмуто-йодной кислоты в персиковом масле; вводится внутримышечно в дозе 2—3 мл из расчета 1 мл на день, на курс 40—50 мл.

Бисмоверол —взвесь в персиковом масле висмутовой соли моновисмутовинной кислоты; вводится по 1,5 мл 2 раза в неделю, на курс 16—20 мл.

Пентабисмол — водорастворимый препарат висмута; вводится внутримышечно по 2 мл через день, на курс 40—50 мл.

При лечении висмутовыми препаратами наблюдаются висмутовые гингивиты и стоматиты, возникновению их способствует повышенная дозировка препарата, плохой уход за полостью рта, гиповитаминоз.

Нефропатии — одно из частых осложнений при лечении висмутом, наблюдающееся у 15—20% больных. Препараты висмута не следует назначать при заболевании почек, поражении слизистой оболочки полости рта, альвеолярной пиорее.

Препараты йода применяются как вспомогательное средство, способствующее рассасыванию инфильтратов, преимущественно при третичных формах сифилиса, а также в перерывах между курсами для лучшего выведения из организма препаратов висмута. Назначаются: 3—5% раствор йодистого калия по 1 столовой ложке 3 раза в день; настойка йода по 5—50 капель 3 раза в день; сайодин по 0,5 г 3 раза в день в течение 1—$1^1/_2$ месяцев. Побочные явления под названием «йодизм» выражаются в конъюнктивите, насморке, отеке языка, гортани, бронхите, желудочно-кишечных расстройствах. Иногда наблюдаются йодистые сыпи в виде угрей и вегетирующих поражений йодоформы. Эти явления обычно проходят при прекращении лечения.

К методам неспецифической терапии относятся пиротерапия, гемотрансфузии, аутогемотерапия, инъекции экстракта алоэ, плаценты, оксигенотерапия, витаминотерапия, облучение ультрафиолетовыми лучами, курортное лечение.

Наиболее мощным фактором, изменяющим реактивность организма, является пиротерапия. Лихорадка вызывалась ранее прививкой инфекционных заболеваний (малярии); в настоящее время применяются вакцины, масляная взвесь серы, пирогенал, молоко и др., а также физические методы (электропирексия, УВЧ).

Лихорадочная терапия не может быть применена больным в возрасте старше 55 лет, лицам, страдающим декомпенсированными болезнями сердечно-сосудистой системы, туберкулезными заболеваниями различных органов, гепатитом, общим истощением, перенесшим контузию и ранения черепа. Пиротерапия показана больным с серорецидивными, серорезистентными формами сифилиса, больным рецидивным сифилисом при наличии патологических изменений в ликворе, больным нейросифилисом, не поддающимся обычной специфической терапии.

Из других методов неспецифической терапии эффективными являются оксигенотерапия (подкожные вдувания кислорода по 250—300 мл, всего на курс 10—12 вдуваний), облучения ртутно-кварцевой лампой, а также курортное лечение с применением серных, радоновых источников для больных нейросифилисом и сифилисом опорно-двигательного аппарата (Пятигорск, Сочи—Мацеста, Сергиевские минеральные воды), а для больных висцеральным сифилисом — Ессентуки, Кисловодск и т. п.

Критерий излеченности сифилиса. В настоящее время установлено, что сифилис может быть излечен при систематическом и правильном лечении. Однако абсолютных критериев излеченности этого заболевания нет.

При установлении излеченности больного нужно учитывать: 1) диагноз заболевания в начале лечения — чем раньше оно начато, тем больше вероятность излечения; 2) течение заболевания (отсутствие рецидивов); 3) общее состояние больного, что играет большую роль в излечении; 4) качество проведенного лечения; 5) результаты наблюдения больного по окончании лече-

ния; 6) данные серологических реакций; 7) результаты исследования спинномозговой жидкости.

Анализ перечисленных данных позволяет сделать вывод об излеченности больного.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заражение сифилисом происходит в большинстве случаев путем полового контакта с больным и, значительно реже, через предметы, загрязненные выделениями больного, содержащими бледные трепонемы. Наиболее опасными в смысле передачи инфекции являются больные первичным и вторичным сифилисом с активными проявлениями болезни.

Условия и пути заражения. Для заражения сифилисом необходимо нанесение на кожу или слизистые оболочки материала, содержащего бледные спирохеты, и хотя бы незначительное нарушение целости кожи или слизистых оболочек.

Внеполовое заражение происходит при тесном контакте здорового человека с больным сифилисом, например при поцелуях или еде из общей посуды, кормлении грудью чужого ребенка, больного сифилисом, при докуривании чужих папирос, трубки, при совершении религиозных обрядов.

В медицинской практике заражение сифилисом может происходить при употреблении не подвергнутых стерилизации загрязненных медицинских инструментов (влагалищные зеркала, зубные инструменты).

Профессиональное заражение сифилисом встречается крайне редко. Такое заражение ранее наблюдалось у музыкантов при пользовании общими духовыми инструментами у стеклодувов, у сапожников, имевших обычай держать во рту во время работы сапожные гвозди и складывать их в общую коробку, откуда их мог брать в рот другой сапожник. Медицинские работники при обследовании больных в заразный период заболевания могут заразиться сифилисом при несоблюдении мер предосторожности. Подобные заражения сифилисом наблюдались у акушерок, врачей акушеров-гинекологов, хирургов, зубных врачей и др. С целью исключения возможности подобного заражения необходимо следить за целостью кожи на кистях рук, соблюдать осторожность при обследовании больных, особенно страдающих заразными формами сифилиса. После обследования больного руки надо протереть сулемой (раствор 1:1000) и вымыть с мылом.

Венерические болезни, в том числе и сифилис, являются социальными болезнями, возникновение и широкое распространение которых обусловливаются неблагоприятными социально-экономическими условиями жизни капиталистического общества, связанными с экономическими кризисами, войнами, ведущими к обнищанию населения, к росту безработицы и проституции. Экономические причины оказывают влияние на позднее вступление в брак, что способствует развитию внебрачных половых связей. Тяжелые экономические условия, безработица, бесправие и неравенство женщин в экономическом и правовом отношениях в ряде капиталистических стран ведут к широкому развитию проституции. Алкоголизм является одним из важных факторов в распространении сифилиса. Войны способствуют резкому увеличению заболеваемости венерическими болезнями. После первой и в особенности после второй мировой войны число больных венерическими болезнями увеличилось в капиталистических странах в несколько раз (во Франции в 1943 г. заболеваемость сифилисом возросла в 4 раза, в Дании — в 8 раз, в Западной Германии — в 20 раз).

Трудность планомерной борьбы с венерическими болезнями в капиталистических странах обусловливает широкое распространение венерических

болезней, в особенности сифилиса. Точный учет больных венерическими заболеваниями в этих странах невозможен ввиду развития частной врачебной практики и малой доступности медицинской помощи для широких слоев населения.

Заболеваемость сифилисом на 100 000 населения в США в 1955 г. составляла 74, в ФРГ — 30, в Японии — 32.

Наибольшее распространение сифилис получил в ряде стран Африки и Азии; Сомали — 2742 на 100 000 населения, Эфиопия — 307, Камерун — 281, Камбоджа — 442.

В СССР и странах социалистического лагеря уничтожение социальных условий, способствовавших распространению венерических заболеваний, развитие государственного здравоохранения привели к резкому снижению заболеваемости сифилисом.

В СССР ликвидирован ранний врожденный и бытовой сифилис, успешно решается задача полной ликвидации сифилиса в ближайшие годы.

ПРОФИЛАКТИКА СИФИЛИСА

Успехи в борьбе с сифилисом в СССР стали возможными в результате уничтожения социальных условий, способствующих распространению венерических болезней. Рост экономики и культуры населения, ликвидация безработицы, проституции, успехи советской медицинской науки и здравоохранения привели к резкому снижению заболеваемости венерическими болезнями.

В систему организации борьбы с сифилисом в СССР входят:

1) учет заболеваний сифилисом путем регистрации впервые выявленного заболевания;

2) госпитализация больных заразными формами сифилиса в 100% случаев в первые 24 часа после установления диагноза;

3) применение диспансерных методов работы: выявление источника инфекции и привлечение больного к лечению; обследование членов семьи больного и лиц, находившихся с ним в контакте; контроль за систематическим лечением больных и вызов неаккуратно лечащихся; осуществление мероприятий по профилактике врожденного сифилиса путем осмотра и серологического обследования всех беременных, обращающихся в женские консультации; систематическое наблюдение в детских учреждениях за детьми и персоналом; широкое проведение санитарно-просветительной работы;

4) соблюдение законодательства о наказании лиц, заражающих других венерическими болезнями. Согласно ст. 115 Уголовного кодекса в РСФСР и соответствующих статей Уголовных кодексов союзных республик, заражение другого лица венерической болезнью лицом, знавшим о наличии у него этой болезни, влечет за собой лишение свободы на срок до 3 лет.

Согласно постановлению ВЦИК и СНК РСФСР от 24 января 1927 г. «О мерах борьбы с венерическими болезнями», органам здравоохранения предоставлено право принудительного освидетельствования и лечения больных венерическими болезнями, отказывающихся от лечения, в частности в отношении лиц, болезнь которых установлена в порядке текущей работы медико-санитарных учреждений, а также живущих и работающих в таких условиях, в которых они могут заражать окружающих и обслуживаемых ими.

Личная профилактика состоит в применении средств, механически препятствующих проникновению бледных трепонем при половом акте или уничтожающих их на месте проникновения в кожу. В известной степени

для профилактики может служить презерватив. На пунктах личной профилактики, организуемых при городских диспансерах, производится обмывание кожи половых органов теплой водой с мылом, промывание уретры раствором марганцовокислого калия и втирание в кожу мечниковской мази.

ЛИТЕРАТУРА

Аристовский В. М., Шехтер Е. П. Журн. микробиол. и патол., 1928, т. 5, вып. 3, стр. 249.
Аствацатуров К. Р. Сифилис, его диагностика и лечение. М., 1956.
Боголепов А. А. В кн.: Сборник, посвященный 30-летию научно-врачебной деятельности проф. Н. И. Горизонтова. Новосибирск, 1935, стр. 180.
Ведров Н. С. Сифилис. М., 1950.
Виленчук А. Я. Биологические особенности возбудителя сифилиса. Дисс. докт. Л., 1937.
Виленчук А. Я. В кн.: Экспериментальные и клинические исследования. Л., 1947, т. 6, стр. 8.
Вяселева С. М. О некоторых биологических свойствах бледной трепонемы. Дисс. канд. Казань, 1942.
Вяселева С. М. Действие различных препаратов пенициллина на бледную трепонему. Дисс. докт. М., 1954.
Гельтцер Р. Р. О культивировании бледной спирохеты. Казань, 1929.
Гельтцер Р. Р. Сборник научных трудов Ставропольского мед. ин-та. Ставрополь, 1946, стр. 179.
Гельтцер Р. Р. и Леперт З. С. Вестн. венерол. и дермат., 1951, № 3, стр. 23.
Гринчар Ф. Н. и Архангельский С. П. В кн.: Многотомное руководство по дермато-венерологии. М., 1959, Т. 1, стр. 107.
Горбовицкий С. Е. В кн.: Сифилис. Харьков, 1947, стр. 29.
Григорьев П. С. Труды третьего Всесоюзного съезда по борьбе с венерическими болезнями. М.—Л., 1932, стр. 243.
Давыдовский И. В. БМЭ. М., 1963, т. 30, стр. 337.
Дамир А. М. В кн.: Венерические болезни Под. ред. М. П. Демьяновича и Н. М. Туранова. М., 1956, стр. 105.
Демьянович М. П. В кн.: Венерические болезни. Под. ред. М. П. Демьяновича и Н. М. Туранова. М., 1956, стр. 51.
Заболотный Д. К. Сифилис, его патогенез и этиология. СПБ, 1909.
Израэльсон М. М. Ж. микробиол., 1935, т 15, № 5, стр. 645; 1939, № 2—3, стр. 69; 1941, 7—8, стр. 94.
Колесинская Л. А. Анналы Мечниковского ин-та, 1936, т. 5, вып. 1—2, стр. 195.
Лясс Д. И. и Басман Л. И. В кн.: Сборник трудов Литовского научно-исследовательского кожно-венерологического ин-та. Вильнюс, 1953, т. 2, стр. 69.
Лурье З. Л. В кн.: Многотомное руководство по дермато-венерологии. М., 1959, т. 1, кн. 1, стр. 224.
Овчинников Н. М. Вестн. венерол. и дермат., 1946, № 1, стр. 36.
Овчинников Н. М. и Зеликова Р. Л. Вестн. венерол и дермат., 1951, № 1, стр. 18.
Овчинников Н. М. Экспериментальный сифилис. М., 1955.
Овчинников Н. М. Серологические исследования при сифилисе и гонорее. М., 1958.
Овчинников Н. М. Новые серологические реакции на сифилис. М., 1961.
Овчинников Н. М. Вестн. дермат и венерол., 1962, № 1, стр. 33.
Овчинников Н. М. и Втюрин Б. В. Вестн. дерматол. и венерол., 1961, № 4, стр. 48.
Овчинников Н. М., Лурье С. С. и Беднова В. Н. Вестн. дермат. и венерол., 1961, № 11, стр. 27.
Овчинников Н. М. и Сазонова Л. В Лаб дело, 1962, № 9, стр. 12.
Овчинников Н. М., Туранов Н. М. и Сазонова Л. В. Вестн. дермат. и венерол., 1963, № 4, стр. 52.
Оганесян П. Г. Вестн. венерол. и дермат , 1937, № 9—10, стр. 929.
Оганесян П. Г. В кн.: Экспериментальные и клинические исследования. Л., 1945, т. 5, стр. 270.
Оганесян П. Г. В кн.: Экспериментальные и клинические исследования. М., 1954, т. 10, стр. 224.
Орлов С. С. Труды третьего Всесоюзного съезда по борьбе с венерическими болезнями. М.—Л., 1932, стр. 245

Павлов С. Т. В кн.: Многотомное руководство по дермато-венерологии. М., 1959, т. 1, кн. 1, стр. 95.
Павловская В. Е. Лаб. дело, 1964, № 11, стр. 686.
Рахманов В. А. В кн.: Пенициллинотерапия. М., 1949, стр. 76.
Розентул М. А. и Зеликова Р. Л. Вестн. венерол. и дермат., 1945, № 4, стр. 22.
Самосуд М. И. В кн.: Сифилис. Киев—Харьков, 1947, стр. 23.
Сазонова Л. В. Вестн. дермат. и венерол., 1963, № 7, стр. 58.
Сазонова Л. В. Антигены из культур бледных трепонем в реакции связывания комплемента при серодиагностике сифилиса. Дисс. канд. М., 1957.
Сифилис. Комплексные методы лечения. М., 1963.
Студницин А. А. Лечение сифилиса пенициллином в комбинации с лихорадкой. Автореф. дисс. докт. М., 1953.
Студницин А. А. Пенициллино-пиротерапия больных сифилисом. М., 1958.
Студницин А. А. и Розентул М. А. Вестн. дерматол. и венерол., 1961, № 8, стр. 41.
Финкельштейн Ю. А. и Орлов С. С. Венерол. и дермат., 1931, № 1, стр. 74.
Штейнлухт Л. А. В кн.: Экспериментальные и клинические исследования. Л., 1947, т. 6, стр. 186.
d'Alessandro G., Oddo F. G. a. Dardanoni L. J. Ven. Dis. Inform., 1950, v. 31, p. 314.
d'Alessandro G., Dardanoni L. Am. J. Syph., 1953, v. 37, p. 137.
Bertarelli, Zbl. Bakt., 1906, Bd. 41, S. 320.
Chesney A. M., Kemp J. E. J. Exp. Med., 1925, v. 42, p. 17.
Coons A. H. a. Kaplan M. N. J. Exp. Med., 1950, v. 91, p. 1.
Deacon W. E., Falcone V. H., Harris A. Proc. Soc. Exp. Biol., 1957, v. 96, p. 477.
Degos R. Dermatologie. T. 1—2, Paris, 1953.
Durel P., Borel L., Sausse A. Amer. J. Syph., 1953, v. 37, p. 128.
Gastinel P. et Pulvenis R. La syphilis expermientale. Paris, 1934.
Gelperin A. Am. J. Syph. Gonor. a. Ven. Dis., 1949, v. 33, p. 101.
Greifelt A. Minerva dermat., 1955, v. 30, p. 330.
Haelst van. Arch. intern. med. exp., 1933, T. 8, 543.
Jahnel F. Ztschr. Infectionskrh., 1949, Bd. 129, № 3—4, S. 402.
Kolle W. Dtsch. med. Wschr., 1924, Jg. 50, № 37, S. 1235.
Kolle W., Schoßberger H. Dtsch. med. Wschr., 1926, Jg. 52, № 30, S. 1245.
Levaditi C., Lepine P., Schoen R. Compt. Rend. Soc. Biol., 1930, v. 104, p. 72.
Meirowsky E. Arch. Dermat. u. Syph., 1914, Bd. 119, S. 200.
Mulzer P. В кн.: Handbuch f. der Hauf- und Geschlechtskrankheiten. Hrsg. fon J. Jadassohn. Berlin, 1927, Bd. 15, T. 1, S. 116.
Nelson R. A. a. Mayer M. M. J. Exp. Med., 1949, v. 89, p. 369.
Nielsen H., Reyn A. Bull. World Health Org., 1956, v. 14, p. 263.
Noguchi H. Am. J. Syph., 1917, v. 1, p. 261.
Portnoy J., Harris A., Olansky S. Am. J. Syph., 1953, v. 37, p. 101.
Portnoy J., Magnuso J. J. Immunol., 1955, v. 75, p. 348.
Schaudinn F. u. Hoffmann E. Klin. Wschr., 1905, № 22, 23.
Schereschewsky J. Ztschr. Haut- u. Geschlechtskrh., 1954, Bd. 171, S. 233.
Sutton R. Diseases of the skin. St. Louis., 1956.
Turner T., Hollander D. Biology of the treponématoses. Genève, 1959.
Uhlenhuth P., Mulzer P. Berlin. Klin. Wschr., 1913, № 17, S. 769.
Warthin A. S., Olsèn R. E. Am. J. Syph., 1930, v. 14, p. 433.
Wilkinson A. E. Brit. J. Ven. Dis., 1954, v. 30, p. 114.

ГЛАВА XXIV

ФРАМБЕЗИЯ

Н. М. Овчинников и А. А. Студницин

Синонимы: тропический сифилис, ayws, pian, framboise, polypapilloma tropicum, boubas, coko, paragni, dube, parru.

Фрамбезия — хроническое, циклически протекающее заболевание, которое характеризуется своеобразными поражениями кожи, а в поздних стадиях — и костей. По своему течению и клинической картине напоминает сифилис, но в отличие от него распространяется преимущественно внеполовым путем и не поражает внутренних органов.

Этиология. Заболевание впервые описал Oviedo G. Walder (1474—1478). В дальнейшем в разных странах под разными названиями были описаны заболевания, идентичные фрамбезии.

Возбудителем фрамбезии является Treponema pertenue (Castellani, 1905) синоним: Spirochaeta pallidula, которая по своим морфологическим и биологическим свойствам почти не отличима от бледной трепонемы как при исследовании в живом состоянии, так и в окрашенном. Поэтому до настоящего времени многие авторы высказывают мнение об идентичности фрамбезии и сифилиса. Turner и Hollander, изучая перекрестно титры сывороток кроликов, инфицированных половым сифилисом, эндемическим сифилисом (беджел) и фрамбезией, не нашли существенной разницы в титре иммобилизинов и комплиментсвязывающих антител. Имевшаяся разница между титрами укладывалась в колебания титра между разными штаммами возбудителей одних и тех же заболеваний. Однако между сифилисом и фрамбезией упомянутые авторы нашли большее родство в реакциях иммунитета, чем между возбудителями этих заболеваний и Tr. cuniculi.

Перенесенное заболевание дает стойкий иммунитет.

В экспериментальных условиях можно заразить человекообразных и низших обезьян, кроликов и хомяков. Neisser, Baermann, Halberstädter (1906) заразили фрамбезией орангутанга, гиббона и макак. В исследованиях Levaditi, Nattan-Larier (1908) обезьяны, больные фрамбезией, обладали известным иммунитетом против сифилиса.

Патогенез и патологическая анатомия. Заболевание передается при прямом контакте с больным в бытовых условиях, наблюдается часто у детей. Входными воротами являются повреждения кожи — экскориации, изъязвления. Передача инфекции при половом контакте крайне редка.

Не исключена возможность заражения через укусы мух или других насекомых. Допускается возможность аутоинокуляции. Случаи врожденной или наследственной фрамбезии не наблюдались.

Трепонемы, распространяясь с током крови в организме, приводят к поражению в основном кожи и слизистых оболочек. Возможность поражений внутренних органов и нервной системы подвергается сомнению, во всяком случае они встречаются очень редко. Поражения суставов и костей наблюдаются часто.

Особенности патогистологической картины при фрамбезии, изученные Unna, McLeod, Jeanselme, Castellani, Marschall (цит. по Galliard, 1936), имеют большое сходство с сифилисом.

Гистологически папула фрамбезии, или пианома, представляет собой инфильтрат в дерме, состоящий из плазматических клеток; сосуды значительно расширены и окружены клеточным инфильтратом, который, однако, не имеет вида муфты, как при сифилисе. Отмечается значительная гипертрофия сосочков дермы. Эпидермис тоже утолщен, имеется гиперкератоз, пигмент отсутствует. В эпидермисе встречаются милиарные абсцессы, содержащие полинуклеары, гигантские клетки и иногда трепонемы.

Трепонемы в большом количестве находятся в лимфе, скапливающейся под коркой, покрывающей папулу, а также в периваскулярной соединительной ткани в сосочках кожи.

Возможно, что трепонемы заносятся с током крови в сосочки дермы, а затем в эпидермис, где они находят более благоприятную почву для развития (Galliard).

В высыпаниях при фрамбезии более выражены явления пролиферации, чем при сифилисе, имеется гиперкератоз, отсутствуют периваскулярные муфты и эндартериит. Трепонемы располагаются более поверхностно, чем при сифилисе.

Клиническое течение и прогноз. Инкубационный период продолжается от 15 дней до 2 месяцев. В этом периоде наблюдаются общие явления различной интенсивности в виде недомогания, головной боли, повышения температуры, ревматоидных болей в суставах и костях.

По своему течению фрамбезия подразделяется на три периода.

Первый период. Первое проявление болезни представляет собой папулу или группу папул, папиллому или язву, покрывающуюся коркой. Поверхность элемента, папилломатозно разрастаясь, напоминает малину. Это первичное поражение называется материнской бляшкой (mother yaws); оно не уплотнено, имеет мокнущую поверхность, сопровождается зудом, не склонно к заживлению, обнаруживает тенденцию к вегетации. Регионарные лимфатические узлы увеличены. Первичное поражение может появиться на любом участке кожного покрова, но чаще на нижних и верхних конечностях, у кормящих женщин — на груди, у маленьких детей — в углах рта.

Второй период. Спустя 1—1½ месяца после появления первичного поражения происходит генерализация процесса и наступает второй период, который характеризуется высыпанием множественных папулезных элементов. Описаны также высыпания розеол, которые часто остаются незамеченными на черной коже, депигментированных шелушащихся пятен и мелких папул, а также папуло-бугорков, располагающихся кольцами (Degos, 1956). Однако наиболее типичны для фрамбезии так называемые пианомы — папуло-пустулезные образования с вегетирующей поверхностью, мокнущей или покрытой корками, напоминающие малину. Они имеют величину большой горошины, но, сливаясь, образуют кондиломатозные бляшки. Они могут возникать на любом участке кожного покрова, но чаще наблюдаются в складках кожи, сопровождаются зудом.

Папулы и бляшки исчезают спустя несколько месяцев, оставляя депигментированные или пигментированные пятна, но в дальнейшем могут появиться новые высыпания и вторичный период может продолжаться до 2 лет. Наряду с кожными проявлениями отмечаются поражения костей с деструктивными изменениями, напоминающими третичный сифилис.

Третий или третичный период. Он развивается лишь у части больных и характеризуется глубокими и обширными поражениями кожи и подкожной клетчатки.

В этом периоде чаще наблюдаются костные и суставные поражения: экзостозы носа, называемые «гунду», обезображивающий ринофарингит—«гангоза».

Прогноз. Болезнь может длиться многие годы, не приводя к смерти. На общее состояние она не оказывает значительного влияния.

Лабораторный диагноз. Ставится при нахождении Tr. pertenue в экссудате, регионарных лимфатических узлах, биопсированных тканях очагов поражения, а также на основании положительных стандартных серологических реакций: Вассермана и осадочных. Положительна также реакция иммобилизации трепонем и реакция иммунофлуоресценции.

Однако при помощи этих реакций нельзя отличить Tr. pertenue от Tr. pallidum. Tr. pertenue обнаруживают, как и бледную трепонему, в нативном состоянии в темном поле зрения или окрашенную по Романовскому—Гимзе, или обработанную серебрением. Иногда применяют и обработку тушью. В содержимом свежих папул трепонему в темном поле зрения находят в 80—100%. При повторных исследованиях процент находок увеличивается. В лимфатических узлах трепонему находят несколько реже.

Получить Tr. pertenue в культуре так же трудно, как и бледную трепонему, и редко удается. Noguchi (1911) выделил культуру из яичка кролика, зараженного фрамбезией. Baerman (1913) при посеве нативного материала на свернутую лошадиную сыворотку также получил культуру Tr. pertenue.

Клинический диагноз. При установлении диагноза фрамбезии необходимо иметь в виду различные вегетирующие тропические дерматозы (бластомикоз и другие глубокие микозы, лейшманиоз) и главным образом сифилис.

В отличие от сифилиса фрамбезия наблюдается чаще в детстве. Первичное проявление имеет внеполовую локализацию, аденит встречается не всегда; высыпания мономорфны, сопровождаются зудом, не оставляют рубцов.

Реакция Вассермана у больных фрамбезией положительна, что дает возможность отличать ее от других тропических заболеваний.

Лечение. При фрамбезии применяется такое же лечение, как при сифилисе. Все противосифилитические препараты (арсенобензолы, висмут, ртуть) эффективны при фрамбезии; действие их более быстрое, чем при сифилисе. Введение в практику пенициллина позволило отказаться от этих препаратов и уменьшить длительность лечения.

В последнее время применяется также террамицин перорально в ежедневной дозе 2 г курсами по 5 дней. Это лечение оказалось эффективным во всех периодах фрамбезии и в ряде случаев было более успешным, чем применение пенициллина.

Эпидемиология. Источником инфекции является больной человек. Заболевание передается преимущественно внеполовым контактным путем от человека человеку, случаи полового заражения нечасты (около 1%). В 60—80% случаев поражаются дети в возрасте от 1 года до 10 лет. Воспри-

имчивость к заболеванию весьма высокая. Больные заразны во всех трех периодах этого заболевания.

Фрамбезия широко распространена среди населения тропической Африки, Индонезии, Средней Америки, на Тихоокеанских островах, в Индии и Китае. Поражается преимущественно население, живущее в тяжелых бытовых условиях. В СССР фрамбезия не встречается.

Не исключена возможность распространения фрамбезии мухами и другими насекомыми.

Профилактика. Улучшение социально-бытовых условий, выявление, изоляция и лечение всех больных фрамбезией.

ЛИТЕРАТУРА

Жданов В. М., Черникова Л. В., Вязов О. Е. В кн.: Заразные болезни человека. М., 1955, стр. 145.
Кассирский И. А. и Плотников Н. И. Болезни жарких стран. М., 1964.
(Darier J.) Дарье Ж. Основы дерматологии. М.—Л., 1930.
Degos R. Dermatologie. T. 1—2. Paris, 1953.
Galliard H. В кн.: Nouvelle pratique dermatologique. Paris, 1936, T. 3, p. 227.
Levaditi C. et Nattan-Larrier L. Ann. Inst. Pasteur, 1908, Ann. 22, № 3, p. 260.
Neisser A., Baermann, Halberstädter L. Münch. med. Wschr., 1906, Jg. 53, № 28, S. 133.
Sutton R. Diseases of the skin. St. Louis, 1956.
Turner Th., Hollander D. H. Biology of the trépónematosen. Geneva, 1959.

ГЛАВА XXV

БЕДЖЕЛ

Н. М. Овчинников и А. А. Студницин

Беджел [(bejel), синонимы: эндемический сифилис (endemic syphilis njovera, dichuchwa, sibbens]— хроническое инфекционное заболевание с преимущественным поражением кожи, слизистых оболочек и трубчатых костей, сходное по своему течению с сифилисом. В отличие от последнего не поражает внутренних органов.

Возбудителем заболевания является Treponema bejel, по своим морфологическим и биологическим свойствам не отличимая от бледной трепонемы. Не найдено особенностей и при электронномикроскопическом исследовании. Самостоятельность заболевания многими авторами отрицается. Распространено мнение, что это разновидность сифилиса.

Заболевание впервые описал в 1928 г. Hudson (цит. по Murray, 1956). Первичные проявления наблюдаются исключительно редко. Болезнь начинается обычно с сыпи на коже и слизистых оболочках, сходной с проявлениями вторичного периода при сифилисе. Отмечаются также кондиломы вокруг заднего прохода. Сыпь в течение года исчезает. Затем на коже и слизистых оболочках возникают поражения, сходные с гуммозными проявлениями при венерическом сифилисе. Кардио-васкулярные и нервные поражения находят редко.

Иммунитета болезнь не дает. У матерей, страдающих эндемическим или приобретенным сифилисом, возможна суперинфекция от больного ребенка с поражением в виде гуммы на соске (Willcox, 1964).

Rizk, Shwayri, Garabedian (1951) при заражении кроликов накожно, внутрикожно и внутрь яичка получили у них поражения в нескольких пассажах с положительными серологическими реакциями в сыворотке крови.

Диагноз. Диагноз ставится на основании характерных клинических данных.

Лабораторный диагноз основывается на нахождении Tr. bejel в материале из очагов поражения в темном поле зрения и при серологических исследованиях. Реакция связывания комплемента, реакции флокуляции, иммобилизации бледных трепонем, агглютинации и др., используемые для серодиагностики сифилиса, применяются и для диагностики беджел, однако титры значительно ниже, чем при венерическом сифилисе. Например, Schmidt и Luger при массовом серологическом обследовании в Сирии лишь

с отдельными сыворотками получали титры 1:16, как правило же, значительно меньшие.

Лечение. Рекомендуется пенициллинотерапия, как и при сифилисе. Grin убедительно показал на основании изучения отдаленных результатов лечения (около 45 000 больных), насколько эффективна пенициллинотерапия. В Боснии и Герцеговине не было обнаружено за последние 5 лет ни одного случая эндемического сифилиса, в то время как до лечения пенициллином было 3—5% случаев первичного эндемического сифилиса и 25—30% случаев серопозитивного эндемического сифилиса.

Эпидемиология. Эндемический сифилис (беджел) распространяется бытовым путем, но конгенитальные случаи заражения также могут встречаться. Наиболее распространен беджел среди сельского населения, особенно среди детей от 2 до 10 лет. Luger (1958) указывает, что эндемический сифилис в Сирии в 69,6% случаев поражает детей от 0 до 15 лет. По Grin, в этом возрасте заболеваемость составляет 49,2%. Венерический сифилис в этом возрасте в США, по данным Guthe, встречается всего в 0,3% случаев. Однако точного учета заболеваемости эндемическим сифилисом нет. Schmidt и Luger при серологическом обследовании в Сирии выявили позитивные реакции среди сельского населения у 59,6% обследованных, а в городах — у 14,4%.

Профилактика. Оздоровление источников инфекции, улучшение санитарно-бытовых (гигиенических) условий являются наиболее важными профилактическими мероприятиями. Улучшение санитарно-гигиенических условий, происшедшее во многих частях света, привело, по мнению Guthe, к тому, что эндемический сифилис в этих странах стал встречаться значительно реже еще до введения пенициллина. С целью профилактики рекомендуется применять дюрантные препараты пенициллина.

Географическое распространение. Эндемический сифилис чаще всего встречается в Марокко, Греции, Югославии, Турции, Иране, Ираке, Сирии, Саудовской Аравии, Судане, Индии, Пакистане, Афганистане, Нигерии, Гамбии, Сенегале, Австралии и на Гаити (Guthe).

ЛИТЕРАТУРА

Кассирский И. А. и Плотников Н. И. Болезни жарких стран. М., 1964.
Кожевников П. В., Жданов В. М. В кн.: Заразные болезни человека. М., 1955, стр. 173.
Grin E. Bull. World Heath Org., 1956, v. 15, p. 959.
Luger A. Dermat. Wschr., 1958, Bd. 137, S. 25; S. 57.
Murray J., Merriweather A., Freedman M. L., Villiers D. J. de. Bull. World Health Org., 1956, v. 15, p. 975.
Rizk E. Shwayri E., Garabedian G. Am. Syph., 1951, v. 35, p 207.
Schmidt E., Luger A. Dermatologica, 1962, v. 124, p. 53.

ГЛАВА XXVI

ГОНОРЕЯ

Н. М. Овчинников

Гонорея — gonorrhoea (лат., англ., франц., нем. — от греч. γονή—семя, ῥέω—теку, семятечение. Синонимы: триппер, перелой) — инфекционное венерическое заболевание с наклонностью к проявлениям воспалительного характера в мочеполовых путях.

Гонорея известна очень давно. Во многих вавилонских, ассирийских, греческих, китайских и других мифах описывается половое заболевание, которое, если судить по клинической картине, было, по-видимому, гонореей. Гиппократ (V век до н. э.) трактует гонорею как воспалительное заболевание мочеиспускательного канала. Гален во II веке до н. э. ввел термин «гонорея» и описал клиническую картину заболевания. Более подробно клиника гонореи, различные взгляды на инфекционность этого заболевания, методы профилактики изложены в более поздних работах других авторов.

Однако лишь после того, как был открыт гонококк и получена его культура (Bumm, 1885), гонорею стали считать самостоятельным заразным заболеванием.

ЭТИОЛОГИЯ

Заболевание вызывается гонококком (Gonococcus. Синонимы: Neisseria gonorrhoeae Trevisan, Diplococcus der Gonorrhoe Bumm, Micrococcus Gonorrhoeae Flugge), который в 1879 г. открыл Neisser. Гонококк по классификации Берджи относится к роду Neisseria. Парные кокки имеют сходство с кофейными зернами, бобами, сложенными попарно вогнутыми сторонами друг к другу (рис. 105). Между половинками имеется щель. Величина гонококка в среднем 1,25 μ в длину и 0,7—0,8 μ в поперечнике, капсулы он не имеет. На ультратонких срезах гонококка в электронном микроскопе хорошо видна наружная оболочка, цитоплазматическая мембрана, цитоплазма, ядерная вакуоль (рис. 106) (Н. М. Овчинников, 1964). Гонококк хорошо красится всеми анилиновыми красками, грамотрицателен.

В мазках, приготовленных из гноя больных острой гонореей, гонококки имеют характерное расположение внутри и вне лейкоцитов (рис. 107). Количество лейкоцитов с внутриклеточными гонококками зависит в значительной степени от способа взятия мазка: при взятии свободно стекающей капли гноя их больше, чем в том случае, если мазки приготовить из материала, взятого непосредственно с поверхности слизистой оболочки. Фагоцитированные полинуклеарами гонококки жизнеспособны, так же как и лейкоциты, фагоцитировавшие их (эндоцитобиоз). Лейкоциты с захвачен-

ными гонококками могут продолжать фагоцитировать, причем не только гонококка, но и других микробов. Иногда в одном и том же лейкоците находятся гонококки и другие микробы.

Биохимические и культуральные свойства гонококка. Биохимические свойства гонококка не являются строго постоянными. Типичные гонококки разлагают декстрозу с образованием кислоты, мальтозу и сахарозу не разлагают, но измененные гонококки иногда не ферментируют ни одного углевода. На молоке, желатине, картофеле гонококк не растет. Сероводорода, индола, аммиака не образует, пигмента не дает, кровяных сред не изменяет. При посевах материала, взятого у больного, гонококк не растет на средах, не содержащих белка. На мясо-пептонном агаре с добавлением $^1/_3$ асцитической жидкости вырастает в виде мелких, выпуклых, росовидных колоний. Дифференциальная диагностика проводится в основном с грамнегативными диплококками — катаральным микрококком и менингококком, от которых гонококк отличается по месту нахождения и по биохимической активности. Гонококк находится в отделяемом мочеполовых органов, катаральный микрококк и менингококк — на слизистой оболочке рта и носа, менингококк — также и в спинномозговой жидкости. Катаральный микрококк в отличие от гонококка не ферментирует ни одного углевода, а менингококк разлагает декстрозу и мальтозу. Дифференциальную диагностику от других грамнегативных диплококков смотри в главе «Менингококк» (том VI настоящего Руководства).

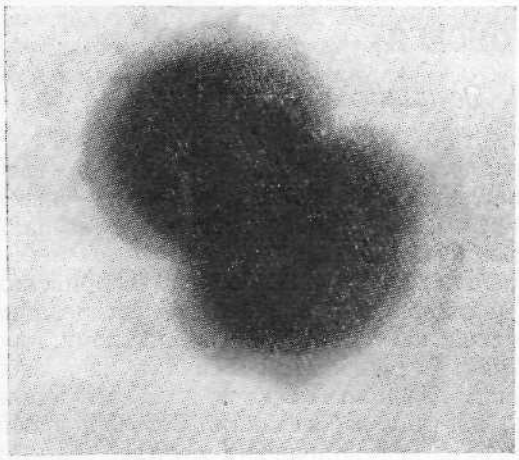


Рис. 105. Гонококк в электронном микроскопе (Увеличение в 40 000 раз.

Гонококк истинного токсина не образует, токсическая субстанция связана с телом гонококка (эндотоксин). Различные штаммы гонококка обладают токсическими свойствами неодинаковой интенсивности. У белых мышей при внутрибрюшинном введении гонококковый эндотоксин вызывает понос, параличи задних конечностей, судороги и смерть. При введении в уретру здоровых людей эндотоксин вызывает картину асептического воспаления. Наименьшими токсическими свойствами отличаются штаммы гонококков, выделенные у больных латентной гонореей.

Гонококк очень чувствителен к высыханию и действию различных химических веществ (соли серебра, сулема и др.) вне организма, но эти же вещества малоэффективны в организме больных. Многие антибиотики весьма губительно действуют на гонококков in vitro. Так, рост гонококка наблюдается только при содержании пенициллина не более 0,8 ЕД в 1 мл среды. При большем содержании пенициллина рост прекращается. Стрептомицин задерживает рост гонококка при концентрации его от 4 до 5 ЕД в 1 мл (Р. Г. Гаджиев, 1953). К тетрациклину гонококк чувствителен в пределах от 0,1 до 1 γ/мл, к биомицину — от 0,31 до 1,25 γ/мл.

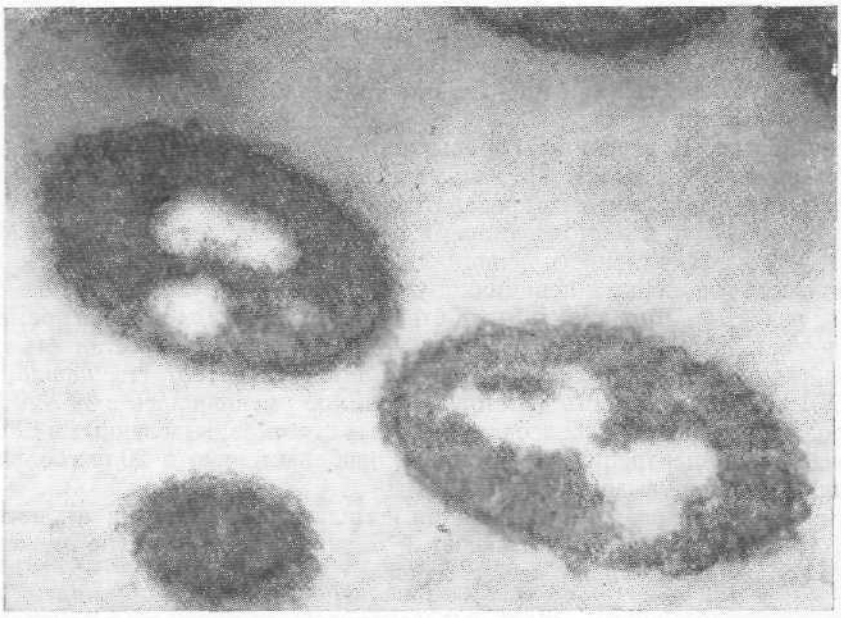


Рис. 106. Ультратонкий срез гонококка в электронном микроскопе. Увеличение в 60 000 раз.

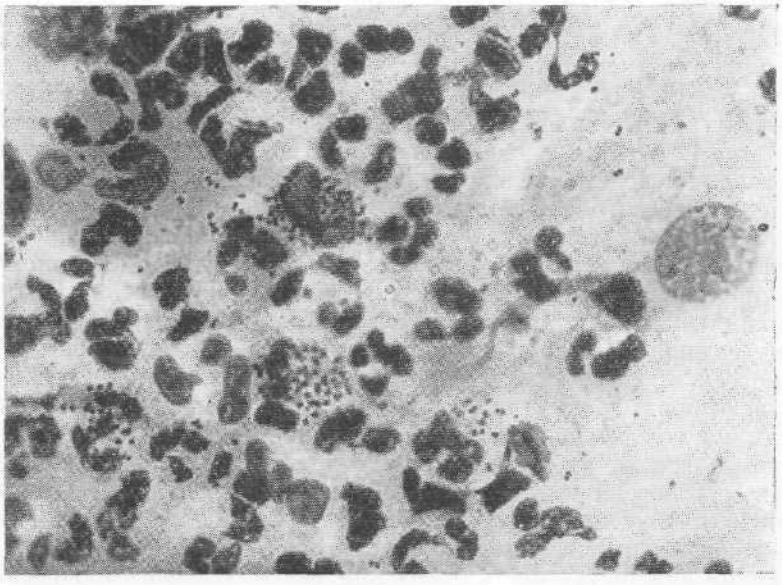


Рис. 107. Гонококк в мазке из гноя больного с острым уретритом. Внутри- и внеклеточное расположение (4×90).

В результате беспорядочного лечения, особенно малыми дозами антибиотиков и сульфаниламидов, гонококки могут приобретать устойчивость к этим препаратам. Gurtis и Wilkinson (1958) считают, что по крайней мере в течение 24 часов концентрация пенициллина в крови должна быть не менее 1 ЕД/мл, так как при длительном низком его содержании может наступить адаптация гонококков к этим препаратам и асимптомное бациллоносительство. В результате привыкания эффективность этих препаратов значительно снизилась. По данным И. М. Порудоминского, если эффективность сульфаниламидных препаратов в первые годы применения была равна 85—90%, то в настоящее время она не превышает 40—50%. Снизилась также и эффективность пенициллина. В экспериментальных условиях устойчивость гонококка к пенициллину и к синтомицину удается повысить в 2—10 раз (Е. Г. Ливкина, 1954). К стрептомицину Е. Г. Ливкина повысила устойчивость в 500—1000 раз. Reyn (1961), сравнивая чувствительность к пенициллину гонококков, выделенных в 1944 и в 1957 гг., нашла, что к 1957 г. чувствительность некоторых штаммов уменьшилась в 10—20 раз. Для подавления роста наиболее резистентных штаммов, выделенных в 1957 г., требовались концентрации пенициллина, приблизительно в 20 раз большие, чем для штаммов, выделенных в 1944 г.

На основании реакции связывания комплемента и реакции агглютинации Torrey и Buccel (1922) отличают 3—5 типов гонококков, не имеющих, однако, больших различий между собой.

ИММУНОЛОГИЯ

Антигенная структура гонококка неоднородна. Выделены полисахаридная (Boor, Miller, 1934; А. И. Дмитриев и М. В. Демидова, 1935), белковая и липоидная фракции гонококка, отличающиеся по своим свойствам. Deacon (1961) различает у гонококка К-антиген (заключающийся в оболочке) и соматический антиген, причем К-антиген, по мнению этого автора, отсутствует в очень молодых и старых культурах. Вследствие потери К-антигена в старых культурах теряется и серологическая специфичность таких культур. Однако эти гипотезы вызывают ряд существенных возражений со стороны Н. М. Овчинникова (1964), который считает, что имеется только внешнее сходство между антигенным строением и свойствами К-антигена и соматического антигена гонококка и бактерий кишечной группы. Эта разница прежде всего заключается в том, что после перенесенного брюшного тифа у больного, как правило, остается иммунитет к повторному заражению; при гонорее же иммунитета нет, возможны многократные заболевания (реинфекция), причем М. А. Заиграев и Е. И. Линде (1926) не отметили никакой разницы в инкубационном периоде у лиц, повторно заболевших гонореей. Лишь по отношению к гомологичному штамму иногда наблюдается некоторая повышенная сопротивляемость макроорганизма.

Если при гонорее не существует невосприимчивости к повторному заболеванию, то все же ряд реакций иммунитета при гонорее наблюдается. У больных гонореей выявлены в небольшом количестве агглютинины, преципитины, опсонины и комплементсвязывающие антитела (реакция Борде—Жангу), которыми широко пользуются для диагностических целей. Повышенная чувствительность кожи у лиц, ранее болевших гонореей, также использовалась с диагностической целью (Н. М. Овчинников и И. Ф. Шишов, 1926; А. И. Дмитриев, 1939). После внутрикожного введения 0,1 мл (10 млн. микробных тел) убитой нагреванием при 56° гонококковой культуры без консерванта у больных гонореей на месте введения появляется

резкое покраснение кожи и инфильтрат. На месте введения контрольной жидкости (та же вакцина, но автоклавированная при 120° в течение 30 минут) гиперемии не должно быть или она может быть незначительной. Реакция выявляется только через 8—10 дней после начала заболевания и может наблюдаться длительное время после перенесенного заболевания, особенно у лиц, имевших осложнения в течение гонорейного процесса. У здоровых лиц гиперемии нет или она бывает незначительной и без инфильтрата.

Большие надежды возлагались на лечение гонореи специфическими антисыворотками, однако в дальнейшем было установлено, что терапевтическая их ценность не выше обычной протеинотерапии. В настоящее время антисыворотки употребляются для диагностических целей: реакции определения гонококкового антигена, реакций агглютинации и иммунофлуоресценции.

Вакцинотерапия применяется для повышения реактивности организма при лечении больных гонореей с осложнениями. Введение гонококковой вакцины используется также с диагностической целью.

ПАТОГЕНЕЗ

Попав при половом контакте в уретру или шейку матки, гонококки размножаются и распространяются по поверхности цилиндрического эпителия, в течение ближайших дней проникая в местах соединения эпителиальных клеток в подслизистую соединительную ткань. Распространение гонококков в уретре может происходить континуитатным способом, по лимфатическим путям и при соприкосновении пораженных участков слизистой оболочки со здоровыми. Гонорейный процесс может переходить с передней уретры на заднюю, поражать железы, расположенные в уретре, и придатки: у мужчин придатки яичка (эпидидимит), предстательную железу, семенные пузырьки и др., у женщин гонококки из шейки матки могут переходить в матку, яичники, трубы и другие органы. Все эти осложнения при современных методах лечения наблюдаются редко. Так, например, раньше при местном, так называемом бактерицидном, методе лечения гонорейного уретрита (азотнокислое серебро, протаргол) частота эпидидимитов достигала 30%. В настоящее время при лечении пенициллином она снизилась до 0,5—1%.

Распространению процесса способствуют половое возбуждение и сношения, неправильное местное лечение и др. Указывалось также, что лейкоциты с захваченными гонококками могут попадать обратно в ток крови, разносить захваченных гонококков, которые и могут быть причиной тяжелых осложнений вдали от очага поражения, например, могут вызывать заболевание суставов (артриты) и т. д.

Гонококк патогенен только для человека. Ни один вид животных в естественных условиях не болеет гонореей. Многим исследователям не удавалось получить гонорею у лабораторных животных при различных способах их заражения (Ю. А. Финкельштейн и М. Я. Тимохина, 1926; З. А. Осипова и А. Ф. Ухин, 1927; Н. М. Овчинников и Б. Г. Бронштейн, 1935, и др.). Экспериментальное заражение животных гонококковой культурой удалось только немногим авторам. Е. Коробкова (1925), С. И. Борю, С. В. Шершорина (1925) и др. получили экспериментальную гонорею у кроликов введением гонококковой культуры после предварительной сенсибилизации слизистой оболочки глаза кроликов и морских свинок желчью. Однако повторные заражения в опытах этих же авторов не дали положительных результатов.

С большим постоянством можно получать так называемую гоносептицемию белых мышей при внутрибрюшинном введении гонококковой культуры в 5% растворе муцина с 1% раствором сахарозы (Cohn, Preiser, 1938; Н. М. Овчинников, 1939—1953). При этом методе мыши гибнут от относительно небольших доз гонококковой культуры (250 000—500 000 микробных тел), причем в экссудате из брюшной полости находят гонококков в стадии размножения, нередко наблюдается значительное воспаление тканей. Указанный метод был использован при изучении эффективности ряда терапевтических препаратов при гонорее (В. И. Сяно, 1946).

Патологическая анатомия. Под влиянием гонококка эпителий слизистой оболочки уретры на отдельных участках разрушается, обнажаются более глубокие слои уретры и наступает пролиферация цилиндрического эпителия, количество слоев эпителия значительно увеличивается. Иногда наблюдается метаплазия цилиндрического эпителия и переход его в плоский. Инфильтрат располагается в подэпителиальной и подслизистой ткани, состоит преимущественно из лимфоцитов и обильного количества плазматических клеток. Небольшое количество лейкоцитов расположено в инфильтрате под эпителием.

ТЕЧЕНИЕ, СИМПТОМЫ И ОСЛОЖНЕНИЯ

Гонорея с самого начала представляет собой общее заболевание с характерными местными проявлениями.

Встречается гонорея у мужчин, женщин и детей, причем у всех имеет свои особенности. В зависимости от клинического течения болезни в СССР принята следующая классификация гонореи (И. М. Порудоминский, 1959): 1) свежая: а) острая (gonorrhea acuta); б) подострая (gonorrhea subacuta); в) торпидная, или асимптомная (gonorrhea torpida); 2) хроническая (gonorrhea chronica) и 3) латентная (gonorrhea latens). Такое деление целесообразно для назначения рационального лечения.

При торпидной, или асимптомной, гонорее у больных объективные симптомы выражены незначительно или совсем отсутствуют, но легко находят гонококков. Гонорея считается хронической, когда вяло протекающее заболевание имеет давность больше 2 месяцев или когда не установлен срок давности заболевания. Хроническая гонорея может обостряться.

При латентной гонорее у больных отсутствуют клинические симптомы заболевания, гонококков не находят, в то время как эти больные являются заведомыми источниками заражения. Заболевание гонореей классифицируется также по локализации процесса в тех или иных органах.

ГОНОРЕЯ МУЖЧИН

Острое гонорейное воспаление уретры (urethritis acuta gonorrhoica). Инкубационный период равен обычно 3—4 дням. Первыми клиническими симптомами этого заболевания являются зуд и жжение в области наружного отверстия уретры. Губки наружного отверстия мочеиспускательного канала отечны, гиперемированы. Незначительные вначале слизистые выделения постепенно увеличиваются и становятся гнойными. В отделяемом находят почти сплошь лейкоциты и небольшое количество эпителиальных клеток. Моча, выпущенная в два стакана, в первой порции мутная, во второй — прозрачная. Мочеиспускание болезненно. Уретра инфильтрирована и при пальпации болезненна. При врожденной узкой крайней плоти развивается фимоз. К концу 2-й — началу 3-й недели болевые ощу-

щения уменьшаются, отделяемое становится слизисто-гнойным, моча просветляется в обеих порциях, но в первой порции остаются гнойные нити. При отсутствии лечения острый уретрит переходит в хроническую форму.

Заболевание может протекать с самого начала очень вяло (торпидная гонорея) или, наоборот, очень бурно. При бурном течении процесса половой член находится в полуэректильном состоянии, выделения из уретры с примесью крови, мочеиспускание резко болезненно. Температура тела повышается, появляется лейкоцитоз в крови и ускоряется РОЭ. Воспаление может перейти на заднюю часть уретры и тогда мочеиспускание учащается, появляются боли, обычно к концу мочеиспускания, количество выпускаемой за один раз мочи незначительно.

При своевременно начатом лечении острой гонореи перехода в хроническую стадию почти не бывает, так как гонорейный уретрит излечивается в сравнительно короткий срок. Однако у больных, не лечившихся или занимавшихся самолечением, гонорея может приобрести хроническое течение. *Этому способствует у некоторых больных наличие в уретре большого коли*чества морганиевых крипт литтреевских желез, а иногда также наличие препуциальных и парауретральных ходов. При хронической гонорее отмечаются незначительные жалобы на зуд и небольшое жжение в уретре, а *при поражении задней уретры — учащенные и императивные позывы на* мочеиспускание. Выделения незначительны или даже могут отсутствовать и обнаруживаются только в выпущенной моче в виде нитей и хлопьев.

После приема алкоголя, половых сношений и т. д. хронический гонорейный *уретрит может обостряться, симулировать картину острого гонорей*ного уретрита, но в отличие от него острые явления при хроническом уретрите самостоятельно быстро стихают (И. М. Порудоминский).

В скудных выделениях и нитях из мочи находят гонококков.

*Гонорейное сужение уретры. Гонорейное сужение воз*никает при длительном течении гонорейного процесса и нерациональной терапии, а также у лиц, не подвергавшихся местной терапии по поводу постгонорейных воспалительных явлений, остающихся после применения *сульфаниламидных препаратов и антибиотиков* (И. М. *Порудоминский* и Н. С. Ляховицкий, 1953). Стойкое уменьшение просвета мочеиспускательного канала происходит вследствие развития рубцовой соединительной ткани под слизистой оболочкой.

Гонорейные сужения развиваются преимущественно в передней уретре. Диагноз ставится на основании анамнеза, жалоб больного на затрудненное длительное мочеиспускание, исследования головчатым бужем и уретрографии. Исследование бужами начинают с введения наиболее толстых номеров, *проходящих через наружное отверстие, и доходят до того номера* бужа, который проходит через суженное место. При обратном выведении бужа на месте сужения ощущается как бы толчкообразное выталкивание бужа.

Гонорейное воспаление придатков яичка (epididymitis gonorrhoica). Возникновению эпидидимита способствуют половое возбуждение, непривычные физические напряжения, моменты, могущие вызвать антиперистальтику семявыносящего протока и занос инфекции в придаток (*не вовремя произведенный массаж простаты, инструментальное вме*шательство и т. д.). Различают континуитатный эпидидимит, когда гонококк попадает в придаток континуитатным путем, и метастатический эпидидимит, когда гонококк заносится в придаток вследствие антиперистальтических сокращений семявыносящего протока. При континуитатном пути проникновения в семявыносящем протоке и в придатке яичка воспаление

выражено одинаково интенсивно. При метастатическом эпидидимите воспалительные явления более выражены в придатке и бурно развиваются вслед за причиной, вызвавшей эпидидимит.

При континуитатном эпидидимите воспалению, постепенно усиливающемуся, предшествуют боли в паховой области с отдачей по ходу семенного канатика, а затем в крестец и область почки. Эти боли появляются вследствие раздражения крестцового и почечного нервных сплетений, вызванного воспалением нервных окончаний придатка. Через 1—2 дня образуется небольшой инфильтрат в хвосте придатка, постепенно увеличивающийся. Острый эпидидимит сопровождается общей слабостью, повышением температуры до 40°. Воспалительный болезненный инфильтрат распространяется с хвоста придатка на весь придаток.

Кожа мошонки становится отечной, гиперемированной. Обычно гонорейный эпидидимит сочетается с воспалением семенного протока, прощупывающегося в виде плотного болезненного тяжа. Если в воспалительный процесс вовлекается и клетчатка, окружающая семенной канатик, то отдельные части канатика прощупать не удается, развивается гонорейный фуникулит.

Острый гонорейный эпидидимит длится 2—3 недели, затем все явления постепенно стихают, общее состояние больного улучшается. Инфильтрат придатка рассасывается медленно, оставляя после себя, как правило, соединительнотканный рубец. Вследствие сдавления и облитерации придатка и выносного протока выхождение сперматозоидов затруднено, и потому у 75% больных, перенесших двусторонний эпидидимит, возникает азооспермия (И. М. Порудоминский, 1952).

Острый гонорейный эпидидимит необходимо отличать от негонорейного эпидидимита, который обычно возникает у больных негонорейным уретритом. Для последнего характерно вялое развитие заболевания. При туберкулезном поражении придатка течение еще более вялое, придаток малоболезнен, бугрист. Семявыносящий проток четкообразно утолщен. Иногда инфильтрат придатка казеозно перерождается, вскрывается наружу через кожу мошонки. В жидком гное находят туберкулезные палочки.

В отличие от гонорейных эпидидимитов при негонорейных после внутримышечного введения гонококковой вакцины не наступает ни общей, ни местной реакции; реакция Борде—Жангу отрицательная.

Острое гонорейное воспаление предстательной железы (prostatitis acuta gonorrhoica). Различают следующие формы острого воспаления предстательной железы: 1) катаральный простатит; 2) фолликулярный простатит; 3) паренхиматозный простатит; 4) парапростатит. *При катаральном простатите межуточная ткань не поражается*, процесс ограничивается выводными протоками и слизистой оболочкой прилегающих долек. При фолликулярном простатите воспалительные явления более резко выражены. Устья выводных протоков закрываются воспалительным инфильтратом или слизисто-гнойными пробками, вследствие чего образуются фолликулы величиной с горошину, наполненные гнойным содержимым. Если перегородки между отдельными дольками при фолликулярном простатите разрываются и в процесс вовлекается межуточная ткань, образуется паренхиматозный простатит. На месте инфильтратов ткань расплавляется, возникают гнойники, которые, сливаясь, образуют большие гнойные полости. Иногда вся железа превращается в гнойную полость (абсцесс простаты), из которой гной может прорваться в уретру, прямую кишку или промежность.

При остром катаральном простатите характерным симптомом является учащение мочеиспускания ночью. Симптомы катарального простатита затемняются сопутствующим задним уретритом. Пальпаторно простата не изменена, моча мутна в обеих порциях или прозрачна с примесью нитей и хлопьев.

При фолликулярном простатите больные жалуются на чувство жара в глубине промежности и в заднем проходе, на дизурические явления и боль к концу мочеиспускания. При пальпации прощупывается либо нормальная по величине, либо увеличенная, болезненная при надавливании железа. При остром паренхиматозном простатите появляются симптомы заднего уретрита, учащенные позывы на мочеиспускание, болезненные эрекции. Жалобы больных меняются в зависимости от локализации воспалительного инфильтрата. При расположении его вблизи прямой кишки мочеиспускание иногда остается нормальным, но имеются боли при дефекации, запоры, чувство инородного тела в прямой кишке. При поражении средней части железы отток мочи затруднен вследствие сдавления мочеиспускательного канала, и может наступить полная задержка мочи.

При образовании абсцесса появляется разбитость, головная боль, тошнота, аппетит отсутствует, температура повышается. Острый простатит при любой форме может перейти в хроническую стадию.

Нагноение при паренхиматозном простатите обычно заканчивается выздоровлением. Функция железы после лечения восстанавливается, и только при рубцовой облитерации протока может наступить бесплодие. Если происходит вскрытие фолликулов, то долька погибает и замещается рубцом, что может привести к облитерации семявыносящих протоков: к олигоспермии при облитерации одного семявыбрасывающего протока или к азоospермии при облитерации обоих протоков.

Гонорейное воспаление простаты и придатка иногда сочетается с воспалением семенного пузырька — spermatocystitis (vesiculitis) gonorrhoica, которое в настоящее время встречается реже.

ГОНОРЕЯ ЖЕНЩИН

Гонорейное воспаление уретры (urethritis gonorrhoica). Чаще всего (в 75—100% случаев) у женщин поражается уретра. Заболевание проявляется обычно через 3—5 дней после заражения болью во время мочеиспускания. Устье уретры отечно, гиперемировано, из него выступает капля гноя; ее получают также осторожным давлением на уретру изнутри кнаружи. Без лечения заболевание нередко переходит в хроническую форму. Стриктуры уретры у женщин наблюдаются исключительно редко. Из осложнений гонорейного уретрита следует отметить поражение скеновых желез.

Гонорейное воспаление преддверия влагалища — вестибулит (vestibulitis gonorrhoica) характеризуется отеком, гиперемией слизистой оболочки и выделением гноя из крипт. Эти явления сопровождаются зудом в области наружных половых органов.

Гонорейное воспаление бартолиниевой железы (bartholinitis gonorrhoica) может ограничиваться только устьем выводного протока железы; тогда вокруг устья имеется ярко-красная каемка или пятно. Распространяясь вдоль стенок выводного протока, воспаление захватывает весь проток, и тогда он прощупывается в виде плотного тяжа, а из устья выводного протока выделяется гной. Выводной проток может закупориться, и тогда возникает ложный абсцесс; появляется отек малой и частично большой губы, на месте протока прощупывается образование величиной с лесной

орех и больше, болезненное при пальпации. В выделяющемся из протока гное находят гонококков. Общее состояние больной страдает мало.

Влагалище у взрослой женщины поражается гонорейным процессом редко. Это зависит от неблагоприятных условий для развития гонококка: влагалище выстлано плоским эпителием, реакция во влагалище кислая.

Гонорейное поражение прямой кишки (rectitis gonorrhoica) у женщин возникает при затекании выделений из влагалища, из бартолиниевой железы, после прорыва в прямую кишку абсцессов из труб, параметрия и т. д.

Гонорейное воспаление канала шейки матки наблюдается наиболее часто (endocervicitis gonorrhoica). Канал шейки матки является благоприятным местом для развития гонококков: он обильно снабжен железами, выстлан цилиндрическим эпителием, содержимое канала имеет щелочную реакцию.

При остром воспалении влагалищная часть шейки матки отечна и гиперемирована. Слизистая оболочка канала также воспалена, отечна и легко кровоточит при прикосновении. Из наружного зева появляется слизисто-гнойное отделяемое, мацерирующее поверхность наружного зева, что приводит к образованию эрозии. По мере стихания воспалительных явлений и уменьшения количества гнойных выделений из шейки матки цилиндрический эпителий подвергается дистрофическим изменениям, разрушается и превращается в многослойный плоский (метаплазия). Эрозия эпителизируется, но в результате закрытия входа в железы разросшимся плоским эпителием образуются мелкие кисты — наботиевы яйца. У ряда больных эндоцервицит протекает очень вяло и остается нераспознанным. Гонококки могут длительно оставаться в глубине желез. При ослаблении защитных сил организма вирулентность гонококков увеличивается, что приводит к активации воспалительного процесса.

При хроническом гонорейном эндоцервиците шейка матки отечна, мышечная ткань инфильтрирована, субъективные явления выражены большей частью слабо. Женщины, больные хронической и латентной гонореей, наиболее часто являются источником заражения.

Гонорейное воспаление слизистой оболочки матки (endometritis gonorrhoica) наступает, когда процесс с шейки матки переходит на полость матки. Обычно это бывает после менструаций или родов. В постменструальный период, когда еще не произошла регенерация эпителия, слизистая оболочка матки представляет собой обширную раневую поверхность, и гонококки, попав в полость матки, в это время проникают между эпителиальными клетками и доходят до подэпителиального слоя.

Заболевание сопровождается ознобом с температурой до 38—39°, болями внизу живота. Количество выделений сначала уменьшается, а затем увеличивается, менструации наступают раньше срока и продолжаются более длительное время. На 13—14-й день от начала менструации может появиться небольшое кровотечение, в тяжелых случаях иногда усиливаясь в дни, когда обычно наступает менструация. Боли в области средней линии и внизу живота у нерожавших женщин принимают схваткообразный характер и усиливаются при надавливании на матку, особенно на область ее дна.

Гонорейное воспаление мышечного слоя матки (metritis gonorrhoica) сопровождается резким ознобом, тошнотой, рвотой, учащенным пульсом, повышением температуры до 38—39° и тенезмами. Менструации становятся нерегулярными и обильными. Матка равномерно увеличена, чувствительна при пальпации. Выделения из шейки матки уси-

ливаются. Воспалительный процесс может быть разлитым, а иногда после родов или аборта образуется абсцесс; в этом случае болезненность при пальпации усиливается, могут возникать пульсирующие боли. В крови — нейтрафильный лейкоцитоз и повышенная РОЭ.

При хроническом метрите боли внизу живота менее выражены, чаще возникают при движении. Из шейки матки вытекают мутные, жидкие с примесью слизи, гноя или крови выделения.

Гонорейное воспаление придатков матки (adnexitis gonorrhoica). Гонококк может вызывать воспаление в яйцепроводах (сальпингит) и в яичниках (оофорит).

В. Е. Дембская различает следующие формы гонорейного поражения труб: 1) катаральный сальпингит; 2) гнойный сальпингит; 3) нодозный сальпингит; 4) пиосальпинкс; 5) гидросальпинкс; 6) аднекстумор.

При катаральном сальпингите поражается только слизистая оболочка (гиперемия, отек, складчатость и слущивание эпителия). При гнойном глубоком сальпингите круглоклеточная инфильтрация проникает в подслизистый и мышечный слои трубы. Труба утолщается, просвет ее заполняется гноем.

В дальнейшем при рассасывании инфильтрата и замещении его рубцовой тканью в трубе образуются узловатые утолщения, состоящие из полостей, наполненных серозной жидкостью или гноем (нодозный сальпингит). Иногда узкий маточный просвет трубы закрывается, она растягивается гнойным экссудатом. Труба превращается в опухоль, наполненную серозным содержимым (гидросальпинкс), спаивается с яичниками, образуя одну опухоль, в которой невозможно разграничить отдельные части (аднекстумор).

Гнойное содержимое трубы иногда изливается в полость матки, а иногда попадает в полость брюшины.

При гонорейных воспалительных процессах в придатках матки больные жалуются на резкие боли внизу живота и в паховой области одной или обеих сторон с отдачей в бедро. Боли усиливаются при ходьбе и пальпации. Самочувствие больной нарушается, аппетит исчезает, появляется тошнота, температура повышается до 38—39°. При воспалении придатков и матки выделения становятся более жидкими и обильными, чем при поражении шейки матки.

Перитонеальные явления при вовлечении в воспалительный процесс тазовой брюшины (pelveoperitonitis gonorrhoica) бывают выражены только в первые дни заболевания, затем постепенно стихают, позывы на рвоту прекращаются. Напряжение мышц живота и симптом Щеткина—Блюмберга остаются только внизу живота. Пальпаторно при пиосальпинксе прощупывается плотная увеличенная труба. При вовлечении в процесс яичника наблюдается нарушение фолликулярного цикла, расстройство менструаций.

Острое воспаление эндометрия препятствует наступлению беременности, делая невозможной имплантацию яйца.

Если гонорейная инфекция была занесена в матку после наступления беременности, то она может закончиться в нормальные сроки. Умеренное воспаление придатков не нарушает нормального течения беременности.

После родов гонорея часто прогрессирует. На 4-й день гонококки обнаруживаются в лохиях. Распространение гонорейного процесса на вышележащие органы происходит без резко выраженных симптомов, только матка плохо сокращается и дольше длятся кровянистые выделения.

При гонорее как мужчин, так и женщин в качестве редких осложнений наблюдаются циститы (cystitis gonorrhoica), воспаление почечных лоханок

и почек (pyelitis et pyelonephritis gonorrhoica), поражение сердца (endocarditis gonorrhoica), гонорейный сепсис и гонорейное воспаление суставов (arthritis gonorrhoica) и др.

ГОНОРЕЯ ДЕВОЧЕК

Заражение девочек гонореей может произойти внутриутробным, половым и внеполовым путем. Заражение внутриутробным путем встречается очень редко. Гонококки могут проникнуть в организм ребенка через плаценту и околоплодные воды (К. А. Карышева, 1959).

Заражение половым путем наблюдается исключительно редко. Обычно девочки заражаются от матерей, сестер и других больных гонореей женщин, живущих в близком контакте с ребенком (по К. А. Карышевой, в 85% случаев).

Уретра, преддверие и влагалище являются основными очагами поражения при детской гонорее. Поражение влагалища наблюдается часто вследствие того, что у девочек эпителий влагалища очень нежный. Плоский эпителий слизистой оболочки влагалища у девочек в возрасте до 9 лет не содержит гликогена и состоит из меньшего количества рядов по сравнению с эпителием взрослой женщины. Реакция транссудата щелочная с преобладанием кокковой флоры в отличие от кислой реакции влагалища взрослой женщины, в котором в нормальном состоянии находятся палочки Додерлейна. При поражении уретры наружное отверстие ее гиперемировано, выделяется гнойная капля. Мочеиспускание учащенное, с болью и жжением. Обычно поражено одновременно преддверие и влагалище. Вестибулит характеризуется гиперемией и разлитым отеком преддверия. Клитор отечен, гиперемирован; гименальное кольцо также отечно, утолщено. Из половой щели появляются гнойные выделения. Большие половые губы резко гиперемированы, покрыты гнойным отделяемым. Внутренняя поверхность кожи бедер также нередко покрыта гнойными корочками от засохших гнойных выделений, иногда наблюдаются явления дерматита паховой области и бедер с сильным зудом.

При остром воспалении прямой кишки наблюдаются гиперемия вокруг заднего прохода, покрасневшая кожа промежности, иногда гнойные выделения из заднего прохода.

Острое воспаление прямой кишки сопровождается тенезмами, болями при дефекации, наличием в кале крови и гноя. Явления симулируют дизентерию. При хроническом ректите вокруг заднего прохода имеется гиперемия, иногда трещины и эрозии.

К. А. Карышева (1959) предлагает различать у девочек в зависимости от течения гонореи активные, торпидные и бессимптомные формы, до 2 месяцев считать гонорею свежей, после 2—3 месяцев — хронической. Течение гонореи, по мнению этого автора, зависит от возраста, локализации процесса и общего состояния здоровья ребенка.

Торпидной формой гонореи страдают чаще ослабленные дети с аномалиями развития, отягощенные экссудативным диатезом. У них процесс протекает при вялой реакции со стороны организма, в выделениях из влагалища, полученных надавливанием на промежность, находят гонококков. Субъективные жалобы отсутствуют.

Хроническая гонорея у детей сопровождается крайне незначительными клиническими явлениями, однако под влиянием различных экзо- и эндогенных факторов она может обостряться. В частности, гонорейная инфекция обостряется при заболевании корью, скарлатиной, краснухой, дифтерией и др.

Бленнорея (blennorrhoea) от греч. βλεννα — слизистая, ρεω — теку) наблюдается у детей в виде конъюнктивитов и иритов. Заражение происходит через околоплодные воды в утробе матери, при прохождении ребенка через половые пути матери или во время ухода за новорожденным путем занесения инфекции грязными руками. При обнаружении у новорожденного язв роговицы следует считать, что заражение произошло в утробе матери, при развитии конъюнктивита через 12—24 часа после рождения надо думать, что ребенок заразился во время прохождения через родовые пути матери; возникновение конъюнктивита через 5—7 дней свидетельствует о том, что заражение произошло после рождения.

Диагностика при наличии характерных симптомов в виде двустороннего конъюнктивита с резкой гиперемией, отеком, обильным выделением гноя с гонококками в нем не представляет затруднений.

Диагноз ставится на основании данных анамнеза, описанной симптоматики и соответствующих лабораторных находок.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ГОНОРЕИ

При типичной форме острого гонорейного процесса лабораторное распознавание несложно и можно ограничиться одним бактериоскопическим исследованием мазков гноя, приготовленных из отделяемого пораженных органов и окрашенных по методу Грама.

Из материала, подлежащего исследованию, готовят мазок на предметном стекле, для чего размазывают его по стеклу краем другого стекла. Препарат высушивают на воздухе, фиксируют на пламени и красят. Гонококки красятся хорошо всеми анилиновыми красками, особенно четкие препараты получаются при окраске метиленовой синью. Однако указанная окраска не имеет дифференциально-диагностического значения; ряд диплококков и кокков могут при этом окрашиваться одинаково и их нельзя отличить друг от друга. Поэтому с дифференциально-диагностической целью обязательной является окраска по методу Грама. Гонококки окрашиваются по Граму *в дополнительный цвет, так же окрашиваются менингококк и катаральный микрококк*. Другие кокки и диплококки окрашиваются грамположительно (стафилококки, стрептококки, различные диплококки, встречающиеся в мочеполовых путях).

В мазках из свежего гноя гонококки имеют характерные особенности: типичную форму диплококка, расположение внутри и вне лейкоцитов и эпителиальных клеток и грамотрицательную окраску. Эти признаки столь характерны, что при исследовании выделений из мочеиспускательного канала, как правило, при известном навыке достаточно только бактериоскопического исследования для распознавания гонококка. Однако если не известно, откуда взят материал для исследования, особенно если материал окрашен метиленовой синькой, то можно допустить ошибку, так как сходные признаки могут встречаться и у других микробов. В частности, молодые формы стафилококков в диплококков в мазках из гноя, взятого из поражений на коже, могут давать аналогичную картину. Поэтому для лаборанта необходимо знать, откуда взят материал для исследования, и всегда красить мазки по Граму.

Значительно труднее распознавать гонококка при хронической гонорее, при которой гонококки в мазках расположены преимущественно внеклеточно; помимо этого, имеется значительное количество измененных морфологически экземпляров. Раньше им давали название диплококков типа Аша, involюционных и т. д. (Ю. А. Финкельштейн и М. Я. Тимохина, 1925).

Особенно часто такие формы встречаются во время лечения сульфаниламидными препаратами и антибиотиками (Н. М. Овчинников, 1939, 1952; П. Н. Кашкин, 1939, и др.). Наблюдаются как очень мелкие экземпляры, так и очень крупные, шаровидные (рис. 108). Окраска их по Граму частично меняется, наблюдается значительное количество бледно-розовых, пестрых и грамположительных экземпляров.

В диагностике хронической гонореи некоторое вспомогательное значение имеет изучение цитологии гноя. В гонорейном гное нередко находят повышенный процент эозинофильных клеток, в гное при уретритах, вызванных другими микробами, эозинофилов нет или их очень мало.

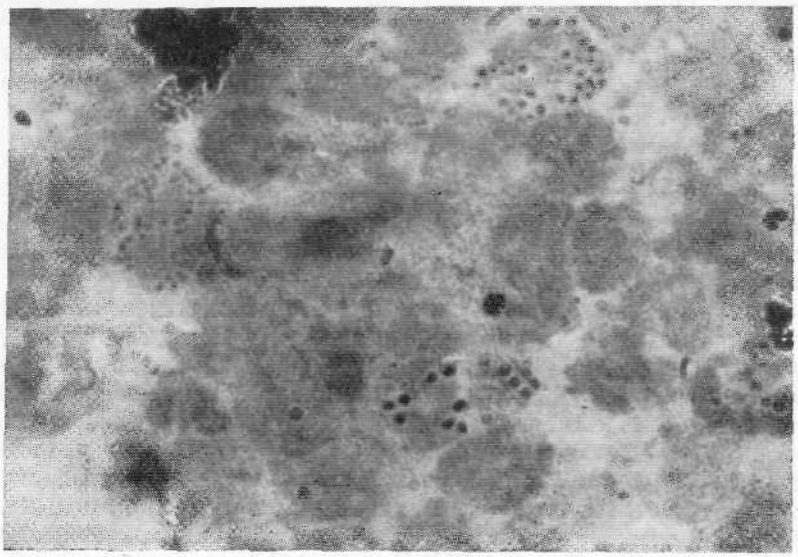


Рис. 108 Измененные гонококки под влиянием пенициллина (мазок отделяемого уретры больного с острым уретритом) (4×90).

В экспериментальных условиях можно получить так называемые L-формы гонококков, достигающие величины эритроцита. Такие же формы (Н. М. Овчинников и С. С. Лурье, 1958; Г. Я. Каган и З. А. Песина, 1961, и др.) (рис. 109) могут быть получены и у других микроорганизмов, морфологически они почти неотличимы друг от друга. В присутствии пенициллина они образуются быстрее. В отделяемом больных L-формы гонококков почти не находят. Это, возможно, объясняется тем, что L-формы не умеют диагностировать и принимают их то за остатки ядра, то за артефакт, особенно учитывая, что они могут образовываться не только гонококком, но и другими микроорганизмами. Н. М. Овчинников, С. С. Лурье и В. Н. Беднова (1961), используя реакцию иммунофлуоресценции, получили специфическое свечение гонококков и их L-форм в культурах. Однако с отделяемым, полученным у больных, этот метод пока не дал удовлетворительных результатов, так как сходное свечение дают клеточные элементы мазков и их трудно дифференцировать от L-форм гонококка.

Следует отметить, что при посеве отделяемого на обычный мясо-пептонный агар с добавлением $^1/_3$ асцитической жидкости вырастают типичные колонии гонококков, при параллельном засеве того же материала на спе-

циальную для выращивания L-форм среду (Moustardier, Brisou и Perrey, 1953) вырастают L-формы гонококков. При пересеве с последней на обычную среду снова вырастают типичные гонококки, а при посеве типичных гонококков с асцит-агара на среду Мустардье, Бризу и Перрея вырастают L-формы гонококков (Н. М. Овчинников, С. С. Лурье, В. Н. Беднова, 1961). Этот опыт ясно показывает, какое влияние имеет среда, на которой растет гонококк.

В затруднительных случаях для бактериоскопической диагностики гонореи следует делать посев на гонококки. Перед взятием материала для посе-

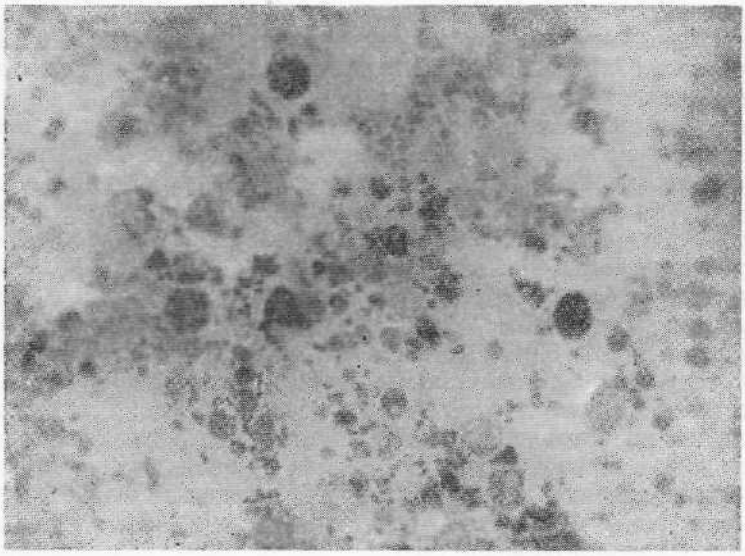


Рис. 109. L-формы гонококка на среде Мустардье, Бризу и Перрея (4×90).

ва больному рекомендуется длительное время воздерживаться от мочеиспускания, он не должен принимать никаких антибиотиков, и ему не следует проводить никакого местного лечения дезинфицирующими препаратами.

Среды для гонококка. Гонококк для своего роста требует наличия в питательной среде неденатурированного белка. На обычных питательных средах (мясо-пептонный агар и мясо-пептонный бульон) гонококк обычно не растет. К мясо-пептонному агару (pH 7,3—7,5), приготовленному лучше всего из кроличьего мяса или плаценты, добавляют $^1/_3$ объема асцитической или гидроцельной жидкости, сыворотку крови человека или животных. Асцитическая жидкость обязательно предварительно проверяется на содержание в ней достаточного количества белка, отсутствие желчи и на стерильность. Не всякая асцитическая жидкость пригодна для выращивания гонококка.

Среда с добавлением асцитической жидкости является до настоящего времени наилучшей. Вполне удовлетворительный рост гонококка получают на среде Левинталя (3% мясо-пептонный агар с добавлением крови кролика или человека). Для приготовления этой среды дефибринированную кровь человека или кролика добавляют в 5—6 приемов к растопленному и остуженному до 60° агару. Тщательно перемешивают, прогревают на водяной

бане еще 10 минут, избегая перегревания. Фильтруют через вату, разливают по пробиркам или по чашкам и скашивают. На этих средах гонококк хорошо растет при высеве гонорейного материала, взятого непосредственно от больного. Лабораторные штаммы хорошо растут на средах с добавлением кусочков печени (М. Я. Тимохина, 1938). На печеночных средах выращивают гонококков для изготовления вакцин. Важным условием для получения хорошего роста гонококка является свежесть среды. В США для выращивания гонококков применяют агар с добавлением гемоглобина.

Для получения хорошего роста гонококка его следует выращивать в условиях 10—25% углекислоты, а еще лучше в смеси углекислоты и азота (95:5). В этих условиях гонококк дает обильный рост.

Оптимальная температура для выращивания гонококка 36,5°. При температуре выше 37,5° гонококк растет плохо, а при температуре выше 41° совсем не растет.

На плотной питательной среде через 24 часа вырастают мелкие выпуклые росовидные с блестящей поверхностью почти прозрачные колонии гонококка, края их ровные, гладкие. Постепенно колония увеличивается в размерах, мутнеет, по ее краю появляется валик или отдельные пуговчатые разрастания — «дочерние колонии», в то же время основная колония — «материнская»—уплощается.

Для быстрого выявления колоний гонококка, особенно в смешанных культурах, рекомендуется производить реакцию на оксидазу. При нанесении на выросшие колонии 0,5% раствора tetramethyl-paraphenylendiamin hydrochlorid гонококковые колонии окрашиваются сначала в розовый цвет, затем постепенно темнеют и становятся почти черными. Реакция не имеет значения для отличия внутри рода Neisseria, так как катаральный микрококк и менингококк дают такое же окрашивание, как и гонококк.

Гонококки в мазках, приготовленных из свежих колоний, имеют форму диплококков, совершенно одинаковых размеров и формы, хорошо красятся по Граму в дополнительный цвет.

По мере роста культуры появляются, постепенно увеличиваясь, измененные формы гонококков, наступает лизис колонии сначала в центре и затем на периферии. Гонококки становятся полиморфными, окраска неравномерная, преобладают бледные экземпляры.

На асцит-бульоне гонококк растет без образования мути или дает незначительное помутнение с небольшим осадком. Для сохранения гонококка жизнеспособным его пересевают через каждые 3—4 дня, при заливке засеянного материала стерильным вазелиновым маслом пересев производится один раз в 3—4 недели. При сохранении гонококка высушенным под вакуумом из замороженного состояния он остается жизнеспособным в течение нескольких лет без пересева, сохраняя свои антигенные и иные свойства, хотя количественно рост постепенно становится хуже по мере удлинения срока хранения после высушивания.

В тех случаях, когда на месте нельзя произвести культуральное исследование, употребляются так называемые транспортные среды — среда Стюарта (1954, 1959), Мак Леода, Reyn, Korner и Behtson (1960) и др., которые служат не для роста гонококка, а только для сохранения его жизнеспособным во взятом материале.

Среда сохранения Стюарта:

1) 1 л дистиллированной воды, свободной от хлора
30 г агар-агара
2) 900 мл дистиллированной воды, свободной от хлора
2 мл тиогликолевой кислоты

12 мл N раствора едкого натра
100 мл 20% водного раствора натриевой соли глицерофосфата
20 мл 1% раствора $CaCl_2$.

Последнюю смесь прибавляют к свежерасплавленному агару (1). Проверяют pH, если надо, доводят его до 7,3—7,4. Среду разливают в стерильные пробирки по 10 мл в каждую. Стерилизуют среду текучим паром в течение 1 часа.

Засев в эту среду производят ватными тампонами на деревянных палочках. Тампоны предварительно обрабатывают фосфатным буфером с pH 7,4 и древесным углем, который нейтрализует вредные для гонококков жирные кислоты, часто присутствующие в деревянных палочках. Можно пользоваться тампонами на проволоке из нержавеющей стали.

В эту среду засевают ватным тампоном материал из пораженного очага, в котором предполагается наличие гонококка, и оставляют тампон в среде. Засеянную пробирку с тампоном пересылают в лабораторию, где производят уже посев на специальные, упомянутые выше, среды для выращивания гонококка. Засев делают тампоном, вставленным в среду сохранения. Этот метод дает вполне удовлетворительные результаты.

Если раньше, в досульфаниламидный и допенициллиновый период, на метод посева многие клиницисты смотрели как на ненужное исследование, то в настоящее время они считают, что посев является обязательным во всех случаях, когда затруднительна бактериоскопическая диагностика гонококка, особенно при хронической, латентной гонорее, при обследовании источников заражения, женщин с воспалительными заболеваниями, установлении излеченности и т. д., т. е. в тех случаях, когда бактериоскопически гонококка или совсем не находят, или обнаруживают его измененные формы, на основании которых трудно поставить диагноз (Н. М. Овчинников, 1952; Wilkinson, 1962). При одновременном же применении метода посевов и бактериоскопии процент выявления гонококков повышается и тем самым усиливается борьба с гонореей.

Для наиболее успешного выявления больных гонореей рекомендуется исследование на гонококков у женщин производить во время менструации. В это время гонококки чаще находятся в типичной форме, и при посеве рост их наблюдается в большем проценте случаев.

Широко изучается и некоторыми авторами рекомендуется для диагностики в практических условиях метод флуоресцирующих антител для исследования на гонококков. Пользуются прямым методом Кунса (Deacon, 1960, 1961); исследование на гонококков по этому методу аналогично применяемому при других инфекциях. Ряд авторов (Deacon, William, Peacock, 1960, и др.) рекомендуют также замедленный метод иммунофлуоресценции. При этом методе отделяемое засевают в питательную среду тампоном, который оставляют в пробирке со средой и помещают в термостат на 16—20 часов. Затем этим же тампоном делают мазок, который обрабатывают люминесцирующей антигонококковой сывороткой. Сочетание метода обогащения с люминесцентным дает более быстрое выявление гонококков и у большего процента больных. Этот метод имеет особое значение при распознавании латентной гонореи и при установлении излеченности. Однако ценность люминесцентного метода при диагностике гонореи ввиду наличия неспецифического свечения не подтверждается (Н. М. Овчинников, 1964).

Гонококки легче обнаруживаются в острой стадии заболевания, поэтому при установлении излеченности прибегают к методу провокации с целью активации процесса. Лучшие результаты наблюдаются при применении комбинированной провокации.

Рекомендуется производить посев из всех очагов, где предполагается наличие гонококков.

Полученные культуры идентифицируются на основании морфологии колоний, бактериоскопического исследования мазков, приготовленных из них, реакции на оксидазу, реакции агглютинации и иммунофлуоресценции и ферментации углеводов (см. таблицу в главе «Менингококк»). Реакция агглютинации для диагностики гонореи у людей не применяется ввиду ее непостоянства, но ее нередко используют для идентификации полученных культур.

СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Реакция связывания комплемента с сывороткой крови больного (реакция Борде—Жангу) широко применялась при гонорее (Ю. А. Финкельштейн, 1931; Н. М. Овчинников, 1958). В качестве антигена пользовались гонококковой культурой (В. Е. Дембская, 1928), приготовленной различными методами или фракциями из гонококковых культур. Результаты реакции Борде—Жангу в значительной степени зависят от качества антигена. В настоящее время наиболее полноценным следует считать антиген, приготовленный из нескольких штаммов гонококка, убитых ультразвуком, и антиген из протеиновой фракции гонококковых культур. При пользовании реакцией Борде—Жангу следует помнить, что она становится положительной не ранее 7—8-й недели от начала заболевания, т. е. в настоящее время, когда лечение гонореи отнимает очень мало времени, эта реакция практически при острой гонорее не имеет значения, так как больной излечивается раньше, чем образуются антитела. При осложненной гонорее реакция Борде—Жангу чаще бывает положительной, интенсивность ее зависит от тяжести и характера осложнения (П. Ф. Тимофеев, 1925). Реакция может оставаться длительное время положительной, несмотря на излечение больного. Будучи отрицательной после излечения гонореи, она вновь может стать положительной после введения даже небольших доз гонококковой вакцины.

Следовательно, как отрицательная, так и положительная реакции Борде—Жангу не могут служить надежным доказательством наличия или отсутствия гонококка в организме. Однако интенсивно выраженная реакция Борде—Жангу чаще бывает одновременно с наличием гонококка, и поэтому длительно существующая положительная реакция связывания комплемента должна заставить врача обратить внимание на поиски очага с гонококками. Реакция имеет значение при распознавании заболеваний с неясной этиологией, например при дифференциальной диагностике поражения суставов невыясненной природы. Постановка реакции Борде—Жангу при гонорее производится согласно существующей инструкции Министерства здравоохранения СССР от 1956 г.

Реакция определения гонококкового антигена в материале, взятом у больного. Одно время довольно широко пользовались реакцией связывания комплемента для определения антигена гонококка в различных выделениях и в моче. Реакция для определения гонококкового антигена в моче чаще была известна как реакция Лисовской, а в цервикальном отделяемом — как реакция Фейгеля, хотя эта реакция была известна и до них. В качестве антитела употреблялась сыворотка животных (лошадей или кроликов), иммунизированных гонококковой культурой (С. Н. Лисовская, 1928; Н. М. Овчинников и И. Ф. Шишов, 1926). Некоторые авторы придавали этой реакции настолько большое значение, что даже слабо положительные результаты (в +, ++) считали характерными для гонореи (Н. И. Фейгель, 1941) и предлагали лечить таких больных. В дальнейшем, однако, оказалось, что процент неспецифических выпадений при этой реакции довольно высок (5—15) и потому одни положительные результаты реакции определения гонококкового антигена, без соответствующих клинических и анамнестических данных, не могут быть надежными. Как

слабо положительные результаты реакции не служат надежным показателем наличия гонококка, так и отрицательные результаты не являются гарантией его отсутствия. Даже при заведомой гонорее эта реакция может дать отрицательные результаты. Объясняется это в первую очередь несоответствием антигена и антитела, примененного при реакции. Неспецифические выпадения участились после того, как для лечения гонореи стали пользоваться сульфаниламидными препаратами и антибиотиками. Это и понятно, так как под влиянием лечения этими препаратами, по данным Е. Г. Ливкиной и К. П. Горбуновой (1960), антигенный состав гонококков меняется.

Однако с учетом ряда факторов при пользовании несколькими антигонококковыми сыворотками реакция определения гонококкового антигена может иметь некоторое вспомогательное значение.

И. И. Матусис, Е. Н. Ремизова и З. А. Песина (1955) получали положительные результаты этой реакции, пользуясь в качестве антигена культурой не гонококков, а других микроорганизмов, и применяя в качестве антитела антигонококковую сыворотку. Не отрицая возможности антигенного родства в некоторых случаях у разных микробов, все же данные этих авторов следует считать недостаточно достоверными. Неверные результаты, полученные ими, возможно, зависятот того, что не были соблюдены элементарные требования, необходимые для проведения серологической работы, в частности не был предварительно протитрован антиген.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ГОНОРЕЕЙ

Лечение больных гонореей в СССР проводится по схемам, утвержденным Министерством здравоохранения СССР, в соответствии с установленным диагнозом. Лечение в основном проводится антибиотиками. Излечение при применении их наблюдается в 92—95% случаев и более.

«Успех терапии зависит от рационального использования существующих методов и средств лечения: антибиотиков, сульфаниламидов, иммунотерапии, физиотерапии» (И. М. Порудоминский, 1952). При выборе средств и методов руководствуются общим состоянием организма, длительностью заболевания, характером гонорейного поражения и анатомо-физиологическими особенностями пораженного органа.

Наиболее часто для лечения гонореи применяют пенициллин, который является наиболее эффективным препаратом для лечения этого заболевания и почти не дает побочных явлений при тех дозировках, которые применяются в этих случаях.

У мужчин с острым гонорейным уретритом и у женщин с гонореей нижнего отдела мочеполовой системы лечение начинают с применения пенициллина. Рекомендуется курсовая доза этого антибиотика в количестве 800 000 — 1 000 000 ЕД. В свежих вялых случаях неосложненной гонореи, при острых осложнениях у мужчин, восходящей гонорее женщин и при хронической гонорее доза пенициллина повышается до 1 500 000—3 500 000 ЕД.

Пенициллин вводится по 200 000 ЕД в физиологическом растворе с интервалом 3—4 часа или по 300 000 ЕД в 0,5% растворе новокаина через 6 часов.

Курсовые дозы пенициллина для детей те же, что и для взрослых. Препарат вводится с интервалами в 3—4 часа по 50 000—100 000 ЕД в зависимости от возраста.

Мужчинам можно вводить всю курсовую дозу пенициллина одномоментно (800 000 ЕД) в 5 мл собственной крови.

Экмоновоциллин применяют при остром гонорейном уретрите у мужчин и гонорее нижнего отдела мочеполовой системы у женщин в виде 2 инъекций по 600 000 ЕД с интервалом 10—12 часов или одномоментно 1 200 000 ЕД.

При остальных формах гонореи курсовая доза экмоновоциллина должна быть такой же, как и растворимого пенициллина, — разовые дозы по 600 000 ЕД вводятся с интервалом 10—12 часов.

Бициллин-1 и бициллин-3 мужчинам с острым гонорейным уретритом и женщинам с гонореей нижнего отдела мочеполового тракта вводят по 600 000 ЕД в виде 2 инъекций с интервалом 24 часа или в одной инъекции 1200 000 ЕД. Инъекции бициллина делают в верхненаружный квадрант ягодицы по типу введения масляных препаратов.

Феноксиметилпенициллин назначают per os по 200 000 ЕД 5 раз в сутки преимущественно до еды, через равные промежутки времени с расчетом на 7-часовой ночной перерыв. Суммарная доза для лечения острой неосложненной гонореи 2 000 000 ЕД и для больных другими формами гонореи — 4 000 000—6 000 000 ЕД.

Побочных явлений при лечении пенициллином обычно не наблюдается. У некоторых больных могут развиваться кожные поражения, начиная от легкой крапивницы до тяжелых дерматитов. В этих случаях лечение пенициллином следует отменить. Если после лечения пенициллином в выделениях и нитях продолжают находить гонококков,— больному назначают другой антибиотик.

Для мужчин с острым гонорейным уретритом и женщин с гонореей нижнего отдела мочеполового тракта рекомендуют стрептомицин в дозе 1 г (1 000 000 ЕД) в сутки. Вводят по 5 г с интервалами 10—12 часов. При других формах гонореи в зависимости от характера и тяжести воспалительного процесса назначают курсовую дозу 2—4 г. Детям стрептомицин вводят в курсовой дозе 0,5 г, разовыми дозами по 0,125 г 2 раза в сутки. Терапевтические дозы стрептомицина, применяемые при гонорее, обычно редко оказывают побочное действие. При длительном применении развиваются побочные явления: тошнота, головные боли, общая слабость, кожные сыпи и другие осложнения.

Левомицетин применяют при острой неосложненной гонорее мужчин и женщин в количестве 5 г на курс лечения (1-й день — 3 г, 2-й день—2 г), при других формах гонореи назначают 6—7 г. Препарат дают по 0,5 г через равные промежутки времени с ночным перерывом 7—8 часов. Детям левомицетин назначают по 0,2—0,25 г 4 раза в день, на курс 4—5 г. Иногда наблюдаются побочные явления, сопровождающиеся повышением температуры, общей слабостью, головной болью, рвотой, поносом. В этих случаях антибиотик отменяется. Профилактически следует назначать витамины B_1, B_2, С.

Синтомицин при острой неосложненной гонорее мужчин и женщин назначают в количестве 10 г на курс (первые 2 дня по 3 г и в последующие 2 дня по 2 г), при других формах гонореи — 12—15 г. Разовые дозы по 0,5 г с равными интервалами и ночным перерывом 7—8 часов. Детям препарат назначают из расчета 0,02 г на 1 кг веса 4 раза в день, всего на курс 8—10 г. Побочные явления такие же, как и при лечении левомицетином.

Тетрациклин, биомицин и террамицин, обладающие широким спектром антибактериального действия, назначают при острой неосложненной гонорее мужчин и женщин, на курс 3—4 г. При острой осложненной гонорее у мужчин, восходящей гонорее у женщин, а также при хронической гонорее применяют 5—7 г. Принимают по 0,2 г 5 раз в сутки через равные промежутки с ночным перерывом 7—8 часов.

При лечении указанными антибиотиками могут изредка наблюдаться поражения слизистых оболочек и кожи (стоматиты, глосситы, вульвовагиниты и т. д.), вызванные дрожжеподобным грибком рода Candida. Обычно после прекращения лечения антибиотиками эти поражения проходят. В случае затяжного течения дрожжевых поражений рекомендуется (при стоматитах и глосситах) полоскание 5% раствором питьевой соды с последующим смазыванием языка 3—5% раствором серноокислой меди, смазывание

гениталий 5—10% раствором азотнокислого серебра, 2% раствором генцианвиолета или метилвиолета.

У мужчин с тяжелыми осложнениями и у женщин при восходящей гонорее рекомендуется комбинированное лечение антибиотиками, оказывающее более эффективное действие. Курсовые дозы и методика применения при комбинации антибиотиков такие же, как при раздельном их использовании.

При непереносимости антибиотиков назначают сульфаниламидные препараты, чаще норсульфазол или сульфадимезин, по 1 г 5 раз в день в течение 4 дней.

В настоящее время эти препараты стали менее эффективными при лечении гонореи, так как значительное количество гонококковых штаммов стало устойчивым к ним. Кроме того, при лечении сульфаниламидными препаратами наблюдаются побочные явления и имеется ряд противопоказаний к их применению.

Детям в зависимости от возраста и общего состояния норсульфазол назначают по 0,15—0,2 г в сутки на 1 кг веса, распределяя суточную дозу на 5 равных частей с ночным перерывом на 7 часов в течение 5 дней.

Иммунотерапия. С целью повышения реактивной способности организма в борьбе с инфекцией применяют убитую гонококковую вакцину, лакто- и аутогемотерапию. Наиболее эффективна гонококковая вакцина. Применяют ее главным образом при осложненной гонорее. Впрыскивание производят подкожно или внутримышечно, начиная с 200 000 000—250 000 000 микробных тел. После введения вакцины наблюдается общая реакция (недомогание, общая слабость, сопровождающаяся повышением температуры, головная боль), очаговая реакция (усиление выделений, болезненность в пораженных очагах) и местная реакция (болезненность на месте инъекции). Следующую инъекцию вакцины делают через 2—4 дня в зависимости от реакции, повышая каждый раз дозу вакцины в 1½ раза. Инъекции вакцины делают, пока наблюдается реакция на нее (обычно 3—6 раз).

Введение вакцины используется также и с диагностической целью. Реакция на введение гонококковой вакцины бывает выражена только у больных гонореей.

С целью лечения вводят также свежее кипяченое коровье молоко, а иногда, в случаях торпидной гонореи, делают инъекции молока вместе с гонококковой вакциной в одном шприце.

Менее активна по сравнению с вакциной и молоком аутогемотерапия (введение собственной крови больного). Показаниями к применению аутогемотерапии служат гонорейные осложнения, сопровождающиеся резкой болезненностью, высокой температурой и тяжелым общим состоянием. Аутогемотерапия оказывает выраженное обезболивающее действие. После стихания процесса переходят к более активной терапии гонококковой вакциной или молоком.

В результате лечения антибиотиками воспалительные явления обычно в течение 5—7 дней почти стихают, выделения становятся скудными, слизистыми, гонококков в них не находят. Через 7—10 дней приступают к установлению излеченности.

Если после 7—10 дней лечения пенициллином воспалительные явления, несмотря на исчезновение гонококков, держатся (выделения из уретры, нити в моче, эрозия на шейке матки и т. д.), то больного обследуют и в соответствии с топическим диагнозом приступают к местному лечению.

Местное лечение гонореи проводится в зависимости от топического диагноза. При поражении уретры проводят глубокие промывания уретры теп-

лым раствором марганцовокислого калия в концентрации от 1: 10 000 до 1: 6000.

К гонококковой инфекции иногда присоединяется инфекция другими микроорганизмами, на которых растворы марганцовокислого калия не действуют. В этих случаях рекомендуется 2—3 раза в неделю промывание уретры производить раствором оксицианистой ртути в разведении 1:6000. Промывание делают из кружки, подвешенной на высоту 1—$1^1/_2$ м выше уровня половых органов.

При воспалении задней уретры или шейки мочевого пузыря делают инстилляции в заднюю уретру раствором азотнокислого серебра (0,25—0,5%), альбаргина или 3% раствором протаргола.

При осложненной гонорее рекомендуется также физиотерапия, сводящаяся в основном к тепловым процедурам: компрессы, местные ванны, микроклизмы, диатермия и др.

Критерий излеченности. На 7—10-й день после приема антибиотиков, если нет выделений из мочеиспускательного канала или если имеется небольшое количество нитей в прозрачной моче, приступают к установлению излеченности. Исследованиями А. И. Дмитриева (1953) и Н. С. Ляховицкого (1953) установлено, что воспалительные явления в уретре могут держаться еще долго после исчезновения гонококков. Гонококков может не быть в отделяемом уретры или в нитях из мочи, но это еще не значит, что больной здоров. Гонококки могут сохраняться длительное время в осумкованных очагах инфекции. Кроме того, под влиянием лечения антибиотиками могут изменяться морфологические особенности гонококков, и их трудно тогда диагностировать. Поэтому прибегают к методам провокации. Цель этого метода—обострить процесс и вывести возбудителя из скрытых очагов. Применяют следующие методы провокации: химический (у мужчин—введение в уретру 0,5% раствора азотнокислого серебра, у женщин — смазывание уретры 1—2% раствором азотнокислого серебра, а цервикального канала 3—5% раствором азотнокислого серебра или раствором Люголя), механический (введение бужа в уретру и массаж), биологический (внутримышечное введение гонококковой вакцины в количестве 500 000 000 микробных клеток), пищевой (острая, соленая пища, пиво).

Наиболее эффективна комбинированная провокация.

Через 24 часа после провокации берут отделяемое для исследования на гонококков (при отсутствии отделяемого вылавливают нити из мочи). У женщин исследование на гонококков следует производить во время менструации, а провокацию делать через несколько дней после менструации.

При установлении излеченности следует шире прибегать к методу посевов. Одновременное применение бактериоскопического и культурального методов дает значительно более высокий процент выявления гонококков (не говоря уже о том, что при получении роста гонококков диагноз заболевания можно считать бесспорным). Реакция Борде—Жангу и внутрикожная проба с гонококковой вакциной при установлении излеченности гонорейного процесса не применяются. Надежным методом проверки отсутствия гонококков является наблюдение на протяжении 1—2 месяцев над мужчинами и на протяжении 3 месяцев над женщинами.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источником заболевания является больной гонореей, чаще всего хронической или латентной, так как больные острой гонореей обычно избегают половых сношений. Гонорея распространяется главным образом половым

путем. Как редкое исключение возможно заражение через предметы домашнего обихода (подмывание половых органов губкой, употреблявшейся больной гонореей, и т. п.), через инструменты, зараженные пальцы и т. д. Заболевание глаз может возникнуть при прохождении плода через родовые пути матери, больной гонореей. Социальные условия в капиталистических странах (безработица, проституция, уродливое воспитание молодежи, ограниченность бесплатной медицинской помощи), беспорядочная половая жизнь, алкоголизм и др. способствуют росту и распространению венерических заболеваний.

ПРОФИЛАКТИКА

Общественная профилактика в СССР приняла широкий размах только после Великой Октябрьской социалистической революции, когда были созданы благоприятные условия для успешной борьбы с венерическими заболеваниями: уничтожение безработицы, раскрепощение женщин и вовлечение их в общественную и политическую жизнь, ликвидация проституции, широкое развитие лечебно-профилактических учреждений, которые проводят огромную лечебную, профилактическую, санитарно-просветительную работу и мероприятия по выявлению и лечению источников заболевания. Все это привело к резкому снижению количества венерических заболеваний вообще и гонореи в частности.

В борьбе с гонореей принимают участие и акушерско-гинекологические учреждения. Они выявляют больных гонореей, направляют их для лечения в венерологические учреждения, привлекают лиц, являющихся источником их заражения, и контактировавших на обследование. Важное место в профилактической работе занимает санитарное просвещение, а также периодический осмотр персонала детских учреждений, осмотр детей перед приемом их в детские учреждения и т. д.

Как меру общественной профилактики следует рассматривать и ст. 115 Уголовного кодекса РСФСР, карающую за заражение венерической болезнью.

Личная профилактика. Следует избегать половых сношений в нетрезвом виде. Презерватив предохраняет от заражения гонореей как мужчин, так и женщин. После подозрительных половых сношений можно ввести в уретру с помощью пипетки 10 капель 0,5—1% раствора азотнокислого серебра или 10% раствора протаргола. Хорошо действуют обильные глубокие промывания уретры раствором марганцовокислого калия 1:6000. Женщинам рекомендуется после сношения обмыть половые органы водой с мылом и проспринцеваться раствором марганцовокислого калия 1:6000.

Для предупреждения бленнореи всем новорожденным в обязательном порядке вводится в конъюнктивальный мешок по 1 капле 2% азотнокислого серебра (метод Креде).

ГЕОГРАФИЧЕСКОЕ РАСПРОСТРАНЕНИЕ

Гонорея распространена во всех странах мира. По ориентировочному подсчету Всемирной Организации Здравоохранения во всем мире регистрируется ежегодно до 65 млн. больных гонореей. Однако эти цифры не отражают истинной заболеваемости ввиду плохого учета, лечения большого числа больных у частнопрактикующих врачей, клиентура которых почти не попадает в национальные отчеты.

В США еще в 1958 г. гонорея занимала второе место после кори среди инфекционных заболеваний. За последние годы кривая заболеваемости гоно-

реей непрерывно растет. Истинные данные, по мнению Комитета экспертов по венерическим заболеваниям ВОЗ, превышают отчетные данные Госдепартамента от 5—10 до 100 раз. Ежегодно в США заболевает гонореей более 2 млн. человек (Willcox, 1960; Brown, 1960).

В Англии в 1961 г. отмечен рост заболеваемости гонореей на 94%; число больных составляет 70,3 на 100 000 населения (Британская кооперативно-клиническая группа). Швеция и Дания отнесены специалистами ВОЗ к европейским странам с максимальной заболеваемостью гонореей (цит. по Н. М. Туранову и К. Г. Ярышевой). В Швеции в 1959—1961 гг. было соответственно 206,9 и 284,1 заболевших гонореей, а в Дании 180,2 и 200,3 на 100 000 населения.

В СССР уже к 1956 г. заболеваемость гонореей резко снизилась и с тех пор в результате мероприятий, которые проводятся по борьбе с гонореей, заболеваемость с каждым годом продолжает уменьшаться, в то время как в капиталистических странах она или остается на высоком уровне, или возрастает в большинстве из них.

ЛИТЕРАТУРА

Борю С. И. и Шеришорина С. В. Вестн. микробиол. и эпидемиол., 1925, т. 4, вып. 3, стр. 47.

Гаджиев Р. Г. Вестн. венерол. и дермат., 1953, № 5, стр. 32.

Дембская В. Е. В кн.: Многотомное руководство по дермато-венерологии. М., 1959, т. 1, стр. 572.

Дмитриев А. И. Закономерности развития реактивности кожи при гонорее. Дисс. докт. М., 1939.

Дмитриев А. И. В кн.: Вопросы дерматологии и венерологии. М., 1953, т. 10, стр. 312.

Дмитриев А. И. и Демидова М. В. Сов. вестн. венерол. и дерматол., 1935, № 6, стр. 588.

Дмитриев А. И. и Демидова М. В. Сов. вестн. венерол. и дерматол., 1935, № 4, стр. 381.

Заиграев М. А. и Линде Е. И. Венерол. и дермат., 1926, № 3, стр. 415.

Каган Г. Я. и Песина З. А. Труды 5-го Всесоюзного съезда дермато-венерологов, Л., 1961, стр. 479.

Карышева К. А. В кн.: Многотомное руководство по дермато-венерологии. М., 1959, т. 1, стр. 591.

Кашкин П. Н. Урология, 1939, № 1, стр. 69.

Коробкова Е. Вестн. микробиол. и эпидемиол., 1925, т. 4, вып. 2, стр. 72.

Ливкина Е. Г. Исследование устойчивости гонококка к сульфаниламидам и антибиотикам. Дисс. докт. М., 1953.

Ливкина Е. Г. и Горбунова К. П. Вест. дерматол. и венерол., 1960, № 1, стр. 67

Лисовская С. Н. Венерол. и дерматол., 1928, № 11, стр. 1403.

Ляховицкий Н. С. В кн.: Вопросы дерматологии и венерологии. М., 1953, т. 10, стр. 318.

Матусис И. И., Ремизова Е. Н., Песина З. А. Научные записки Горьковского ин-та дерматологии и венерологии и кафедры кожно-венерических болезней. Горький, 1955, вып. 16, стр. 238.

Овчинников Н. М. Сборник трудов по дермато-венерологии. М., 1939, т. 4, стр. 179, 188.

Овчинников Н. М. Гонококк и лабораторная диагностика гонореи. М., 1952.

Овчинников Н. М. В кн.: Вопросы дерматологии и венерологии. М., 1953, т. 10, стр. 343.

Овчинников Н. М. Серологические исследования при сифилисе и гонорее. М., 1958.

Овчинников Н. М. Вестн. дермат. и венерол., 1964, № 9, стр. 53.

Овчинников Н. М. и Бронштейн В. Г. Урология, 1935, т. 12, № 1, стр. 56.

Овчинников Н. М. и Лурье С. С. Вестн. дермат. и венерол., 1958, № 5, стр. 47.

Овчинников Н. М., Лурье С. С. и Беднова В. Н. Лабор. дело, 1961, № 12, стр. 30.

Овчинников Н. М. и Семеняко Е. М. Венерол. и дермат., 1928, № 11, стр. 1409.

Овчинников Н. М. и Шишов И. Ф. Венерол. и дермат., 1926, № 6, стр. 940.

Порудоминский И. М. Гонорея. М., 1952.

Порудоминский И. М. и Ляховицкий Н. С. В кн.: Актуальные вопросы дермато-венерологии. М., 1953, стр. 343.
Порудоминский И. М. В кн.: Многотомное руководство по дермато-венерологии. М., 1959, т. 1, стр. 489.
Сяно В. И. Клинические и экспериментальные наблюдения над сульфамидной терапией при гонорейной инфекции. Дисс. канд. М., 1946.
Тимофеев П. Ф. Венерол. и дермат., 1925, № 6, стр. 71.
Тимохина М. Я. Вестн. венерол. и дерматол., 1938, № 3, стр. 72.
Туранов Н. М. и Ярышева К. Г. Вестн. дермат. и венерол., 1964, № 6, стр 75.
Фейгель И. И. Диагностика женской гонореи реакцией на гонококковый антиген. М.—Л., 1941.
Финкельштейн Ю. А. Серодиагностика сифилиса, венерических и кожных болезней и их иммунотерапия. М.—Л., 1931.
Финкельштейн Ю. А. и Тимохина М. Я. Моск. мед. ж., 1925, № 1, стр. 3.
Финкельштейн Ю. А. и Тимохина М. Я. Венерол. и дермат., 1926, № 6, стр. 959.
Boor A. K. a. Miller C. P. J. Exp. Med., 1934, v. 59, p. 63,
Brown W. J. Brit. J. vener. Dis., 1960, v. 36, p. 49.
Bumm E. Dtsch. med. Wschr., 1885, Jg. 11, N. 53, S. 910.
Cohn A., Preizer L. R. J. Infect. Dis., 1938, v. 63, p. 77.
Curtis F. R., Wilkinson A. E. Brit. j. Vener. Dis., 1958, v. 34, p. 70.
Deacon W., Peacock W. L. a oth. Publ. Hlth. Rep., 1960, v. 75, p. 125.
Deacon W. Bull. World Health Org., 1961, v. 24, p. 349.
Gonococcus. Procedures for isolation and identification. Public Health Service Publication N 499. Washington, 1960.
Guthe T. Venereal diseases and treponematoses: nature, extent and significance. WHO (VDT), 1962, N 300, 19/X.
Moustardier G., Brisou J., Perrey M. Ann. dermat. et syph., 1954, v. 81, p. 521; Ann. Inst. Pasteur, 1953, v. 83, N 4, p. 515; v. 85, p. 520.
Reyn A., Bentzon M. W. Bull. World Health Org., 1961, v 24, p. 333.
Reyn A., Korner B., Bentzon M. W. Brit J. Ven. Dis, 1960, v. 36, p. 243.
Stuart R. Publ. Hlth Rep., 1959, v. 74, p. 431.
Stuart R. D., Toshach S. R., Patsula T. M. Canad. Pub. Hlth., 1954, v. 45, p. 73.
Torrey j C., Buckell G. T. Immunol., 1922, v. 7, p. 305,
Willcox R. Bull. Hyg., 1960, v. 35, p. 725.
Wilkinson A. Brit J. Ven. Dis., 1962, v. 38, p. 145.

ГЛАВА XXVII

МЯГКИЙ ШАНКР

Н. М. Овчинников

Мягкий шанкр (ulcus molle); синонимы: шанкроид (chancroid англ.), weicher Schanker (нем.), chancre mou (франц.), венерическая язва (ulcus venereum). Это венерическое заболевание, характеризующееся язвой, расположенной чаще на половых органах. Несмотря на древность заболевания, только в 1852 г. Bassero на основании клинических наблюдений выделил мягкий шанкр в самостоятельную болезнь. До этого считали, что сифилис и мягкий шанкр вызываются одним и тем же «сифилитическим вирусом».

Этиология. Возбудителя мягкого шанкра (Streptobacillus ulceris mollis) описал в 1885 г. итальянский ученый Ferrari, не доказав его этиологического значения. В 1887 г. русский врач О. В. Петерсен путем перевивки содержимого язвы получил возбудителя в чистом виде и тем доказал его этиологическое значение. Позднее Ducrey (1899), Krefting (1892), Unna описали различные по морфологии палочки, в дальнейшем оказывавшиеся идентичными. Палочка мягкого шанкра относится по Bergey к трибу XI Hemophiliae, роду Hemophilus, видовое название Hemophilus Ducreyi (Bergey), синонимы: Streptobacillus ulceris mollis, Streptobacillus Ducrey — Unnae.

Возбудитель мягкого шанкра — это короткая полиморфная неспороносная неподвижная палочка величиной от 0,5 до 2 μ, грамнегативная. В гное палочка мягкого шанкра имеет форму коккобациллы, восьмерки, челнока, часто лежит характерными цепочками, почему ее расположение и сравнивают с «железнодорожными путями», «стайкой рыб». Культуру мягкого шанкра впервые получили в 1897 г. С. С. Истманов и А. И. Акопянц на агаровой среде с экстрактом из кожи человека. Лучше растет на мясо-пептонном агаре с добавлением $^1/_3$ дефибринированной бараньей крови. На плотных средах с кровью через 24 часа вырастают мелкие серовато-белые блестящие колонии (0,5 —1 мм), напоминающие колонии стрептококка, с небольшой зоной гемолиза на 3—4-й день, бульон большей частью остается прозрачным. Палочка мягкого шанкра — факультативный анаэроб, токсина не образует, гемофильна, расщепляет декстрозу с образованием кислоты; индола, сероводорода не образует, метиленовую синь не восстанавливает, на желатине не растет.

Стойкость возбудителя в культуре к различным химическим веществам невелика.

Для морских свинок и кроликов палочка мягкого шанкра малопатогенна, получающиеся при заражении язвы носят неспецифический характер и существенно отличаются от таковых у человека. Обезьян удается заразить мягким шанкром (Turenne). Welz от одной из обезьян привил себе мягкий шанкр с положительным результатом.

Иммунитет. Мягкий шанкр иммунитета у людей не вызывает. Для диагностических целей применяют внутрикожную пробу с мягкошанкерной пусвакциной (гной из бубона больного, разведенный физиологическим раствором и инактивированный нагреванием) или вакциной, приготовленной из культуры стрептобацилл, выросших на плотных средах (М. Б. Сегаль, Я. Ф. Зильберг). У больных мягким шанкром, начиная со 2-й недели заболевания, развивается повышенная чувствительность к внутрикожному введению мягкошанкерной вакцины. Реактивность сохраняется в течение многих лет. Через 3—6 часов после внутрикожного введения 0,1 мл вакцины у больных мягким шанкром и у болевших им ранее появляется реакция в виде папулы с гиперемией вокруг, достигая наибольшей интенсивности через 48 часов. Реакция держится 10—15 дней. У здоровых людей отмечается только небольшая гиперемия, исчезающая в течение суток. Суспензия культуры с кровяного агара дает специфическую агглютинацию с антисывороткой.

Течение болезни, осложнения. Инкубационный период заболевания 3—5 дней. Уже через 12—18 часов на месте внедрения палочки мягкого шанкра образуется ярко-красное пятно, в течение 2—5 дней постепенно превращающееся в воспалительный узелок, на верхушке которого образуется везикула, переходящая в пустулу, сидящую на отечном гиперемированном основании. Стенки пустулы истончаются, гнойник вскрывается и образуется язва. Язва чаще неправильной округлой формы, мягкая на ощупь, края ее подрыты, зазубрены, с ярко-красным воспалительным венчиком, дно неровное, покрытое желтовато-сальным налетом; язва кровоточит и болезненна при малейшем прикосновении. Язва величиной с чечевицу постепенно (в течение около 3 недель) увеличивается в размерах до 10—15-копеечной монеты. Затем рост ее приостанавливается, язва очищается от распада, появляются грануляции и она заживает в неосложненных случаях в течение 1—2 месяцев, оставляя после себя рубец. Язвы обычно множественные. Располагаются у мужчин чаще на внутренней поверхности крайней плоти, на заголовочной борозде и на уздечке, у женщин —на больших и малых половых губах. Язвы могут быть также на влагалищной стенке и шейке матки. Изредка наблюдается внеполовой мягкий шанкр, например у медицинского персонала на пальцах рук при заражении от больных. Кроме того, бывают так называемые вторичные внеполовые язвы, образующиеся вследствие затекания гноя с язв на близлежащие к половым органам ткани — аутоинокуляция.

Из атипических форм мягкого шанкра следует отметить гангренозный, фагеденический, серпигинозный и др. Встречается также смешанный шанкр— одновременная инфекция палочкой мягкого шанкра и бледной трепонемой.

Величина лимфатических регионарных узлов при мягком шанкре или не меняется, или они увеличиваются на 3-й неделе заболевания, болезненны, спаяны между собой и с окружающими тканями.

Наиболее частым осложнением (около 40%) при мягком шанкре является воспаление лимфатических узлов — бубоны. Воспаление происходит вследствие попадания возбудителя в лимфатические узлы. Возникновению бубонов способствует нерациональное лечение, например крепкими при-

жигающими растворами (ляписом, карболовой кислотой), усиленная ходьба и т. д. Лимфаденит наблюдается преимущественно в паховой области, что объясняется локализацией шанкра на половых органах, и встречается чаще с одной стороны. Лимфатический узел в течение нескольких дней увеличивается до размеров куриного яйца и больше, становится болезненным. В процесс вовлекаются и окружающие ткани, развивается периаденит. Боли усиливаются, поверхность кожи над узлом покрасневшая. Одновременно повышается температура тела больного, появляется чувство разбитости и слабость. Ходьба затруднена. Процесс может прогрессировать, в узле появляется размягчение, флюктуация, кожа над этим местом истончается, прорывается и из образовавшегося отверстия вытекает гной. Образуется различной глубины полость. В дальнейшем омертвевшие ткани выделяются, образуются грануляции и полость заживает рубцом. При своевременно принятых лечебных мерах бубон может рассосаться без образования абсцесса.

Фимоз и парафимоз также являются нередкими осложнениями при мягком шанкре.

Исход заболевания — излечение. Прогноз, как правило, благоприятный.

Патологически при мягком шанкре наблюдается разрушение кожного покрова до глубоких слоев corii, имеется обильная воспалительная инфильтрация в окружающей ткани. Инфильтрат состоит преимущественно из моно- и полинуклеаров, плазматических клеток и фибробластов. Возбудитель меньше поражает роговой слой и больше — глубокие слои, проникая в дерму, отчего язва бывает глубокой.

Диагноз. Для лабораторного диагноза обычно достаточно одного бактериоскопического исследования мазков из содержимого язвы.

Материал для исследования берут из подрытых краев язвы платиновой лопаточкой, предварительно очистив поверхность язвы ватным тампоном, смоченным в стерильном растворе поваренной соли. Надо стараться захватить обрывки тканей, так как в них палочка имеет наиболее характерное расположение. Полученный материал наносят на предметное стекло и делают мазок. Высушивают на воздухе и фиксируют над пламенем. Мазок окрашивают раствором метиленовой сини, фуксином Циля, разведенным дистиллированной водой 1 : 10, или по Граму.

К культуральному методу диагностики мягкого шанкра прибегают редко ввиду сложности пользования этим методом в практических условиях и ненадежности результатов.

Клинический диагноз ставится на основании анамнестических данных, клинических симптомов и подтверждения микроскопическим исследованием гноя на наличие возбудителя. При ненахождении палочки мягкого шанкра и в сомнительных случаях можно прибегать в аутоинокуляции гноя (Я. Ф. Зильберг) больного, взятого из-под краев язвы и нанесенного в скарифицированную поверхность кожи, предварительно дезинфицированную спиртом. При мягком шанкре через 2—3 дня развивается пустула, в гное из которой находят палочки мягкого шанкра.

После 8-го дня заболевания с диагностической целью можно применять пробу с внутрикожным введением 0,1 мл мягкошанкерной вакцины. Проба бывает положительна в 91,5 — 98% случаев мягкого шанкра.

Дифференциальный диагноз проводится главным образом от твердого шанкра, вульвита, herpes simplex. Язву мягкого шанкра следует отличать прежде всего от твердого шанкра. Каждый из них имеет свои особенности.

Herpes simplex отличается от мягкого шанкра тем, что пузырьки расположены группами на воспаленном основании. Вскрывшиеся пузырьки образуют поверхностные эрозии почти без отделяемого, быстро заживают, не сопровождаются бубонами. При вульвитах и баланитах эрозии сливные,

Мягкий шанкр	Твердый шанкр
Инкубация 1—2 дня	3 недели
Язвы чаще множественные	Чаще единичная эрозия
Края язвы изъедены, подрыты	Края ровные, неподрытые, без остро-воспалительного ободка
Дно подрытое, покрытое гнойным отделяемым	Дно гладкое
Консистенция дна мягкая	Индурация
Язва болезненна	Отсутствие резких болевых ощущений
Острый аденит	Увеличение и плотность региональных лимфатических узлов
Присутствие в гное палочки мягкого шанкра	*Присутствие в содержимом язвы бледной* трепонемы

поверхностные, края эрозии изъедены, не подрыты, дно ровное, язва быстро излечивается.

Лечение. Основным методом лечения было применение дезинфицирующих и прижигающих средств (йодоформ, ксероформ, карболовая кислота и др.), местных горячих ванночек, а при осложнениях применяли стрептобациллярную вакцину, молоко, аутокровь и др. При флюктуирующих бубонах показано хирургическое лечение.

Наиболее эффективным современным методом является лечение сульфаниламидными препаратами, а также антибиотиками — пенициллином, тетрациклином, террамицином, стрептомицином и др. Белый стрептоцид применяют по 0,5 г 6 раз в сутки в течение 10—12 дней (курсовая доза до 30 г). Местно одновременно в течение первых дней делают горячие ванночки с последующей присыпкой язв порошком стрептоцида. Необходимо соблюдение правил гигиены.

Сульфидин и сульфатиазол назначают до 5 г в 1-й день, 4 г на 2-й и 3 г на 3-й день лечения.

Пенициллин применяется в виде внутримышечных инъекций по 50 000 ЕД *через каждые 3 часа, на курс 1 000 000—5 000 000 ЕД. Дюрантные* препараты пенициллина применяются по обычной для каждого из этих препаратов схеме с небольшим увеличением общей дозы препарата. При лечении антибиотиками следует помнить о возможности одновременного заражения мягким шанкром и сифилисом и о маскировке последнего в результате лечения мягкого шанкра. Поэтому больные мягким шанкром должны находиться в течение 6 месяцев на клинико-серологическом контроле.

При фимозах после горячих ванночек со слабым раствором марганцовокислого калия и промываний рекомендуют вводить в препуциальный мешок сульфидиновую или стрептоцидную 5—10% эмульсию (В. А. Рахманов).

При показаниях — постельный режим.

Эпидемиология. *Мягким шанкром заражаются половым путем.* Источником заражения являются больные мягким шанкром. Это типичное венерическое заболевание со всеми особенностями эпидемиологии, свойственными этим болезням.

Если в дореволюционной России распространение мягкого шанкра было весьма значительным и удельный вес заболеваемости мягким шанкром составлял 25—35% всех венерических заболеваний (Я. Ф. Зильберг), то в СССР с 1951 г. мягкий шанкр не регистрируется совсем или встречается в виде единичных случаев. В то же время в Италии в 1951 г. было зареги-

стрировано 1787 больных мягким шанкром, в Нью-Йорке в 1954 г. —159, а в 1955 г. — 2863 больных, т. е. в ряде стран в это время еще имелось значительное число больных мягким шанкром.

Профилактика. Обмывание половых органов теплой водой с мылом и прием в течение первых 3 часов после контакта 0,6 и 0,3 г белого стрептоцида с интервалом в 30 минут является хорошим средством личной профилактики. Основной причиной заражения мягким шанкром являются случайные половые связи. Меры общественной профилактики — общие для всех венерических болезней (см. Сифилис).

ЛИТЕРАТУРА

Зильберг Я. Ф. Мягкий шанкр. М., 1948.
Петерсен О. В. В кн.: О. В. Петерсен. Сборник работ по кожным болезням, сифилису. СПб., 1900, стр. 212.
Рахманов В. А. В кн.: Многотомное руководство по дермато-венерологии. М., 1959, т. 1, кн. 1, стр. 456.
Сегаль М. Б. и Зильберг Я. Ф. Сов. вестн. венерол. и дермат., 1934, № 10, стр. 881.
Сегаль М. Б. и Лурье С. С. Вестн. венерол. и дерматол., 1937, № 4, стр. 414.
Синани М. Ф. и Шапиро К. Э. Труды Одесского дермато-венерологического ин-та им. Е. С. Главче. Одесса, 1927, стр. 485.
Asin J. Am. J. Syph., 1952, v. 36, p. 483.
Ferrari P. Mitteil. Akad. Gioenia. am 26 Juli, 1885.
Frei W. В кн. Handbuch der Haut-und Geschlechtskrankheiten. Hrsg. von J. Jadanssohn. Berlin, 1927, Bd. 21, S. 18.
Kreftіng R. Ann. dermat. et de syph., 1892, p. 564; 1893, p. 836.

ГЛАВА XXVIII

ГРАНУЛЕМА ВЕНЕРИЧЕСКАЯ

А. А. Студницин

Гранулема венерическая (Granuloma venereum).

Veneric granuloma (англ.), Granulome venerique (франц.), Venerische Granulom (нем.). Хроническое инфекционное заболевание кожи половых органов.

Синонимы: язвенная гранулема половых органов, пятая венерическая болезнь.

Этиология. Возбудитель — Donovania inguinale, открытый Donovan в 1905 г., представляет собой полиморфную бактерию — кокк или короткую палочку величиной 1—2 μ, окруженную капсулой; в материале, взятом у больного, ее обнаруживают внутри макрофага; грамотрицательная, окрашивается по Романовскому—Гимзе, карболтионином. Культура может быть получена при заражении куриных эмбрионов, на асцит-агаре, желатину не разжижает.

Возбудитель можно обнаружить в ткани, взятой из-под края язвы или в срезах.

Возбудитель малопатогенен для экспериментальных животных.

Клиника. Инкубационный период продолжается от нескольких дней до 3 месяцев. Первичное поражение возникает на половых органах в виде пузырька, гнойничка или папулы. В дальнейшем развиваются язвы с неподрытыми краями, распространяющиеся по периферии на мошонку, промежность, паховые области. На дне язв появляются сосочковые разрастания, легко кровоточащие. В центре язв может наступать эпителизация и рубцевание. Лимфатические узлы не поражаются. Общее состояние не нарушается. Течение длительное, на протяжении нескольких лет (иногда возможен смертельный исход вследствие генерализации процесса с поражением печени, брюшины, легких, костной системы и присоединения сепсиса).

В ряде случаев может наступить самоизлечение, однако остаются стриктуры уретры, вагины, слоновость половых органов.

Реакция Вассермана отрицательная. Гранулема не вызывает иммунитета, возможна реинфекция.

При установлении диагноза необходимо иметь в виду туберкулез, сифилис, четвертую венерическую болезнь.

Патологически определяется акантоз с атипическим разрастанием эпителия; в дерме — грануляционная ткань, скопления лейкоци-

тов, лимфоцитов, плазматических клеток, макрофагов; в последних обнаруживаются тельца Донована.

Лечение. Применяются препараты сурьмы, сульфаниламиды, антибиотики: стрептомицин, ауреомицин; стрептомицин вводится в виде инъекций по 4 г в день в течение 5 дней; ауреомицин применяется внутрь в дозе 4 г в день в течение 5 дней или по 2 г в течение 10 дней, до общей дозы 70 г в случаях, резистентных к терапии (Degos).

Эпидемиология. Болезнь наблюдается только у людей. Заражение происходит при половом контакте, иногда одновременно с другими венерическими болезнями, реже—в бытовых условиях; через предметы не передается.

Венерическая гранулема встречается в тропических и субтропических странах Азии (Индия, Индонезия, Китай), Африки, Северной Австралии, Южной Америки.

Профилактика. Проведение профилактических мероприятий, осуществляемых при других венерических болезнях.

ЛИТЕРАТУРА

Degos R. Dermatologie. T. 1–2. Paris. 1953.

ГЛАВА XXIX

ОСТРАЯ ЯЗВА ВУЛЬВЫ

С. А. Артемьев

Острая язва вульвы Липшютца (Lipschütz, 1904) — Чапина (1907) (ulcus vulvae acutum). Невенерическое заболевание, наблюдается редко, преимущественно у девочек старшего возраста, девушек и молодых женщин (Д. С. Чапин).

Этиология и патогенез. Возбудитель болезни — грамположительная палочка B. crassus, морфологически весьма сходная с влагалищной палочкой B. Döderleina, складывается в короткие цепочки, является аэробом и хорошо растет на сывороточно-сахарном агаре (К. А. Карышева). В соскобе с язв постоянно находят в большом количестве B. crassus, которых отождествляют с влагалищной палочкой. Причины, вследствие которых эта палочка, будучи сапрофитом слизистой оболочки влагалища здоровых женщин, становится патогенной, еще недостаточно ясны (К. А. Карышева). В основе заболевания, вероятно, играет роль аллергически измененная реактивность организма.

Клиника. Заболевание начинается внезапно, иногда сопровождается сильным ознобом, повышением температуры и характеризуется появлением на слизистых оболочках вульвы и окружающих областях более или менее глубоких, покрытых гноем, весьма болезненных язв, быстро заживающих с образованием рубца. Lipschütz (цит. по Ф. К. Калломону) различает три клинические формы заболевания: гангренозную, венерическую и милиарную. При гангренозной форме на внутренней стороне малых половых губ появляется омертвение тканей серовато-желтого цвета. После отторжения некротизированных участков ткани образуется желтый, волокнистоподобный налет. Заживление дефекта происходит быстро благодаря образующимся грануляциям.

«Венерическая» форма характеризуется появлением язв с ограниченными, твердыми, зубчатыми, подрытыми краями; дно язв имеет белесоватый налет, они круглой или овальной формы, очень болезненны и медленно заживают. Лимфатические паховые узлы не поражаются (Д. С. Чапин).

Милиарная форма характеризуется образованием на воспаленной коже и слизистой оболочке половых губ мелких, размером до булавочной головки, гнойничков, которые часто распространяются на большие половые губы, клитор, влагалище и промежность.

Течение. Гангренозная форма сопровождается ознобом, высокой температурой и литическим падением ее. Остальные формы протекают без общих явлений. Заживление язв заканчивается образованием гладкого, нежного, резко ограниченного рубца. После длительной ремиссии могут наблюдаться рецидивы.

Диагноз. Острая язва вульвы диагностируется на основании острого течения, резкой болезненности и обнаружения в отделяемом язв возбудителей болезни. Дифференцировать следует от мягкого шанкра, дифтеритических язв, твердого шанкра и афтозных поражений.

Прогноз. Благоприятный.

Лечение. Обмывание пораженных участков 3% раствором борной кислоты, раствором марганцовокислого калия (1:10 000). Присыпка пораженных участков дерматолом, ксероформом. Внутрь — антигистаминные средства (димедрол, дипразин и др.). Преднизолон по 20—25 мг в сутки. С улучшением общего состояния дозы постепенно снижают. Инъекции витаминов B_6 и B_{12}. Аутогемотерапия.

ЛИТЕРАТУРА

Жданов В. М. Заразные болезни человека. Медгиз, 1955.

Калломон Ф. К. Невенерические заболевания половых органов. Днепропетровск, 1927.

Карышева К. А. Гонорея и некоторые негонорройные заболевания мочеполовых органов у детей. М., 1954.

Чапин Д. С. Русск. ж. кожных и венерич. бол., 1908, т. 15, № 4, стр. 211.

ГЛАВА XXX

БАЛАНОПОСТИТ

С. А. Артемьев

Баланопостит (Balanopostitis) — воспаление головки полового члена и внутреннего листка крайней плоти. Может быть вызвано различными факторами (микробными, дрожжевыми, трихомонадными, химическими, травматическими и др.). Большинство микробов малопатогенны. Для развития заболевания необходимы соответствующие условия: длинная, узкая крайняя плоть, мастурбация, несоблюдение гигиенических правил и т. п. Очень часто баланопоститы сопутствуют гонорее, твердому или мягкому шанкру либо возникают при некоторых негонококковых уретритах (трихомонадный, вирусный). Различают несколько разновидностей баланопостита.

Баланопостит простой (Balanopostitis simplex). Специфического возбудителя нет, заболевание может быть вызвано разными микробами (стафилококк, стрептококк, кишечная палочка, вульгарный протей, ложная дифтерийная палочка и т. п.). Часто при этой разновидности обнаруживают псевдодифтерийную палочку.

Баланопостит дрожжевой (Balanostitis blastomycetica). Вызывается дрожжеподобными грибками рода Candida albicans. При этой разновидности заболевания на внутреннем листке крайней плоти и головки полового члена появляются белые, крошковатые, легко снимаемые налеты, в которых обнаруживается мицелий дрожжеподобных грибков.

Баланопостит трихомонадный (Balanopostitis trychomonadica). В соскобе с эрозий или язв крайней плоти обнаруживают возбудителя болезни, представляющего собой одноклеточный простейший организм из семейства трихомонад класса жгутиковых (Trych. vaginalis — влагалищная, урогенитальная трихомонада).

Баланопостит гангренозный. Предполагаемый возбудитель — Necrobacillus fusiformis; заболевание начинается с появления эрозий и язв. Развивается фимоз и регионарный полиаденит, нередко наступает гангрена головки полового члена и крайней плоти.

Эрозивная, пустулезно-язвенная и молниеносно-гангренозная формы баланопоститов встречаются редко и возбудитель их точно не изучен.

Симптомы и течение. Кожа головки полового члена и внутреннего листка крайней плоти отечны, гиперемированы, местами эрозированы, из препуциального мешка выделяется гной. При наличии узкого и длинного препуциального мешка может возникнуть воспалительный фимоз или парафимоз. Инфекция в этих случаях, попадая в лимфатические

сосуды, вызывает лимфангоит, а в дальнейшем воспаление паховых лимфатических узлов (лимфаденит). В редких случаях парафимоз приводит к некрозу крайней плоти, сопровождаясь иногда повышением температуры и нарушением общего состояния. Некротизированные участки тканей крайней плоти, отторгаясь, перфорируют ее.

Диагноз. Баланопостит диагностируется на основании лабораторных данных (бактерии, грибки, трихомонады и т. п.) и указанных выше симптомов. Для исключения сопутствующего уретрита при фимозе препуциальный мешок промывают каким-либо раствором (например, раствором оксицианистой ртути 1:6000), после чего больному предлагают помочиться; при прозрачной моче уретрит исключается. При наличии эрозий, язв на головке и крайней плоти необходимо исключить твердый шанкр.

Лечение. Препуциальный мешок промывают теплой водой, после чего головку полового члена, а также пораженную поверхность внутреннего листка препуциального мешка покрывают полоской марли, смоченной в 0,5% растворе ляписа или 2% растворе уксуснокислого алюминия, затем надвигают крайнюю плоть на головку полового члена; процедуры делают 4—5 дней. При воспалительном фимозе показано промывание крайней плоти раствором оксицианистой ртути (1:6000) 2—3 раза в день. При отеке и гиперемии крайней плоти — горячие водяные ванночки для полового члена 2—3 раза в день.

При наличии парафимоза после соответствующей обработки делают обмывание дезинфицирующим раствором (риванол, оксицианистая ртуть 1:6000), производят вправление ущемившейся головки полового члена. При тяжело протекающих баланопоститах с некрозом тканей и нарушением общего состояния, кроме местного лечения, показаны сульфаниламиды, антибиотики.

Профилактика. Ежедневный уход за половыми органами (обмывание теплой водой крайней плоти и головки полового члена).

ЛИТЕРАТУРА

Фронштейн Р. М. Урология. М., 1949.
Хольцов Б. Н. Частная урология. Л., 1927.

ГЛАВА XXXI

ОСТРОЕ ВОСПАЛЕНИЕ ВУЛЬВЫ

С. А. Артемьве

Острое воспаление вульвы (vilvitis acuta). Воспаление наружных половых органов женщины (больших, малых половых губ, клитора, преддверия влагалища, малых и больших вестибулярных желез и их выходных протоков, открывающихся в преддверие влагалища).

Этиология. Основную роль в возникновении вульвитов играют патогенные микроорганизмы (стрептококки, стафилококки, грамотрицательные и грамположительные бактерии, диплококки, дифтероиды, гонококки, туберкулезные микобактерии, дифтерийные палочки, грибки, трихомонады, бледные спирохеты и др.). Важное значение в появлении вульвитов имеют предрасполагающие моменты: грубый половой акт, онанизм, глистная инвазия, раздражение вульвы стекающим гнойным отделяемым при заболевании уретры, бартолиновых желез, влагалища, шейки матки и придатков, раздражение мочой при нарушении обмена веществ (оксалурия, уратурия, фосфатурия). При диабете вульвиты возникают особенно часто, так как моча, содержащая сахар, служит хорошей питательной средой для бактерий.

Острый вульвит иногда развивается у женщин, не соблюдавших правил гигиены половых органов. По клиническому течению можно выделить несколько форм вульвитов.

Простой вульвит (vulvitis simplex). Заболевание может быть вызвано разнообразными микробами, среди которых важную роль играют малопатогенные микробы, обусловливающие появление заболевания при особо благоприятных условиях, главным образом у девочек (стафилококки, стрептококки, грамположительные и грамотрицательные диплококки и др.). *В большинстве случаев обнаруживают смешанную кокковую и диплококковую флору.*

Дрожжевой вульвит (молочница). Возбудителем являются дрожжеподобные грибки рода Candida. Вульвит, как правило, сопровождает вагинит и *является вторичным. В беловатых, легко снимаемых со слизистой оболочки* налетах обнаруживается мицелий дрожжеподобного грибка (Candida albicans).

Гангренозный вульвит. Вызывается палочкой Necrobacillus fisiformis *или микробным симбиозом Vencan.* Вторичные вульвиты — сопровождающие гонорею, твердый или мягкий шанкр.

Встречаются вульвиты, вызванные синегнойной палочкой, стафилококками и другими микробами

Острые вульвиты. Возникают как осложнение при общих инфекционных заболеваниях (дифтерия, корь, скарлатина, пневмония и т. п.).

Первичные гонорейные вульвиты. Наблюдаются у маленьких девочек. Гонококки попадают на наружные половые органы путем заноса загрязненными губками, полотенцами, ночными горшками и другими предметами ухода.

Симптомы и течение. Покраснение кожи и слизистых оболочек, зуд и боли наружных половых органов. В начале заболевания боли сильные, носят жгучий характер, затем, постепенно стихая, сменяются сильным зудом. Гнойные, липкие продукты воспаления скапливаются на поверхности наружных половых органов и имеют иногда зеленоватый оттенок. При дрожжеподобных вульвитах видны белые крошковатые, легко снимаемые налеты, по удалении которых обнажается кровоточащая слизистая оболочка.

Диагноз. Острый вульвит диагностируется легко: труднее установить этиологию вульвита, когда он возникает как осложнение при общих инфекционных заболеваниях.

Лечение. При острых вульвитах — этиологическая и патогенетическая терапия. *При гонорейных вульвитах — пенициллинотерапия* по 50 000—100 000 ЕД в зависимости от возраста с интервалами 3—4 часа, курсовая доза 800 000—1 000 000 ЕД. Местно при острых вульвитах делают теплые сидячие ванночки из отвара ромашки или раствора марганцовокислого калия (1:10 000 2 раза в день по 10—15 минут). После ванночки наружные половые органы следует осушить и припудрить тальком. При дрожжеподобных поражениях производят смазывание пораженных участков 5—10% раствором азотнокислого серебра, 10—20% раствором буры в глицерине или анилиновыми красками (2% генцианвиолет или метилвиолет). При вторичных вульвитах — лечение основного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

Иоахимовиц Р. Гонорея у женщины. М.—Л., 1936.
Порудоминский И. М., Петченко А. И. Гонорея у мужчины и женщины. Свердловск, 1947.
Скробанский К. Учебник гинекологии. Л., 1946.
(Franz R.) Франц Р. Гонорея женщины. Пер. с нем. М.—Л., 1928.

ГЛАВА XXXII

УРЕТРИТ НЕГОНОКОККОВЫЙ

С. А. Артемьев

Уретрит негонококковый (urethritis non gonorrhoica). Синонимы: уретрит псевдогонорейный, неспецифический, простой. Под этими терминами подразумевают все виды воспаления слизистой оболочки мочеиспускательного канала, не вызванные гонококком.

Этиология и патогенез. Негонококковые уретриты у мужчин делятся на инфекционные и неинфекционные. В зависимости от путей проникновения инфекции в уретру инфекционные уретриты могут передаваться половым путем (венерические) и неполовым (невенерические). Возбудителями инфекционных венерических уретритов являются: бактерии (стафилококк, стрептококк, грамположительный диплококк, кишечная палочка и др.), вирусы (венерическая лимфогранулема, окулогенитальный хламидозоон), трихомонады, грибки, а также, по-видимому, плевропневмониеподобные организмы и L-формы бактерий. Следует отметить, что многие микробы под воздействием различных химических средств, в особенности антибиотиков, могут образовать формы, напоминающие L-организмы (L-формы бактерий) (И. М. Порудоминский). Вирус венерической лимфогранулемы считается одной из причин амикробных уретритов у мужчин. Этот вирус представляет собой тельца, имеющие размеры около 150 mμ, располагающиеся внутри клеток (В. М. Жданов). Краткие сведения об окулогенитальном хламидозооне, L-организмах и L-формах бактерий (см. синдром Рейтера).

Невенерические инфекционные уретриты. К этой группе относятся уретриты, возникшие вследствие общих инфекционных (малярия, дизентерия, брюшной тиф и др.) или местных воспалительно-инфекционных (ангина, аппендицит, пиелит и др.) заболеваний организма, а также некоторых вирусов (герпес, эпидемический паротит).

Неинфекционные уретриты. В эту группу входят конгестивные уретриты, возникающие в результате нарушения кровообращения в органах малого таза (онанизм, прерванные половые акты, геморрой, хронические запоры и т. д.).

Аллергические уретриты. Это те уретриты, при которых аллергенами могут быть химические вещества, белковые продукты пищи и др. Выделяясь с мочой, аллергены сенсибилизируют слизистую оболочку уретры и при известных условиях приводят к возникновению уретрита.

Существуют также следующие формы: уретриты, связанные с нарушением обмена веществ (диабет, фосфатурия, оксалурия, уратурия); уретриты в результате химических воздействий на слизистую оболочку уретры различных веществ (крепкие растворы ляписа, протаргола, альбаргина и др.), вводимых с целью профилактики или самолечения; уретриты, возникающие вследствие механических раздражений (длительная катетеризация, пребывание в уретре постоянного катетера, введение в уретру инородных тел с целью мастурбации и т. д.); уретриты, возникающие вследствие термических раздражений (ожоги уретры горячими инструментами, эндоуретральная каустика, электрокоагуляция и т. д.); уретриты, вызванные новообразованиями в уретре (полипы, грануляции, кондиломы, ангиомы).

Течение и симптомы. Инкубационный период бактериальных, трихомонадных и микотических уретритов 5—10 дней. Для вирусных уретритов характерна более длительная инкубация (7—21 день). Иногда негонорейные инфекционные венерические уретриты имеют острое течение. Появляются обильные гнойные выделения из уретры, боль при мочеиспускании, гнойная моча. Однако чаще негонококковый уретрит любой этиологии с самого начала протекает вяло и поэтому часто не диагностируется. Вследствие позднего обращения к врачу в воспалительный процесс вовлекаются придаточные половые железы (простата, семенные пузырьки); реже наблюдаются метастатические поражения (заболевание суставов).

Диагноз. Негонококковый уретрит диагностируется на основании анамнеза, объективного исследования и лабораторных данных. При бактериальных венерических уретритах в отделяемом из уретры могут быть обнаружены: стафилококки, стрептококки, грамположительные диплококки, кишечная палочка, энтерококки, диплострептококки и др. При уретритах трихомонадной этиологии в отделяемом уретры, нитях или в моче обнаруживают урогенитальную трихомонаду Трихомоноз у мужчин обычно протекает по типу смешанного протозойно-бактериального заболевания, нередко сопутствует гонорее или негонококковым уретритам. Микотический уретрит чаще всего вызывается дрожжеподобными грибками (Candida albicans). Встречается у 2—3% больных. В соскобе со слизистой оболочки уретры при микотических процессах легко обнаруживаются элементы гриба в виде нитей мицелия и почкующихся спор (И. М. Порудоминский, И. И. Ильин). Для диагностики уретритов, вызванных вирусами, плевропневмониеподобными организмами и L-формами бактерий, характерна длительная инкубация, вялое течение, отсутствие бактериальной флоры в выделениях из уретры, сопутствующий конъюнктивит, иногда артрит. При вирусных уретритах в эпителиальных клетках отделяемого уретры обнаруживаются характерные тельца включений. Основным методом диагностики этих уретритов является культуральное исследование.

Лечение. При негонорейных уретритах инфекционного происхождения эффективны антибиотики широкого бактериального спектра (биомицин, тетрациклин, террамицин, левомицетин). Первые 2—3 дня эти антибиотики назначают по 0,3—0,4 г 5 раз в сутки, в последующие 6—8 дней — по 0,2 г 5 раз в сутки. Больные с осложнениями (эпидидимит, простатит, везикулит) должны принимать антибиотики в течение 10—12 дней. После лечения антибиотиками при наличии воспалительных явлений показано местное лечение [инстилляции (через 1—2 дня) в уретру препаратов ляписа, 0,25—0,5% раствора, бужирование через 1—2 дня в зависимости от реакции] при осложнениях (простатит, везикулит, эпидидимит) — неспецифическая иммунотерапия (аутогемотерапия, молоко), массаж предстательной железы и семенных пузырьков 2—3 раза в неделю. После массажа придаточ-

ных половых желез — инстилляция по всей уретре 0,25—0,5% раствора серебра с интервалами 1—2 дня. Курс лечения 8—10 процедур. При трихомонадных уретритах весьма эффективен флагил, назначаемый внутрь в курсовой дозе 3,75 г; 1-й день по 0,5 г 2 раза, 2-й день по 0,25 г 3 раза и последующие 4 дня — по 0,25 г 2 раза в день (И. М. Порудоминский, С. А. Артемьев и Г. А. Воскресенская). При лечении неинфекционных уретритов следует принять меры к устранению основной причины заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

Ильин И. И. Гонококковые венерические уретриты у мужчин. М., 1962.
Порудоминский И. М. Вест. дермат. и венерол., 1963, № 1, стр. 3.
Порудоминский И. М., Артемьев С. А. и Воскресенская Г. А. Урология., 1964, № 1, стр. 15.

АНАЭРОБНЫЕ ИНФЕКЦИИ

ГЛАВА XXXIII

СТОЛБНЯК

К. И. Матвеев и Т. И. Сергеева

Столбняк — острое инфекционное заболевание, сопровождающееся тоническими и клоническими сокращениями мышц (рис. 110). Оно может возникнуть в результате различных травм и ранений, загрязненных пылью,

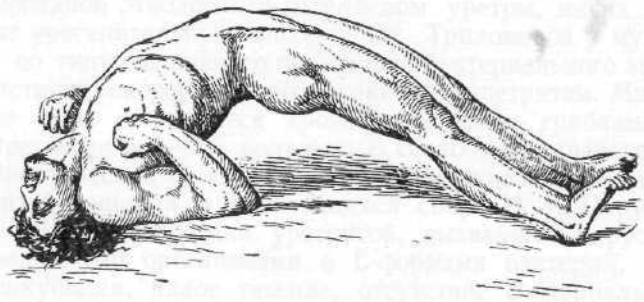


Рис. 110. Столбняк у человека. Опистотонус.

почвой и обрывками одежды, содержащими споры возбудителя. При отсутствии ранений столбняк развивается очень редко; через предметы или контактным путем от человека к человеку не передается.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель столбняка Cl. tetani был открыт одновременно Н. Д. Монастырским (1883) и Nicolaier (1884). В 1883 г. Н. Д. Монастырский путем заражения животных выделениями из раны больного столбняком обнаружил Cl. tetani в ране как при жизни больного, так и после его смерти. Nicolaier, прививая кроликам и морским свинкам садовую землю, обнаружил столбнячную палочку у животных в месте прививок.

Морфология. Возбудитель столбняка относится к роду Clostridium — палочек, утолщающихся при споруляции и образующих формы в виде барабанной палочки.

Бактерии представляют собой палочки с закругленными концами длиной от 4 до 8 μ и шириной от 0,3 до 0,8 μ, расположенные отдельно и группами по 2—3 клетки в виде коротких цепочек. Бывают также длинные изогнутые нити, чаще в молодых культурах (рис. 111).



Рис. 111. Нитевидные формы столбнячной палочки на среде ЦИЭМ. Увеличение в 1900 раз.

Через 2—3 суток выращивания у многих палочек появляются споры. На 4—6-е сутки роста на жидкой среде происходит лизис палочек и в культуре остаются почти одни споры. При электронной микроскопии в момент лизиса обнаруживаются разрушающиеся, деформированные клетки микроба, в 2—3-суточной культуре имеются бациллы двух видов: одни темные, гомогенные по структуре, с закругленными концами, другие с ясно выраженным затемнением в центре палочки и более светлыми краями. Такая же картина наблюдается у палочек со спорой и жгутиками, так как под влиянием фиксации препаратов формалином более темной становится уплотненная протоплазма клетки, отделившаяся от оболочки и скопившаяся в центре.

Жгутики. Столбнячная палочка обладает подвижностью. У нее может быть до 20 и более жгутиков, расположенных по всей поверхности клетки (перитрих) (рис. 112). Жгутики у столбнячной палочки достигают 10—20 μ, они значительно длиннее самой палочки. При электронной микроскопии препаратов столбнячной палочки с большим количеством жгутиков мы наблюдали, что вся культура была пронизана переплетающимися длинными жгутиками, многие из которых были оторваны от клеток бактерий. В старых культурах, в возрасте 20—30 дней и более, преобладали клетки без жгутиков.

Окраска. Столбнячная палочка хорошо окрашивается всеми анилиновыми красками. По Граму она красится положительно. В старых культурах часть клеток окрашивается грамотрицательно. Споры не окрашиваются простыми методами. Для окраски спор необходимо предварительно

но обработать их соляной кислотой или же окрашивать по методу Циля. Существуют и другие методы окраски спор.

Споры. У возбудителя столбняка споры круглые, в 2—3 раза шире палочки, обычно они располагаются на одном конце палочки. Микроб со спорой имеет вид барабанной палочки (рис. 113). При рассматривании в электронный микроскоп палочки со спорой было обнаружено гомогенное состояние протоплазмы палочки, в то время как протоплазма спор состояла из темных и светлых участков. При старении культуры количество спор увеличивается, а палочек становится все меньше, они постепенно лизируются.



Рис. 112. Жгутики у столбнячной палочки по всему телу клетки. Развивающаяся спора.
Снимок при электронной микроскопии. Увеличение в 11 500 раз.

Столбнячные споры, не освободившиеся от оболочки микроба, по-видимому, могут иметь жгутики (рис. 112). Наличие жгутиков у спор зависит от возраста культуры и среды.

Споры Cl. tetani, попадая в благоприятные условия, прорастают и образуют клетки в виде палочек. Скорость прорастания спор зависит от качества среды, температуры и pH; медленнее прорастают споры, подвергшиеся кипячению.

В наших исследованиях были использованы столбнячные палочки без спор в возрасте 48—72 часов. Их отмывали от питательных веществ среды и помещали в чашку Петри в стерильный песок при 37°. В результате постепенного высыхания песка в термостате почти все палочки образовывали споры. Через 5—6 дней в песке были одни споры и немного полуразрушенных, деформированных палочек. Если этот песок со спорами смачивали казеиновой средой, применявшейся для выращивания бактерий, то через 24—48 часов все споры прорастали, давая большое количество палочек. При подсушивании песка эти палочки опять превращались в споры. В дальнейшем при смачивании песка только физиологическим раствором все споры прорастали, давая большое количество палочек, а палочки при подсыхании вновь давали споры. Это удавалось повторять многократно. Такие же опыты мы провели с нестерильной почвой дворов, огородов, садов, парков Москвы и с почвой подмосковных районов. При подсушивании почвы в термостате столбнячные палочки превращались в споры, а

при смачивании почвы физиологическим раствором или казеиновым бульоном, разведенным в 10, 100 раз, споры прорастали, давая большое количество палочек.

Эти опыты дают основание предполагать, что столбнячная палочка может размножаться в почве, когда этому благоприятствует температура, влажность и наличие питательных веществ.

Столбнячная палочка может образовывать споры в организме человека. Во время Великой Отечественной войны в 1942 г. в одном из госпиталей Казани нам удалось обнаружить у больного столбняком в ране споры столбнячной палочки (рис. 113).

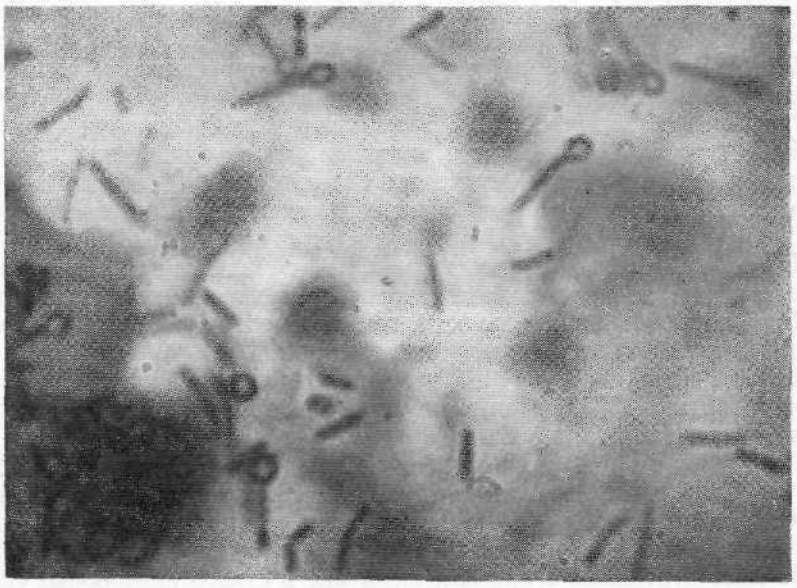


Рис. 113. Споровые формы столбнячной палочки в экссудате, взятом из раны человека, больного столбняком. Увеличение в 1900 раз.

Споры столбнячной палочки очень устойчивы к воздействию химических и физических факторов. Они погибают в 1% растворе сулемы и 5% растворе карболовой кислоты только через 8—10 часов. Однопроцентный раствор формалина вызывает гибель спор в срок от нескольких минут до 6 часов (Т. В. Шаповалова, 1950). Раствор формалина 0,3% обнаруживает непостоянное бактерицидное действие. Споры в нем живут от нескольких дней до нескольких месяцев. Бактерицидное действие формалина зависит также и от количества спор в среде: чем больше спор, тем слабее его действие. Споры различных штаммов обладают неодинаковой устойчивостью по отношению к формалину.

Во влажной среде споры выдерживают нагревание до 80° в течение 6 часов, а до 90° — 2 часа. При кипячении они погибают через 30—50 минут. В сухом состоянии споры переносят еще более высокие температуры: нагревание до 115° разрушает их только через 20 минут. Под действием рассеянного солнечного света споры погибают через значительное время. Будучи защищены от света в почве, кале и на различных предметах (колючки растений, гвозди, щепки, сельскохозяйственные орудия), споры могут со-

храняться в течение многих лет. На загрязненной коже человека они также могут сохранять свою жизнеспособность значительное время.

В 1930 г. Murray (1959) посеял 34 штамма Cl. tetani на среду из настоя сердца и мозга с 1,8% агара. Через 29 лет споры в посевах дали типичный рост при пересеве их на новую среду. Это указывает на большую устойчивость спор Cl. tetani при хранении их на средах.

При изучении действия раствора йода, хлористого кальция, фенола, мербромина, тилорзола на столбнячные споры, попавшие в рану, было установлено, что ни один из этих препаратов неспособен предупредить заболевание столбняком, если споры проникли в глубокие раны. Некоторые антисептики вызывали задержку развития инфекции лишь на короткий срок (Brewer и McLanghlin, 1951).

Действие пенициллина, хлоромицетина, ауреомицина, тетрамицина и стрептомицина на прорастающие споры палочки столбняка испытывали Meisel и Rymkiewicz (1954). Стрептомицин не действовал на споры этого микроба. Остальные антибиотики оказывали на них не только споростатическое, но и спороцидное действие при содержании 5—50 спор в 1 мл. Эти данные были подтверждены в отношении стрептомицина и пенициллина (Scheibel, Assandri, 1959).

По сообщению Г. И. Кремлева (1962), пенициллин, хлортетрациклин и стрептомицин подавляют размножение возбудителя столбняка в опытах in vitro как каждый в отдельности, так и в смеси друг с другом. Среди них меньшей активностью обладает стрептомицин.

Meisel, Rymkiewicz (1957) доказали существование специфического спорового антигена Cl. tetani, дифференцированного согласно серологическим типам этого микроба.

Морфология колоний. Возбудитель столбняка принадлежит к группе облигатных (строгих) анаэробов, отличается высокой чувствительностью к кислороду. У Cl. tetani отсутствуют цитохромы, цитохромоксидаза, пероксидаза и каталаза.

На мясо-пептонном агаре или желатине в строго анаэробных условиях столбнячная палочка растет медленно, в виде тонких прозрачных колоний с ровными или шероховатыми краями, которые иногда трудно рассмотреть на поверхности среды. Сначала на поверхности агара появляется сеточка, в дальнейшем она сливается и образуются колонии с отростками (рис. 114). На твердых средах наблюдается диссоциация на шероховатые (R-формы) и гладкие (S-формы) колонии.

На чашках с агаром через 4—6 дней могут вырасти отдельные прозрачные колонии величиной в 3—6 мм и более, а также серовато-желтые колонии с неровной, выпуклой, зернистой поверхностью и отростками.

Края колоний могут быть гладкие или шероховатые. Некоторые штаммы образуют колонии, имеющие более толстую, выпуклую желтовато-коричневую середину и совершенно прозрачные, бесцветные края. Клетки столбнячной палочки, выросшей в колониях на поверхности агара, очень полиморфны; они могут быть короткими и толстыми, длинными и изогнутыми.

При посеве в полужидкий агар столбиком через 1—2 суток вырастают плотные колонии в виде чечевичек (R-форма), или же в виде пушинок с плотной коричневой серединой (S-форма). Бывают также колонии в виде пушинок, волокнистые, ветвящиеся.

Обмен веществ. Столбнячная палочка обладает слабыми протеолитическими свойствами. Микроб медленно разлагает протеины и пептоны до аминокислот, последние разлагаются с образованием угольной кислоты, водорода, аммиака, летучих кислот и индола.

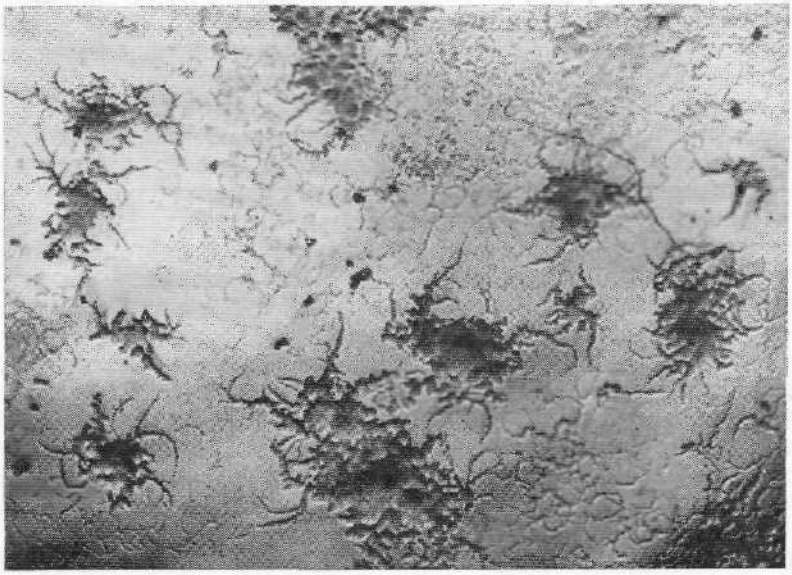


Рис. 114. Колонии столбнячной палочки на агаре с мартеновским бульоном с неровной зернистой выпуклой поверхностью и отростками. Возраст 5 суток. Увеличение в 10 раз.

Применение синтетической питательной среды для выращивания столбнячной палочки позволило выяснить потребность этого микроба в аминокислотах. Для роста были нужны: аргинин, гистидин, тирозин, валин, изолейцин, лейцин и триптофан. Сильно стимулировали рост микроба фенилаланин и серин. Исследование ферментативных свойств столбнячной палочки показало, что аминокислоты — гистидин, серин, аспарагиновая и глутаминовая кислоты — дегидрируются отмытыми клетками этого микроба, в то время как аланин, аргинин, глицин, лейцин, изолейцин, фенилаланин, пролин, гидроксипролин, триптофан, тирозин и валин не дегидрируются отмытыми клетками Cl. tetani (Mueller и Miller, 1943; Pickett, 1943).

Столбнячная палочка не сбраживает глюкозы, галактозы, левулезы, сахарозы, лактозы, мальтозы, глицерина, маннита, дульцита, изодульцита, инулина, салицина и других углеводов. В данное время можно считать установленным, что этот признак является непостоянным. Большинство штаммов этого микроба не обладают сахаролитическими свойствами, однако имеются штаммы столбнячной палочки, разлагающие глюкозу (Fildes, 1925; Martinez и Rittenberg, 1959). Процесс ферментации глюкозы находится в прямой зависимости от концентрации железа в среде, неорганическое железо не стимулирует ферментации глюкозы суспензией отмытых бактериальных клеток (Lerner и Pickett, 1945). Switalska (1962) установила, что усвоение глюкозы и левулезы Cl. tetani зависит от химического состава среды.

Столбнячный токсин. Возбудитель столбняка вырабатывает два вида экзотоксина — тетаноспазмин, действующий на нервную систему и вызывающий тоническое сокращение поперечнополосатых мышц, и тетаногемолизин, вызывающий гемолиз эритроцитов. Действие этих двух ядов на организм, в особенности тетаноспазмина, вызывает заболевание столбняком у человека и животных.

Тетаноспазмин появляется в культурах на 2-е сутки выращивания микроба в термостате, достигая максимума к 5—7-му дню. Тетаноспазмин постепенно разрушается при длительном стоянии культуры в термостате, а также под воздействием света и кислорода. Однако хорошо сохраняется в высушенном виде.

При культивировании на средах столбнячная палочка вырабатывает также и тетаногемолизин, который быстро появляется в культуральной жидкости. Уже через 20—30 часов происходит его максимальное накопление. Некоторые штаммы возбудителя столбняка, продуцирующие в большом количестве тетаногемолизин, вырабатывают очень мало тетаноспазмина, а часть из них совершенно потеряла способность накоплять этот токсин в культурах. Это говорит о том, что процессы образования тетаноспазмина и тетаногемолизина не имеют тесной взаимосвязи.

В данное время некоторые лаборатории для приготовления столбнячного токсина применяют мясные среды: бульон Мартена (Marten, 1898) с пептоном из свиных желудков; среду Легру—Рамона (Legroux и Ramon, 1933) с пептоном из мяса, переваренного пепсином (в 1938—1940 гг. в ЦИЭМ была предложена модификация этой среды); среду Глузмана, Червякова и Старобинец (1935) с пептоном, полученным кислотным гидролизатом; среду Мюллера и Миллера (Mueller и Miller, 1947) с настоем бычьих сердец и пептоном из триптического гидролизата казеина.

Во многих зарубежных странах используют среду Мюллера и Миллера в модификации, опубликованной в 1954 г. В Советском Союзе большинство институтов готовит столбнячный токсин и анатоксин на среде из кислотного гидролизата казеина и экстракта из пшеничных отрубей и дрожжей, которая была предложена К. И. Матвеевым с сотрудниками (1956, 1960). Эта среда в некоторой модификации применяется также для получения ботулинических токсинов и анатоксинов. Столбнячные токсины большой силы можно получать на средах из гидролизата казеина и рыбной муки с экстрактом из кукурузы и пшеничных отрубей.

Установлено, что столбнячный токсин при температуре 35—37°, достигнув максимальной концентрации, некоторое время держится на этом уровне, а затем, на 6—8-й день начинает медленно снижаться. Через 25 дней после посева остается около $^1/_{10}$ максимальной силы токсина в 1 мл фильтрата.

Как показали исследования К. И. Матвеева с сотрудниками (1949—1952), максимальное образование столбнячного токсина происходит лишь в том случае, если имеется свободный выход газов, образовавшихся в культуральной жидкости при росте микроба. Газообразные продукты метаболизма столбнячного микроба оказывают угнетающее действие на токсинообразование. Глюкоза является единственным углеводом, который благоприятно действует на процесс токсинообразования и используется столбнячной палочкой до 44%. Токсин, полученный в бульоне с глюкозой, в 3—4 раза сильнее токсинов, полученных в тех же бульонах без глюкозы. Surjan (1956—1959) регулярно получала столбнячный токсин высокой силы, применяя в производстве среду из пептически-триптически-эриптического гидролизата бычьего сердца или казеина без добавления витаминов, аминокислот или других ростовых факторов. В. Н. Мельников и Л. Н. Коновалова (1959) сообщают, что на среде Глузмана в присутствии 4 μг Co^{++} на 1 мл среды стимулируется образование тетанотоксина.

Исследованиями Raynaud с сотрудниками (1947), Stone (1952, 1954), Raynaud, Saissac, Turpin, Rouyer (1953), Miller, Eaton, Gray (1959) установлено, что столбнячный токсин вырабатывается только внутри бакте-

рийной клетки. Из клеток токсин поступает в среду путем диффузии через оболочку и высвобождается при лизисе бактерий.

Методы очистки токсина и его биохимические свойства. Нативный столбнячный токсин представляет собой фильтрат культуральной жидкости, свободный от бактерийных тел. В фильтрате содержатся белки среды, продукты обмена клеток столбнячной палочки, вещества, образовавшиеся после распада клеток этого микроба, токсоид, а также измененный столбнячный токсин. По своим свойствам фильтрат представляет лиофильный коллоид, содержащий различные фракции белков. Одна из этих фракций является столбнячным токсином. В нативном токсине всегда имеется токсоид, потерявший свои токсигенные свойства, но сохранивший антигенные. Это выявляется при определении антитоксинсвязывающей способности нативных токсинов.

По нашим данным, для получения сухого столбнячного токсина осаждение его лучше производить сернокислым аммонием из расчета 600 г/л, высушивание — в вакууме при 35°. Растирать сухой токсин в порошок следует в комнатном боксе с использованием настольного бокса; выполняющий эту операцию должен надевать второй халат, перчатки, ватно-марлевую повязку для защиты дыхательных путей и рта, защитные очки и колпак на голову.

В настоящее время для очистки столбнячного токсина применяются следующие способы: а) метод селективной адсорбции, а затем элюции; б) метод фракционного осаждения с помощью сернокислого аммония и других солей, а также с помощью различных кислот и спиртов; в) методы фильтрации и ультрафильтрации через различные полупроницаемые мембраны из коллодия и других материалов (Corie с сотрудниками, 1954; Largier, 1956; Raynaud, Turpin, 1956, 1960).

Подробное исследование методов очистки столбнячного токсина было проведено Pillemer (1946). По его мнению, существующие методы очистки токсина — осаждение нейтральными солями, солями тяжелых металлов, адсорбция, а также преципитация кислотами — мало пригодны. Этими методами нельзя получить хорошо очищенные токсины, обладающие высокой силой; кроме того, они дают небольшие выходы токсина.

Осаждение столбнячного токсина в метаноло-водных смесях давало увеличение Dlm и показатель реакции флокуляции, в 300 раз больший по сравнению с нативным исходным токсином при пересчете на 1 мг азота и в 5000 раз больший при пересчете на единицу объема. Очищенный токсин, приготовленный из нативного токсина, содержал 16 000 000 Dlm и 2400 Lf на 1 мг азота. Дальнейшая очистка токсина дала кристаллический токсин.

Pillemer, Wittler и Grossberg (1946) получили из фильтрата культуральной жидкости столбнячной палочки кристаллический токсин, который содержал 3500—4000 Lf и от 50 000 000 до 75 000 000 Dlm для мышей на 1 мг азота. Содержание смертельных доз в кристаллическом токсине на 1 мг азота в 200 раз превышало количество Dlm в очищенном токсине. По сравнению с обычным белком столбнячный токсин содержит значительно большее количество аспарагиновой кислоты, изолейцина и лизина. Большинство белков содержит больше глутаминовой кислоты, чем аспарагиновой, и больше лейцина, чем изолейцина. В столбнячном токсине имеются обратные соотношения. Было найдено, что молекулярный вес столбнячного токсина равен 67 286.

Столбнячный анатоксин. Для приготовления столбнячного токсина с целью получения из него анатоксина в данное время широко используют казеиново-растительную среду с экстрактом из пшеничных отрубей и хлеб-

ных дрожжей, предложенную К. И. Матвеевым с сотрудниками (1956, 1960). Наиболее широко используется модификация этой среды, предложенная И. Н. Виноградовой с сотрудниками (1958). Некоторые институты продолжают готовить столбнячный анатоксин на мясных средах. Выращивание столбнячной культуры на среде ведется 6—7 дней, после чего токсин стерилизуют фильтрацией, к нативному токсину для обезвреживания добавляют 0,3—0,4% формалина из расчета 40% продажного формальдегида. Обезвреживание ведут при 37—38° в термостате в течение 21—25 дней. Обезвреженный анатоксин осаждают по методу, разработанному в нашей лаборатории Г. С. Сойкиной (1953), —1 N соляной кислотой при pH 3,5—4 с добавлением 15% NaCl для усиления ионной силы токсина. Дальнейшую очистку ведут ацетоном по методу, предложенному В. А. Благовещенским с сотрудниками (1959). Очищенный столбнячный анатоксин подвергается сорбированию гидроокисью алюминия. Сорбированный препарат должен содержать в 1 мл 1—3 мл Al_2O_3. Для приготовления коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакцины (AKDC) производится одновременно сорбция гидроокисью алюминия дифтерийного и столбнячного анатоксинов. В 1 мл вакцины содержится 40 млрд. коклюшных микробов, убитых формалином, 60 Lf дифтерийного и 20 EC столбнячного анатоксинов и 2—3 мг Al_2O_3; сорбция должна быть полной. Анатоксины проверяют на иммуногенные свойства, стерильность и безвредность.

В зарубежных странах для получения столбнячного токсина широко применяют среду Мюллера и Миллера из настоя сердечной мышцы с бактопептоном, витаминами и другими ростовыми факторами. Обезвреживают токсин добавлением 0,4% формалина и содержанием в течение 8 недель при 35° в термостате. Очистку производят ультрафильтрацией через фильтры, покрытые парлодионом (препарат очищенной нитроклетчатки) и преципитацией сульфатом аммония. Готовый препарат сорбируют на фосфате алюминия. Очищенный сорбированный столбнячный анатоксин широко применяют для создания активного иммунитета против столбняка у людей.

О возможности обезвреживания концентрированного очищенного столбнячного токсина и получения из него анатоксина сообщили Reynaud, Blass и Turpin (1957). Дальнейшее исследование этого вопроса было осуществлено А. А. Воробьевым, А. М. Коробовым, М. А. Поярковой, И. С. Корневым и С. М. Андрощук (1962), которые разработали метод получения анатоксина из концентрированного очищенного столбнячного токсина. О применении этого метода в производстве столбнячного анатоксина сообщают В. Р. Макарова, М. И. Михайлова, Р. Я. Зельманович, Н.С. Кузнецова, А. А. Кольцова (1964), а также В. Н. Мельников и М. К. Измайлова (1964).

ИММУНОЛОГИЯ

Естественный иммунитет. Вопрос о естественном иммунитете у человека к столбняку остается пока еще не совсем выясненным. Некоторые исследователи безуспешно пытались доказать существование естественного иммунитета у человека к столбняку. С. Р. Гильдин, А. С. Гапонько и М. Н. Ленц (1949) обследовали 146 жителей Узбекской ССР разного возраста и ни разу в сыворотке крови не обнаружили хотя бы следы столбнячного антитоксина.

У переболевших столбняком людей иммунитет к этому заболеванию отсутствует. Это подтверждается отсутствием в сыворотке их крови антитоксина, а также повторными заболеваниями столбняком.

Данные Agnileiro с сотрудниками (1960), Patel с сотрудниками (1961) указывают, что *повторные заболевания столбняком — не очень редкое явление*. Boiron с сотрудниками (1961) после многочисленных титрований столбнячного антитоксина в крови африканцев пришли к выводу, что они не имеют естественного иммунитета против столбняка.

Существование естественного иммунитета к столбняку у различных животных в данное время общеизвестно.

Активный приобретенный иммунитет. Уже ранние исследования на лабораторных животных позволили сделать вывод, что для получения высокой напряженности активного иммунитета к столбняку необходимо делать не менее 2—3 инъекций анатоксина с интервалом 20—30 дней. Доза анатоксина должна быть достаточной для развития напряженного иммунитета, однако увеличение дозы не всегда ведет к развитию полноценного иммунитета, так как качество анатоксина и кратность введения его имеют большое значение. Установлено также, что о напряженности иммунитета к столбняку можно судить по количеству антитоксина в сыворотке иммунизированных животных: чем выше титр антитоксина в крови, тем напряженнее иммунитет. С высоким титром антитоксина — в пределах 0,5—1 АЕ — животные переносили от 1000 до 100 000 Dlm столбнячного токсина.

В дальнейших работах была выявлена большая роль интервалов между инъекциями анатоксина. Оказалось, что две небольшие дозы анатоксина, введенные через значительный интервал, могут вызвать более сильный иммунитет, чем две большие дозы анатоксина, введенные через небольшие промежутки времени. Из проведенных исследований выяснилось, что промежутки между инъекциями анатоксина должны быть не менее 20—30 дней и не более 45—60 дней. Абсолютное количество введенного анатоксина имеет меньшее значение, чем повторные инъекции и значительные промежутки между ними.

Широко изучались иммуногенные свойства столбнячного анатоксина, сорбированного гидратом окиси алюминия, фосфатом алюминия и другими веществами. По данным Gören (1951), столбнячный анатоксин, сорбированный гидратом окиси алюминия, обладал более высокими антигенными свойствами, чем анатоксин, преципитированный хлористым кальцием и квасцами.

Очищенный концентрированный сорбированный гидратом окиси алюминия столбнячный анатоксин, приготовленный К. М. Матвеевым с сотрудниками (1956, 1960), на казеиновых средах по указанной выше методике, испытывали при однократной и двукратной иммунизации животных и людей. Наиболее эффективной оказалась двукратная иммунизация животных небольшими дозами анатоксина (5—10 и 10—15 ЕС) с последующей ревакцинацией через 3—6 месяцев. Через 15 дней после ревакцинации в крови у животных было от 5 до 15 АЕ. После введения им 5 000 и 10 000 Dlm токсина или 2 Dlm спор все животные выжили, явлений столбняка у них не было. При двукратной иммунизации (К. И. Матвеев, Е. А. Щекочихина и др., 1956, 1960) 40 добровольцев концентрированным сорбированным столбнячным анатоксином в ассоциации с анатоксином Cl. perfringens, Cl. oedematiens мы установили хорошие его иммуногенные свойства. Через месяц после второй иммунизации у людей было от 0,1 до 0,5 АЕ столбнячного антитоксина в 1 мл сыворотки. Защитный титр антитоксина у человека находится в пределах 0,01—0,1—0,2 АЕ.

Полученные нами данные по приготовлению столбнячного анатоксина на казеиновых средах были подтверждены Н. С. Кашинцевой и Е. А. Гиль-

гут с сотрудниками (1957). Они отмечают, что столбнячные анатоксины, приготовленные на казеиновой среде, хорошо очищались, и после сорбции на гидроокиси алюминия обладали высокими иммуногенными свойствами при иммунизации животных и людей.

В данное время в СССР многие институты готовят химически очищенный концентрированный сорбированный столбнячный анатоксин на казеиновой среде с экстрактом из пшеничных отрубей и дрожжей. Первичное осаждение анатоксина производится соляной кислотой, а последующие — ацетоном, сернокислым аммонием и другими методами. Анатоксин, приготовленный на казеиновой среде, обладает хорошими иммуногенными свойствами и широко применяется в практике для иммунизации населения.

Ревакцинация. Для усиления активного иммунитета имеет огромное значение ревакцинация. Тщательную работу по изучению роли ревакцинации провели П. Ф. Здродовский и его сотрудники (1933—1950). В их работах отдаленная ревакцинация подвергалась всестороннему изучению. В итоге этих исследований было показано значение феномена ревакцинации при иммунизации против столбняка людей и животных. Было установлено, что ревакцинация через 9—12 месяцев имеет очень большое значение для получения напряженного иммунитета против столбняка у всех людей и особенно у так называемых рефрактерных лиц, у которых развитие иммунитета при первичной иммунизации происходит очень слабо даже при троекратном введении антигена. П. Ф. Здродовский показал, что решающее значение для эффективной ревакцинации имеет первичная иммунизация против столбняка, которая должна быть такой, чтобы вызвать основательную перестройку организма. Если для первичной иммунизации были использованы необходимые дозы антигена со значительными интервалами — 30—45 дней — двукратно или троекратно, эта иммунизация всегда давала наилучший эффект. После правильно проведенной первичной иммунизации и ревакцинации вторичная ревакцинация людей даже через 5—10, 15, 18 и более лет дает очень хороший эффект, вызывая резкое усиление иммунитета к столбняку.

В исследованиях Mc Caroll с сотрудниками (1962) Kaiser с сотрудниками (1961), Melnott с сотрудниками (1962) показано, что иммунизация и ревакцинация против столбняка эффективны через очень длительный период. Ревакцинация является могущественным средством для усиления иммунитета через отдаленные сроки после его угасания. Важно то, что при ревакцинации накопление антител и резкое усиление иммунитета наступает очень быстро. Это может произойти в течение нескольких часов, хотя при этом не всегда образуется количество антитоксина в крови, достаточное для обнаружения существующими методами. По данным Д. Ф. Плецитого, В. А. Кацитадзе, А. М. Монаенкова (1961), при ревакцинации обезьян столбнячным анатоксином увеличение титра антитоксина в 2 раза наблюдалось в среднем в течение 24 часов. Однако Р. А. Салтыков, Ф. Ф. Резепов и Е. М. Земсков (1959) при ревакцинации людей и животных наблюдали определенное повышение титра антитоксина только на 3—5-е сутки после ревакцинации.

Вопрос об активной и пассивной иммунизации центральной нервной системы против столбнячного токсина давно является предметом исследования. К. И. Матвеев и С. К. Соколов (1947) установили, что подкожная иммунизация столбнячным анатоксином защищает центральную нервную систему лошадей и кроликов от действия заведомо смертельных доз токсина, введенных субокципитально.

Ускоренные методы получения иммунитета к столбняку. Вопрос о скорости развития иммунитета против столбняка давно находится в центре внимания. Было установлено, что многократное введение малых доз столбнячного анатоксина в одно и то же место вызывает более быстрое образование антитоксина, чем введение этих доз в различные места. При повторных инъекциях сильно разбавленного анатоксина в одно и то же место в крови животных обнаруживается значительно большее количество антител, чем при однократном введении этого же количества анатоксина.

Выясняя специфическое защитное действие массивных доз столбнячного анатоксина, Lemetayer, Raynaud, Nicol, Turpin (1954) установили, что при одновременном внутримышечном введении столбнячного анатоксина и токсина местный столбняк развивается у кроликов позже, чем при введении только токсина. Эта резистентность была тем больше, чем больше была доза введенного анатоксина, и она исчезала постепенно между 2-м и 7-м днем после прививки. Ранняя устойчивость возникает, как полагают авторы, в результате явлений конкуренции между анатоксином и токсином при фиксации их восприимчивыми клетками или на подступах к ним.

Л. Л. Аверьянова (1954, 1955) выяснила, что при введении 1 Dlm столбнячного токсина в 1-й и 2-й день после иммунизации большими дозами анатоксина от 34 до 54% животных оказались резистентными к столбняку.

Влияние ионизирующих излучений на иммунитет к столбняку. Было установлено, что развитие иммунитета к столбняку у животных, подвергшихся действию ионизирующих излучений, зависит от дозы облучения и времени между введением антигена и облучением. Чем больше доза облучения, тем сильнее повреждение организма, тем меньше его способность вырабатывать антитоксин и ниже уровень иммунитета. Облучение организма через короткий срок после введения антигена сильно подавляет развитие иммунитета.

Восстановление способности организма к выработке антитоксина и образованию иммунитета к столбняку происходило очень медленно. При облучении дозой 350—450 г у животных способность к образованию иммунитета не восстанавливалась даже через 3 недели. Облучение угнетает развитие иммунитета не только при инъекции антигена непосредственно перед облучением, но и при облучении иммунизированных животных.

Ревакцинация после облучения дает незначительное усиление антитоксического иммунитета. По-видимому, в условиях радиационных поражений профилактика столбняка у раненых с помощью ревакцинации будет недостаточно эффективна. В этих случаях необходимо применение противостолбнячной сыворотки и анатоксина.

ПАТОГЕНЕЗ

Возбудитель столбняка, попадая в рану, при наличии анаэробных условий размножается там и вырабатывает токсин. В инкубационном периоде маленькие, сублетальные дозы этого яда, действуя постепенно на организм, вызывают медленное его поражение и развитие клинических симптомов столбняка. Чем больше вырабатывается токсина в ране, тем короче инкубационный период, тем быстрее развивается явное заболевание. Патологическое действие сублетальных доз столбнячного токсина установлено рядом авторов (Behring, 1893; К.И. Матвеев и Т. И. Булатова, 1950, 1960; И. Н. Моргунов и В. В. Хатунцев, 1955). Морские свинки и белые мыши погибают от столбняка при ежедневном введении им по 0,1—0,01 Dlm токсина, когда

они в сумме получают всего лишь 0,6—0,19 Dlm токсина. Показано, что скорость развития заболевания столбняком находится в прямой зависимости от величины разовой дозы токсина и в обратной зависимости от промежутков времени между поступлениями токсина. П. Ф. Здродовский (1950) объясняет это явление суммацией раздражений, другие исследователи связывают это с суммацией повреждений (К. И. Матвеев, 1960).

О путях распространения столбнячного токсина и механизме его действия на организм существуют три основные теории: а) теория Meyer и Ranson (1903) о невральном пути проникновения токсина в центральную нервную систему; б) теория Abel и его последователей (1934—1938) о гематогенном пути проникновения токсина в нервную систему; в) рефлекторная теория А. Д. Сперанского и его школы.

Meyer и Ranson считают, что токсин из места образования или введения адсорбируется моторными нервами, по осевым цилиндрам которых он в течение инкубационного периода достигает спинного мозга, где поражает клетки передних рогов. С этого момента начинается развитие местного столбняка. Достигнув спинного мозга, токсин распространяется по нему, постепенно поражая новые и новые его участки, в связи с чем развивается общий столбняк. Мышечная ригидность и общие клинические судороги зависят от центрального действия токсина. Некоторая часть токсина может адсорбироваться лимфой и переноситься кровью, откуда он поглощается окончаниями моторных нервов в различных частях тела. В связи с этим при внутривенной инъекции токсина столбняк развивается медленнее, но сразу в виде общего столбняка. Теорию Meyer и Ranson признают многие исследователи и стремятся представить новые доказательства в ее пользу (Wright, Morgan, Wright, 1950, 1951, 1952; Baylis, Joseph, Mackintosh, Morgan, Wright, 1952; E. A. Wright, 1953).

По мнению Abel (1934), токсин распространяется из места образования или введения по лимфатической и кровеносной системам. В центральную нервную систему он поступает только из крови, а не по двигательным нервам. Столбнячный токсин поражает двигательные центры и нервно-мышечные соединения. При поражении спинного мозга, продолговатого мозга и варолиева моста развиваются рефлекторно-двигательные судороги, а при поражении нервно-мышечного соединения наступает неподвижность скелетных мышц. По данным Abel, Hempil, Jonas (1935), столбнячный токсин в дозе 1/50—1/17 Dlm, введенный в седалищный нерв собаки, не вызывал заболевания столбняком, в то время как эти же дозы токсина, введенные в мышцу собаки, вызывали местный столбняк у животных. По их мнению, это доказывает, что токсин не переносится периферическими нервами. В дальнейших исследованиях Abel, Firor, Chalian (1938), Richter, Schreckenbach (1954) были получены экспериментальные подтверждения гематогенной теории распространения столбнячного токсина.

С целью подтверждения действия столбнячного токсина на периферическую нервную систему Gorini (1951), а также Millo и Scatoza (1961) предположили, что столбнячный токсин, будучи ингибитором холинэстеразы, способствует накоплению ацетилхолина в мионевральном соединении, в результате чего концевая нервная пластинка находится в состоянии постоянного возбуждения и все время передает импульсы мышечному волокну, вызывая непрерывное его сокращение, характерное для местного столбняка. В нормальных условиях свободный ацетилхолин очень быстро расщепляется в концевой пластинке холинэстеразой. Это предположение в исследованиях Г. Н. Крыжановского (1963) не подтвердилось, столбнячный токсин не является ингибитором холинэстеразы.

В опытах Г. Н. Крыжановского (1957—1963), поставленных на многих видах животных, с блокадой антитоксином гематогенного пути распространения токсина в организме показано, что проникновение токсина с кровью в центральную нервную систему не является необходимым условием для возникновения столбняка. Однако гематогенный путь распространения токсина в организме имеет значение в патогенезе столбняка, так как токсин может распространяться по организму с кровью и в различных местах невральным путем проникать в центральную нервную систему.

Г. Н. Крыжановский (1963) детально проследил поступление токсина в нервные стволы. Токсин всегда обнаруживался в значительных количествах в седалищном нерве и в относящихся к нему передних корешках спинного мозга на стороне введения его в мышцу и никогда не обнаруживался ни в седалищном нерве, ни в передних корешках противоположной стороны. При введении токсина под кожу или в мышцы он проникает в нервы из мышц и движется в проксимальном направлении с определенной скоростью; по нервам токсин достигает передних корешков спинного мозга, которые являются непосредственными проводниками токсина в спинной мозг. Если предварительно перерезать передние корешки у животных, столбняк не развивается. Местный столбняк возникает вследствие поражения токсином передних рогов спинного мозга. Контрактура мышц при местном столбняке не является результатом действия столбнячного токсина на рецепторные приборы на периферии. Для развития восходящего столбняка при условии, когда кровеносный путь блокирован антитоксином, необходима целостность двигательной иннервации мышц, в которые был введен токсин.

Столбнячный токсин, согласно теории А. Д. Сперанского и его сотрудников (1935), является специфическим раздражителем нервной системы только в начале развития заболевания. Токсин может распространяться по нервным стволам, через ток крови и лимфы, но это не определяет возникновения и развития болезни, вызываемой, по мнению авторов, исключительно воздействием токсина на периферические нервные приборы, а через них на нервные центры. Токсин не действует на нервные центры непосредственно. Он вызывает через периферические нервные приборы патологическое раздражение центральной нервной системы, которое затем переходит в нервно-дистрофический процесс, выражающийся явлениями столбняка. Эта нервная дистрофия, развертывающаяся по законам реакции нервной системы, протекает далее независимо от действия столбнячного токсина, она может иметь место и без него. Таким образом, столбнячный токсин играет при столбняке только роль «первотолчка».

Концепция А. Д. Сперанского не отвергает представления о токсине как об этиологическом факте при столбняке, однако ряд вопросов в этой концепции нельзя еще считать удовлетворительно разрешенными. Некоторые положения являются абстрактными и никакими конкретными фактами не обоснованы. Отсутствие прямых доказательств теории А. Д. Сперанского привело к тому, что она утратила свою популярность и многие исследователи от нее отказались.

Патологическая анатомия. При вскрытии трупов наиболее ясные патологоанатомические изменения обнаруживаются в мышцах. В некоторых случаях макроскопически видны участки некроза мышц, подвергавшихся наибольшему напряжению при судорогах. В области некроза бывают разрывы отдельных групп волокон с кровоизлиянием и образованием значительных гематом. Иногда наблюдаются переломы костей, деформация позвоночника в связи с сильным сокращением мышц. В легких обнаруживаются кровоизлияния и отек, сердце расширено.

При гистологическом исследовании в поперечнополосатых мышцах видна неравномерная базофилия волокон, отсутствие поперечной исчерченности, глыбчатый распад и участки фрагментации (В. Афанасьева, 1963). При неосложненном столбняке отсутствуют выраженные дистрофические изменения в почках, печени, миокарде. В центральной и периферической нервной системе обнаруживается набухание и вакуолизация ганглиозных клеток. Столбняк является своеобразной формой интоксикации, при которой не обнаруживается постоянных специфических патологоанатомических изменений. Вопрос этот требует дальнейшего изучения.

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА СТОЛБНЯКА

Возбудитель столбняка в большинстве случаев обнаруживается в месте проникновения в организм больного. Поэтому наиболее перспективным является исследование различного материала, взятого из места ранения. Необходимо брать из раны гной, кусочки тканей, инородные тела, обрывки одежды, закладываемые в рану при перевязке тампоны, перевязочный материал, содержащий выделения из раны, и пр.

В тех случаях столбняка, когда входные ворота инфекции не известны, необходимо тщательно осмотреть больного для выявления царапин, ссадин, катаральных и воспалительных процессов, старых длительно незаживающих ран. Если такие очаги установлены, берут материал из места их локализации, а в некоторых случаях берут на исследование слизь из бронхов, носа, глотки, налет с миндалин. Следует обращать внимание на наличие у больного старых рубцов после бывших ранений, в которых могут длительное время сохраняться столбнячные бактерии. В случаях столбняка после родов или аборта берут на исследование выделения из влагалища и матки.

При исследовании трупа также берут материал из ран, если они имеются, а кроме того, из различных воспалительных очагов и старых рубцов. В связи с тем что при некоторых случаях столбняка происходит генерализация инфекции, возбудитель может быть обнаружен во внутренних органах. Поэтому берут на исследование от трупа кровь (10 мл), кусочки печени и селезенки весом 20—30 г.

Исследование материала от больного и трупа. Материал, взятый от больного столбняком и из трупа, исследуется с целью обнаружения в нем столбнячного токсина и возбудителя столбняка.

а) Обнаружение столбнячного токсина. Исследуемый материал растирается в стерильной ступке со стерильным кварцевым песком, добавляют двойной объем физиологического раствора. Часть материала используется для посева, а другую часть оставляют в ступке для экстрагирования токсина в течение часа при комнатной температуре. Для постановки реакции нейтрализации на животных экстракт исследуемого материала подвергают фильтрованию через ватно-марлевый или бумажный фильтр и вводят внутримышечно мышам в бедро задней лапки (следует избегать фильтрования через тальковый фильтр, так как токсин сильно адсорбируется).

Смесь экстракта с противостолбнячной сывороткой готовят из расчета по 0,5 мл разведенной сыворотки, содержащей 200 АЕ в 1 мл на 1 мл экстракта. Смесь выдерживают в течение 40 минут при комнатной температуре для нейтрализации токсина антитоксином и вводят внутримышечно 2 мышам по 0,75 или 1 мл (морским свинкам по 1,5—3 мл). За животными ведут наблюдение в течение 4—5 дней. У животных, получивших экстракт из органов без сыворотки, развивается клиника столбняка. У животных, получивших токсин с противо-

столбнячной сывороткой, симптомы столбняка отсутствуют. Это доказывает, что в исследуемом материале имеется столбнячный токсин.

б) Обнаружение возбудителя столбняка. Одновременно с постановкой реакции нейтрализации производят посев растертого с песком материала в 2 флакона или 2 пробирки питательной среды (мартеновский бульон, бульон Легру—Рамона и др.), под слоем вазелинового масла. Перед посевом среду регенерируют путем кипячения в течение 15 минут для удаления воздуха, затем охлаждают до 40—50° и добавляют 0,5% глюкозы. Кусочки из органов трупа весом 10—20 г также растирают в стерильной ступке со стерильным песком, после чего засевают на среды. Кровь от трупа в количестве 5—10 мл засевают на среды после растирания сгустка с песком.

После посева один флакон или пробирку прогревают на водяной бане при 80° в течение 20 минут с целью подавления или уничтожения посторонней неспорогенной микрофлоры, имеющейся в материале от больного. После культивирования при температуре 35° на 2-е, 4-е, 6-е и 10-е сутки производят микроскопию мазков из посевов и исследование культуральной жидкости на наличие столбнячного токсина. Для этого ставят реакцию нейтрализации с противостолбнячной сывороткой по описанной выше методике.

При обнаружении в посеве столбнячного токсина и при наличии грамположительных палочек с круглыми терминальными спорами можно сделать заключение, что в исследуемом материале обнаружен Cl. tetani. В случае необходимости выделяют чистую культуру и изучают ее.

Исследование перевязочного материала, кетгута и шелка. Для исследования перевязочного материала с целью обнаружения Cl. tetani необходимо соблюдать очень строгие условия стерильности. В помещении, где производят эти эксперименты, не следует вести работу с анаэробами, в том числе и со столбнячной палочкой. Комнату нужно освободить от посторонних вещей и продезинфицировать. Посевы нужно производить в отдельном хорошо продезинфицированном боксе. Сотрудники во время бактериологического исследования перевязочного материала должны надевать вторые стерильные халаты, а также стерильные перчатки, шапочки и ватно-марлевые повязки на нос и рот. Все среды для посевов необходимо тщательно проверить на стерильность путем выдерживания их перед посевом в термостате в течение 5—7 дней. Инструментарий для этой работы, посуда и пр. должны быть дважды простерилизованы в автоклаве. Посевы материалов в боксе необходимо производить на жестяных противнях, предварительно хорошо обработанных спиртовым факелом или газовой горелкой.

Перевязочный материал перед посевом тщательно осматривают и берут пробы для посева из различных мест в глубине и с поверхности. Каждый образец засевают в 2 флакона, содержащих 100 мл регенерированной среды под слоем вазелина с 0,5% глюкозы. Один флакон прогревают при 80° в течение 20 минут в водяной бане. Вату засевают небольшими хлопьями (по 5—10 хлопьев на флакон, не менее 5—10 г), марлю предварительно разрезают на небольшие кусочки, потом засевают 5—10 г на флакон среды. Другие виды перевязочного материала засевают также небольшими частями по 5—10 г на флакон. Для исследования перевязочного материала пробирки со средой не пригодны из-за малой вместимости.

Кетгут (5—10 г на флакон среды) перед посевом необходимо растереть в стерильной ступке со стерильным песком. Шелк (также 5—10 г на флакон среды) засевают в разрезанном виде мелкими кусочками.

Выращивание посевов производится при 35° в течение 10—15 суток. Это необходимо в связи с медленным прорастанием некоторых спор Cl. tetani.

Во флаконах, где имеется рост, определяют бактерии столбняка с помощью микроскопии мазков и реакцией нейтрализации токсина на мышах по описанному выше способу. Положительное заключение дают в том случае, если в посевах обнаружен столбнячный токсин.

Исследование почвы, пыли и воздуха. Для выяснения распространения столбнячной палочки в окружающей среде необходим бактериологический анализ почвы, пыли и воздуха. Исследуются пробы пыли и воздуха, полученные из операционных, перевязочных, хирургических палат больниц, а также взятые в комнатах для стерилизации перевязочного материала, кетгута и шелка. В СССР во многих местностях установлена определенная зависимость между обсемененностью почвы спорами столбняка и уровнем заболеваемости столбняком. В связи с этим необходимо периодическое исследование почвы на столбнячную палочку. Исследование почвы и пыли на присутствие Cl. tetani можно производить двумя методами: биологической пробой и реакцией нейтрализации на животных, а также посевом проб почвы и пыли на питательные среды.

Пробы почвы в количестве 25—30 г берут в стерильные банки, пробирки, в мешочки из пергаментной бумаги в населенных пунктах с улиц, дворов, огородов, рынков, с распаханных полей, расположенных вокруг населенных пунктов, со спортивных площадок и пр. Слой почвы 0—20 см берут стерильным буром Некрасова или шпателем, совком; перед взятием проб на каждом участке необходимо обтирать инструменты спиртом и обжигать на спиртовом факеле. В связи с большим количеством взятых образцов с одного участка часть из них можно объединить для исследования.

Образцы пыли собирают стерильными ватными тампонами с различных поверхностей. Бактериологическую проверку почвы и пыли необходимо производить как можно скорее после взятия образцов. Если происходит задержка с проверкой, то образцы необходимо хранить в холодильнике.

Предварительно образец почвы хорошо перемешивают, берут из него 3—5 г, переносят в стерильную фарфоровую ступку и тщательно растирают, после чего добавляют 8—15 мл физиологического раствора, перемешивают и оставляют на 3—4 часа при комнатной температуре. Полученную взвесь почвы по 1 мл вводят 2 мышам под кожу задней лапки; морской свинке можно ввести 3—5 мл взвеси. При наличии столбнячной палочки в почве через 2—3 дня у мышей развивается типичная клиника столбняка, которая отмечается в протоколе опыта. Заболевание столбняком у животных настолько характерно, что оно легко распознается. В некоторых случаях присутствие возбудителя столбняка в почве этим методом выявить не удается.

Тогда исследование почвы и пыли на столбнячную палочку производят с помощью их посева на питательные среды во флаконах по описанной выше методике. Для этого может быть взято значительно большее количество материала (до 10—15 г), чем при экспериментах на животных. Взятие проб воздуха в операционных, перевязочных, в хирургических палатах осуществляется с помощью существующих для этой цели бактериоуловителей.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источники инфекции. Исследования отечественных и зарубежных авторов говорят о широком распространении возбудителя столбняка в природе, что объясняется высокой резистентностью его спор, способностью размножаться в некоторых почвах, в кишечнике человека и животных, которые рассеивают его по земной поверхности. Распространение спор этого микроба происходит также вместе с пылью, частичками почвы, переносимыми ветром, и предметами хозяйственной деятельности человека.

В отдельных районах СССР этот микроб содержится в почве в значительном количестве. Т. А. Захарьян (1898) собрал 63 пробы почвы в С.-Петербурге

и его окрестностях. Столбнячную палочку удалось обнаружить в 43 пробах. В Ташкенте М. И. Максианович (1930) обнаружила Cl. tetani в 22 пробах земли и в 14 пробах уличной пыли.

К. И. Матвеев, С. В. Соловьев и З. М. Волкова (1957) провели исследование почвы Краснодарского края, Туркменской ССР и Московской области.

В Краснодарском крае из 192 проб, взятых с полей и огородов, столбнячная палочка была обнаружена в 56 (29%); из 195 образцов, собранных с улиц и площадей городов, этот микроб был обнаружен в 40 пробах (20%). Средняя обсемененность почвы в этом крае составляла 25% проб. В Туркменской ССР было собрано 182 пробы земли. Возбудитель столбняка был выделен из 34 проб (19%). Из 200 проб почвы, собранных в Московской области, столбнячные споры были обнаружены только в 6 (3%). Наибольшая обсемененность почвы имела место в Краснодарском крае. В этом же крае наблюдалась и более высокая заболеваемость столбняком, чем в Туркменской ССР и особенно в Московской области.

При исследовании 59 образцов почвы, взятой в районе Московского стадиона в Лужниках, столбнячная палочка была обнаружена в 13 пробах (22%). В то же время в 10 пробах ила, подвергнутого брожению, с полей орошения в Люблино и в 8 пробах почвы, взятой в деревне Черемушки, столбнячная палочка обнаружена не была (Т. И. Булатова, Н. Н. Ситникова, Т. И. Сергеева, 1956).

М. С. Сегаль и Г. К. Сахновская (1957) исследовали 250 проб почвы Львовской и других областей Западной Украины. Они обнаружили присутствие возбудителя столбняка в 40—88% образцов почвы, а в некоторых районах — в 100%. В соответствии с этим заболеваемость столбняком в этих местностях все время держится на довольно высоком уровне.

По данным А. Ю. Иллютовича и И. Д. Тарасова (1957), в Ставропольском крае имеется значительная обсемененность почвы спорами столбнячной палочки. Столбнячная палочка в разных районах была обнаружена в 3—79,1% взятых образцов, в среднем в 24,6%. Большинство образцов самана, огородной, садовой земли и овечьего навоза содержали столбнячную палочку.

При исследовании 63 проб почвы Армении Л. М. Шишулина (1962) обнаружила Cl. tetani в 18 пробах (28,5%).

М. И. Орзуев и К. И. Матвеев (1964) проверили на присутствие Cl. tetani 1007 проб почвы Таджикистана, 181 пробу почвы Узбекистана и 63 пробы почвы Молдавской ССР. В Таджикистане почва оказалась не очень сильно обсемененной этим микробом, в среднем в 8,7%. В соответствии с этим и заболеваемость посттравматическим столбняком находилась на невысоком уровне. В Узбекистане почва обсеменена Cl. tetani в 26,8%, а в Молдавии — в 27% взятых проб, средний показатель заболеваемости столбняком за 10 лет был в Узбекистане и в Молдавии значительно выше, чем в Таджикистане.

В Красноярском крае, где заболеваемость столбняком очень низкая (0,01—0,02 на 10 000 населения), Т. И. Сергеевой, К. И. Матвееву и В. А. Сидоровой (1965) удалось обнаружить Cl. tetani в 8 пробах почвы Туруханска и в 2 пробах Енисейска из 525 проб почвы, взятых в поселках и городах по Енисею от Красноярска до Диксона. По данным этих же авторов, в Алтайском крае в 800 пробах почвы, взятых в сельскохозяйственных районах, столбнячная палочка была обнаружена в 16 случаях (2%). Заболеваемость столбняком в Алтайском крае равна 0,08 на 10 000 населения.

В 200 образцах почвы горного района Алтая этот микроб обнаружен не был, заболеваний столбняком в этом районе не наблюдалось.

Из 508 образцов почвы Алма-Атинской области Казахской ССР Т. И. Сергеевой, К. И. Матвеевым и М. Б. Кабировой столбнячная палочка была выделена в 81 случае (16%). По сообщению Т. И. Дмитриевой (1955), заболеваемость столбняком в этом районе очень высокая.

Из приведенных данных видно широкое распространение возбудителя столбняка в почве многих республик, краев и областей СССР. Однако степень обсемененности этим микробом почвы в различных районах страны различна, имеются зоны сильно и слабо обсемененные. В зависимости от этого и заболеваемость столбняком населения имеет зональное распространение.

О значительном распространении Cl. tetani в почве США, Бельгии, Франции, Польши сообщили Dubovsky и Meyer (1922), Bessemans и Monteny (1938), Lavergne с сотрудниками (1949), Blawat, Chylinski, Wrublewska (1958).

Возбудитель столбняка многократно был обнаружен в кишечнике здоровых людей и животных (Tenbroeck, Bauer, 1922; Buzello, Rahmel, 1924; Ottino, 1927).

Значительное обсеменение кетгута спорами столбнячной палочки установил Savolainen (1951). Кишечник баранов, из которого приготовляли кетгут, содержал споры этого микроба в среднем в 35% случаев. Cuboni (1957) в 857 образцах необработанного кетгута обнаружил столбнячную палочку. Lawbury и Lilly (1958) изучали 50 проб воздуха из операционной; в 33 пробах они обнаружили Cl. tetani. Этот микроб был обнаружен в пробах пыли с пола больницы, с одежды персонала и в 10 из 35 проб испражнений человека.

Присутствие возбудителя столбняка в ране не всегда приводит к заболеванию. Из ран у 11 людей, не болевших столбняком, было выделено 11 штаммов столбнячной палочки, вызвавших столбняк у животных (Hall, 1945). Во время корейско-американской войны в 1952—1953 гг. Lindberg, Wetzler, Marshall (1955) при обследовании 112 зимних ран обнаружили столбнячную палочку в 1,7% случаев, при обследовании 40 мазков с кожи — в 2,5% и 35 образцов одежды — в 5,7% случаев. Однако раненые столбняком не болели.

Распространение столбняка. Более высокое распространение столбняка в южных черноземных республиках и областях СССР с развитым сельским хозяйством и животноводством можно объяснить наличием лучших условий для сохранения, размножения и распространения в окружающей среде возбудителя столбняка. Большое количество домашних животных, в кишечнике которых размножается столбнячная палочка, способствует обильному обсеменению почвы этим микробом. Кроме того, по данным Е. Н. Мишустина и М. И. Перцовской (1954), в возделываемых черноземных почвах не только хорошо сохраняются столбнячные споры, но происходит и размножение возбудителя столбняка. Возможность размножения в почве столбнячной палочки подтверждается также и нашими исследованиями, результаты которых приведены выше.

Наши данные показывают, что между степенью обсемененности почвы спорами столбнячной палочки и заболеваемостью столбняком существует зависимость. Эти исследования в некоторой степени дают возможность объяснить причину различного распространения заболеваний столбняком в республиках и областях СССР.

В 1948 г. по нашему предложению была введена обязательная регистрация заболеваний столбняком в СССР. В результате с 1948 по 1964 г. были собраны статистические данные о состоянии заболеваемости столбняком как по СССР в целом, так и по отдельным республикам, краям и областям. Это дало возможность изучить распространение заболеваемости среди гражданского населения СССР. На основании полученных результатов можно считать установленным, что в ряде районов СССР столбняк вызывает более высокую смертность на 10 000 населения, чем такие инфекционные заболевания, как брюшной тиф, скарлатина, малярия и др., и приближается в этом отношении к таким широко распространенным инфекционным заболеваниям, как дизентерия, корь, коклюш и др.

С 1957 г. началось уменьшение количества регистрируемых случаев столбняка в целом по СССР. Однако, несмотря на проведение специфической профилактики, отмечалось увеличение заболеваемости столбняком в Узбекской и Таджикской ССР. Значительное уменьшение заболеваемости столбняком за последние годы отмечалось в РСФСР, УССР, Молдавии и во многих других местностях, что связано с проведением мероприятий по профилактике столбняка.

К. И. Матвеевым и Т. И. Сергеевой (1956) установлено, что столбняк в СССР имеет зональное распространение. Наиболее высокая заболеваемость регистрируется в южных республиках, краях и областях, расположенных в черноземной полосе и имеющих развитое сельское хозяйство и животноводство. В зависимости от ежегодного количества случаев столбняка территорию СССР можно разделить на четыре зоны (рис. 115).

Первая зона. Большое количество заболеваний столбняком наблюдалось в Украинской, Узбекской, Армянской, Азербайджанской, Молдавской, Таджикской и Туркменской ССР, в Краснодарском и Ставропольском краях, Ростовской, Воронежской, Курской, Тамбовской и Астраханской областях. Заболеваемость на этих территориях была от 0,13 до 0,57 на 10 000 населения. На эти республики, края и области приходилось в среднем 69% всей заболеваемости столбняком в СССР, в то время как в них проживало всего 34% населения СССР. Наиболее ясно неравномерность распространения столбняка была выражена в РСФСР. Ежегодно в 2 краях (Краснодарском и Ставропольском), 8 областях (Ростовской, Воронежской, Курской, Тамбовской, Саратовской, Пензенской, Оренбургской и Куйбышевской) отмечалось от 50 до 60% всей заболеваемости столбняком. В этих областях в среднем было ежегодно от 30 до 60 заболеваний. В Ставропольском крае ежегодно регистрировалось от 68 до 92, а в Краснодарском крае — до 265 заболеваний и более. В 1955 г. в указанных 2 краях и 10 областях (включая Белгородскую и Каменскую области) наблюдалось 56% заболеваемости столбняком в РСФСР, в 1956 г.—51%, в 1957 г.—62%, тогда как численность населения в этой зоне составляла около 12% населения РСФСР.

В Украинской ССР распространение столбняка по отдельным областям не отличается так резко, как в РСФСР. В большинстве областей ежегодно регистрировалось от 25 до 35 заболеваний. Однако в УССР имеется 9 областей, в которых ежегодно регистрировалось 40—50% заболеваемости столбняком всей республики. К ним относятся Винницкая, Полтавская, Одесская, Днепропетровская, Тернопольская, Запорожская, Киевская, Хмельницкая и Кировоградская области, где ежегодно наблюдалось от 28 до 85 случаев столбняка. Во всех этих областях широко развито сельское хозяйство и животноводство.

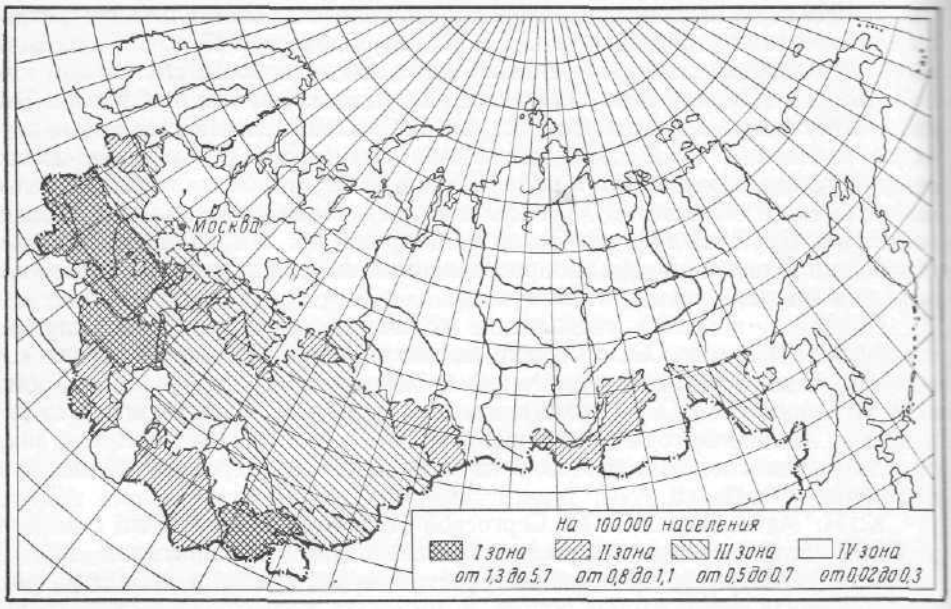


Рис. 115. Зональное распространение столбняка в СССР.

В Тернопольской области заболеваемость была 0,41 на 10 000 населения, в Кировоградской — 0,37, в Полтавской — 0,35, в Запорожской — 0,33, в то время как по всей Украинской ССР ежегодная заболеваемость столбняком равнялась 0,295 на 10 000 населения. По данным Г. К. Сахновской (1958), с 1948 по 1953 г. заболеваемость на 10 000 населения была равна в Тернопольской области 0,40, в Львовской — 0,28, Станиславской и Черновицкой — 0,26, Закарпатской — 0,22, Волынской — 0,16, Ровенской — 0,13 и в Дрогобычской области — 0,12. Заболеваемость столбняком в УССР в 3 раза выше, чем в РСФСР, где показатель заболеваемости равен 0,07 на 10 000 населения. Таким образом, в Украинской ССР также наблюдается зональное распространение столбняка, хотя оно не так резко выражено, как в РСФСР.

В других союзных республиках отмечается та же закономерность: в республиках, расположенных на юге, имеет место более высокая заболеваемость столбняком, чем в республиках, расположенных в средней полосе и на севере. Следует отметить, что в Узбекской ССР показатель заболеваемости столбняком к 1961 г. увеличился более чем в 2 раза, в Таджикской ССР — в несколько раз по сравнению с 1950 г., в Туркменской — с 0,11 до 0,27 на 10 000 населения. Все это указывает на неполную регистрацию столбняка в этих республиках, особенно у новорожденных: по мере улучшения регистрации увеличивается количество случаев столбняка. В Молдавской ССР ежегодно болело столбняком 120—160 человек, в Узбекской ССР — 140—170, в Таджикской — 47—110. Умерло 40—50% заболевших. В Таджикской, Армянской, Узбекской, Туркменской ССР среди заболевших столбняком велик процент новорожденных. В Армянской республике в 1956 г. из 34 заболевших 19 составляли новорожденные, а в 1957 г. среди 21 заболевшего было 10 новорожденных.

Вторая зона. К ней относятся 2 союзные республики, 3 автономные, 1 край и 7 областей, в которых ежегодно в среднем наблюдалось лишь 9% заболеваемости столбняком, в то время как в них проживало 11% населения СССР. В этих республиках было в среднем от 22 до 34 заболеваний в год, а в областях — 12—18 заболеваний в год, т. е. в 2—3 раза меньше, чем в первой зоне. Средний показатель заболеваемости в этой зоне был в $2^1/_2$ раза меньше, чем в первой зоне. Большинство республик и областей, отнесенных к этой зоне, расположены на юге, только Литовская ССР и Калининградская область находятся в средней полосе, но и в них заболеваемость столбняком не представляет собой редкости.

Третья зона. Сюда входят 4 союзные республики, 5 автономных и 8 областей — всего 17 административных единиц, расположенных большей частью в средней полосе. В них отмечалось 9% заболеваемости столбняком в СССР. В этой зоне проживало 19% населения СССР. Показатель заболеваемости в этих местностях был от 0,04 до 0,07 на 10 000 населения. Средний показатель был почти в 5 раз меньше, чем в первой зоне. В Киргизской ССР Дагестанской АССР и Орловской области показатель заболеваемости равнялся 0,07 на 10 000 населения. В Казахской ССР заболеваемость столбняком все время увеличивалась. Так, в 1953 г. было зарегистрировано 54 больных, в 1954 г. — 68, в 1955 г. — 72, в 1956 г. — 68, а в 1957 г. — 92 больных. В данное время наметилось некоторое уменьшение столбняка в Казахской ССР.

Четвертая зона. В нее входит Эстонская ССР и преобладающая часть областей РСФСР, расположенных в средней полосе, на Урале, в Сибири и на севере республики. Это зона спорадических случаев столбняка. Здесь было ежегодно в среднем 13% заболеваемости, регистрируемой в стране, хотя проживало 34% населения СССР. Показатель заболеваемости был от нуля до 0,03 на 10 000 населения.

Выяснение зонального распространения столбняка имело очень большое значение для определения характера профилактических мероприятий против столбняка в отдельных республиках, краях, областях и районах.

Большая часть заболеваний, приблизительно 80—86%, встречается среди жителей сельской местности. Женщины заболевают чаще (55%), мужчины реже (45%). Столбняк в некоторых местностях СССР имеет сезонный подъем летом; осенью заболеваемость уменьшается. В республиках, находящихся в Средней Азии, в Азербайджанской и Армянской ССР, сезонного увеличения заболеваний столбняком не наблюдается. В южных районах наибольшее количество случаев столбняка (80%) бывает в мае, июне, июле, августе и сентябре, в средней полосе — в июне, июле и в августе. В Молдавской, Украинской ССР, в Краснодарском крае и других южных районах бывает значительное количество случаев столбняка в осенние и зимние месяцы, однако их приблизительно в 4 раза меньше, чем летом.

Распространенность столбняка среди различных профессиональных групп населения различная: наиболее высокая заболеваемость наблюдалась среди колхозников (23,4—39,2%), учащихся (28,7—37%), дошкольников (9—22%) и домашних хозяек (10,4—13,5%).

Что касается распространенности заболевания по возрастам, то среди заболевших наибольшую группу составляли дети в возрасте от 7 до 14 лет (27—30%), а в группу от 1 года до 20 лет, куда входили дошкольники, школьники и различные учащиеся, вошло 47—70% всех заболевших.

Больные в возрасте 20—40 лет составляли 15—21%, а в возрасте старше 40 лет — 20—21%. В эти последние группы входили рабочие, колхозники, домашние хозяйки.

В большинстве случаев (80%) причиной столбняка у населения являлись мелкие бытовые травмы. Входными воротами столбнячной инфекции в 62—65 % случаев служили мелкие ранения нижних конечностей.

Это можно объяснить тем, что при значительных ранениях и травмах пострадавшие, как правило, обращались к врачу за помощью и им делали профилактическую прививку. При мелких же травмах (проколах, царапинах, ссадинах, потертостях, занозах и пр.) пострадавшие редко обращались за медицинской помощью.

Столбняк также является нередким осложнением при долго незаживающих язвах после отморожений и ожогов, если не производится его профилактика.

Столбняк у раненых в военное время. Столбняк у раненых в военное время наблюдался еще в Древней Греции и Риме. В процессе совершенствования оружия и увеличения участвовавших в войне людей количество больных столбняком стало возрастать.

В первую мировую войну 1914—1918 гг. столбняк по своей массовости был очень грозной инфекцией, осложнявшей лечение раненых. Так, по Kümmel (1915), в германской армии наблюдалось 5,65 заболеваний столбняком на 1000 раненых. Во французской армии, по данным Bary (1915) и Bazy (1935), на каждую 1000 раненых было 12 случаев столбняка. Такая высокая заболеваемость, по-видимому, наблюдалась во время боев в тех местностях Франции, почвы которых содержат споры столбнячной палочки в большом количестве. В английской армии заболеваемость столбняком составляла 1,17 на 1000 раненых (Bruce, 1920). По данным Boyd (1946), в английской армии в 1914—1918 гг. заболеваемость столбняком до применения сыворотки составляла 8 человек на 1000 раненых, после введения серопрофилактики столбняка она снизилась до 1 слўчая на 10 000 раненых. В армии США в первую мировую войну было на 523 158 раненых 70 случаев столбняка, или 1,34 на 10 000 раненых (Long, Sartwell, 1947).

По данным Н. Н. Бурденко (1938), в лечебных заведениях всех ведомств русской армии на 5 млн. раненых было 2614 больных столбняком, или 0,05%. Летальность при столбняке в половине лечебных учреждений равнялась 100%, а в остальных в среднем 88,49%.

За время второй мировой войны в английских, австралийских, новозеландских, южноафриканских, индийских и других колониальных войсках было 103 случая столбняка у раненых. В эту цифру входят 18 случаев столбняка, имевших место на Среднем Востоке. Не включены лишь немногочисленные случаи столбняка, бывшие в канадских войсках (Boud, 1946).

В войсках США, находившихся как в метрополии, так и на территории военных действий, было на 2 734 819 раненых солдат только 12 случаев столбняка (или 0,0004 на 10 000). Из 12 случаев столбняка 6 наблюдались среди вакцинированных, составлявших подавляющее большинство армии, и 6 — среди невакцинированных, представлявших незначительное меньшинство армии.

Long (1948) подчеркивает, что в японской армии с 1940 по 1944 г. было не менее 10 случаев столбняка на 100 000 солдат; во время боев в Нормандии среди раненых немецких солдат наблюдалось более 80 случаев столбняка.

В Советской Армии во время Великой Отечественной войны 1941—1945 гг. заболевание столбняком раненых наблюдалось на разных этапах их эвакуации. В. Н. Шейнис (1951) отмечает, что 0,6—0,7 на тысячу раненых характеризуют максимальную частоту осложнений военных травм столбняком во время Великой Отечественной войны.

ПРОФИЛАКТИКА

Столбняк относится к числу таких инфекций, профилактика которых достаточно хорошо разработана, созданы высокоэффективные препараты для активной иммунизации и серопрофилактики столбняка. Поэтому в настоящее время имеются все данные для того, чтобы не только снизить заболеваемость, но и ликвидировать в ближайшие годы столбняк в СССР.

На основании изучения эпидемиологии столбняка и состояния его профилактики в СССР были пересмотрены устаревшие методы его предупреждения и предложены новые, научно обоснованные. Для планового проведения мероприятий по профилактике столбняка за последние годы Министерством здравоохранения СССР даны все основные руководящие директивы.

Основные мероприятия, намеченные для снижения и ликвидации столбняка в СССР сводятся к следующему:

1) профилактика столбняка должна осуществляться с учетом его зонального распространения по территории Советского Союза;

2) в зонах с повышенной заболеваемостью, где показатель на 10 000 населения превышает 0,3, должна проводиться активная иммунизация столбнячным анатоксином всего сельского населения;

3) на всей территории СССР введена обязательная активная иммунизация против столбняка всех детей, а также лиц, предусмотренных в инструкции, которые по роду своей деятельности более подвержены опасности заболевания столбняком;

4) широко внедрена в практику во всех местностях активно-пассивная профилактика столбняка при травмах.

В данное время иммунизацию детей против столбняка проводят ассоциированными препаратами против столбняка, дифтерии и коклюша: коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакциной (КДС или АКДС), дифтерийно-столбнячным анатоксином (АДС). АДС — анатоксин представляет собой смесь концентрированных, очищенных дифтерийного и столбнячного анатоксинов, сорбированных на гидроокиси алюминия; в 1 мл препарата содержится 20 ЕС столбнячного анатоксина и 60Lf дифтерийного анатоксина. Вакцина АКДС содержит 20 млрд. коклюшных микробов, убитых формалином, 30Lf дифтерийного и 10 ЕС столбнячного анатоксина в 1 мл, сорбированных на гидроокиси алюминия.

Первичная иммунизация детей производится с 5—6 месяцев до 5 лет комбинированным препаратом против коклюша, дифтерии и столбняка (АКДС или КДС-вакциной). Курс иммунизации состоит из трех прививок по 0,5 мл с интервалом между инъекциями в 30—40 дней. Первую ревакцинацию проводят через 9—12 месяцев после законченного курса вакцинации однократно 0,5 мл АКДС или КДС-вакцины. Вторую ревакцинацию проводят через 2 года после первой (приблизительно в возрасте 3—4 лет) однократно путем введения 0,5 мл АКДС или КДС-вакцины. Последующие ревакцинации проводят детям 7—12 лет путем однократного введения 0,5 мл дифтерийно-столбнячного анатоксина (АДС). Для поддержания иммунитета против столбняка рекомендуется в дальнейшем каждые 8—10 лет вводить 0,5 мл очищенного адсорбированного столбнячного анатоксина. Этот метод иммунизации детей в СССР уже оказал свое значительное влияние на снижение заболеваемости детей столбняком.

Активная иммунизация взрослого населения в Советском Союзе осуществляется главным образом с помощью столбнячного анатоксина, пред-

ставляющего собой очищенный концентрированный препарат, сорбированный на гидроокиси алюминия, содержащий не менее 20 ЕС в 1 мл. Первичная иммунизация взрослых складывается из 2 прививок по 0,5 мл анатоксина с интервалом между инъекциями в 30—40 дней. Ревакцинация проводится через 9—12 месяцев, а в дальнейшем через каждые 8—10 лет путем однократного введения 0,5 мл анатоксина. Кроме того, по эпидемическим показаниям проводится иммунизация поливакциной, содержащей в прививочной дозе (1,5 мл) 0,1 мг полного брюшнотифозного антигена, 0,25 мг паратифозных А и В, а также 10 ЕС столбнячного анатоксина. После иммунизации поливакциной через 30—40 дней производится дополнительная инъекция 0,5 мл столбнячного анатоксина. Ревакцинация делается через 9—12 месяцев. Исследования, проведенные в последние годы в Советском Союзе и во многих зарубежных странах, показали, что профилактика столбняка одним анатоксином или в ассоциации с другими антигенами весьма эффективна.

Для профилактики столбняка у взрослых и детей при ранениях с повреждением кожных покровов, ожогах, обморожениях, а также при криминальных абортах предложены два основных пути в зависимости от того, был ли ранее иммунизирован против столбняка пострадавший или нет. В случаях легких ранений, когда достоверно известно, что раненый был полностью вакцинирован против столбняка и со дня последней ревакцинации прошло не более 10 лет, или раненый был вакцинирован не более 2 лет назад, но не ревакцинирован, вводят 0,5 мл столбнячного анатоксина.

Если же после очередной ревакцинации прошло не более 2 месяцев, то столбнячный анатоксин совсем не вводят.

Однако при тяжелых ранениях, загрязненных почвой, лицам, ранее привитым против столбняка более 10 лет назад или вакцинированным без ревакцинации более 2 лет назад, вводят 0,5 мл столбнячного анатоксина и через 30 минут другим шприцем в другой участок тела вводят не менее 3000 АЕ очищенной противостолбнячной сыворотки.

У непривитых против столбняка взрослых и детей профилактика столбняка осуществляется комбинированно путем одновременной активной и пассивной иммунизации, проводимой в наиболее короткий срок после ранения. Сначала вводят 0,5 мл столбнячного анатоксина, через 30 минут в другой участок тела вводят 3000 АЕ противостолбнячной сыворотки, через 5 дней столбнячный анатоксин вводят вторично в той же дозе. Первую вакцинацию проводят через 9—12 месяцев.

По мнению Smith, Evans, Jones (1963), одновременная активная и пассивная иммунизация против столбняка является эффективной. Eckmann (1963) и Ikic (1963) считают, что при одновременном введении анатоксина и сыворотки может быть задержка на несколько дней развития активного иммунитета, но он не может подавляться.

При профилактике столбняка анатоксином и сывороткой необходимо вводить раненому 3000 АЕ сыворотки. Б. В. Воскресенский (1958) сообщает, что в УССР в 1952—1954 гг. своевременно введенная сыворотка в количестве 1500 АЕ не защитила от заболевания столбняком 542 человека. По данным Patel, Mehta, Nanavati (1963), с 1954 по 1962 г. в один госпиталь в Бомбее поступило 4733 больных столбняком, из них 57 человек своевременно после ранения получали профилактическую дозу сыворотки в количестве 1500 АЕ. Эти сообщения, как и многие другие, подтверждают необходимость увеличения дозы сыворотки до 3000 АЕ.

Серопрофилактика столбняка в некоторых довольно редких случаях осложняется сильной реакцией на введение сыворотки раненому. Иногда после инъекции лошадиной сыворотки у людей развиваются крапивница, сывороточная болезнь, невриты, тяжелый анафилактический шок со смертельным исходом.

Для предупреждения тяжелых реакций у людей на введение лошадиной сыворотки необходимо ставить перед инъекцией сыворотки внутрикожную пробу путем введения 0,1 мл сыворотки, разведенной 1:100. Это дает возможность выявить у людей повышенную чувствительность к лошадиной сыворотке (Damman, 1961). Сыворотку необходимо вводить маленькими дозами, сначала 0,1 мл, а при отсутствии реакции через 30 минут — 1 час — всю дозу сыворотки.

В связи с тем что профилактика столбняка путем введения лошадиного антитоксина вызывает иногда тяжелые реакции, в США и Англии проведены наблюдения по пассивной иммунизации людей против столбняка с помощью человеческого антитоксина, введение которого не опасно. У доноров мужчин при ревакцинации против столбняка легко получить более 40 АЕ в 1 мл сыворотки (Smolens и др., 1961; Rubinstein, 1962).

Для ликвидации столбняка у новорожденных в местностях с высокой заболеваемостью столбняком взрослых, где должна быть проведена сплошная активная иммунизация населения против столбняка, мы предложили провести иммунизацию столбнячным анатоксином в первую очередь всех взрослых женщин. В случае беременности этих женщин необходимо за 15—20 дней до родов ревакцинировать их путем введения 0,5 мл столбнячного анатоксина. Если роды произошли на дому в плохих санитарных условиях, родильнице и новорожденному необходимо ввести по 3000 АЕ противостолбнячной сыворотки, а родильнице ввести также 2 раза с интервалом 5 дней по 0,5 мл анатоксина. До проведения сплошной иммунизации взрослых женщин необходимо провести иммунизацию беременных женщин столбнячным анатоксином. Вакцинацию надо начинать в конце первой — начале второй половины беременности введением 0,5 мл анатоксина, а затем через 30 дней еще 0,5 мл анатоксина с последующей ревакцинацией 0,5 мл анатоксина за 15—20 дней до родов.

В настоящее время ведется широкая апробация метода активной иммунизации против столбняка беременных женщин в некоторых районах СССР, где наблюдается столбняк новорожденных. Эти меры наряду с массовой санитарно-просветительной работой приведут к полной ликвидации столбняка у новорожденных.

Об эффективности профилактики столбняка у новорожденных путем иммунизации беременных женщин сообщает Katicht (1960). У беременных очень активно вырабатывается антитоксин, передающийся через плаценту плоду. Аналогичные наблюдения были проведены в Новой Гвинее Schofield, Tucker (1961).

Иммунизация беременных с целью предупреждения столбняка у новорожденных проводится также в Румынии. Condrea, Poenaru, Ersig, Filipesko (1961) сообщают, что после 3 инъекций анатоксина беременным женщинам у новорожденных имеется защитный титр антитоксина против столбняка.

Эти данные ясно показывают эффективность профилактики столбняка у новорожденных при иммунизации беременных женщин.

Анализ заболеваемости столбняком в СССР за период с 1960 по 1963 г. включительно показывает, что планомерное проведение мероприятий по профилактике столбняка уже дает свои результаты по снижению заболевае-

мости населения. Если среднегодовую заболеваемость столбняком за период 1953—1957 гг. в целом по Советскому Союзу принять за 100%, то среднегодовая заболеваемость за 1960—1963 гг. снизилась на 30%. В РСФСР заболеваемость снизилась к 1963 г. на 35%, а в Краснодарском крае — на 42% по сравнению с 1953—1957 гг. В некоторых районах Ростовской области, где наблюдалась высокая заболеваемость столбняком, в результате поголовной иммунизации населения столбняк полностью ликвидирован.

В Украинской ССР за 1960—1963 гг. отмечено стойкое снижение заболеваемости на 45% по сравнению с 1953—1957 гг.

Особенно показательно сравнение заболеваемости в Молдавской ССР в последние годы с заболеваемостью в период, предшествующий массовому развертыванию профилактики столбняка: если раньше показатель заболеваемости на 100 000 населения был в пределах 4—5,7, то к 1962 г. заболеваемость снизилась более чем в 2 раза. Подобное же снижение заболеваемости в 1962 — 1963 гг. имело место в Белорусской ССР.

Дальнейшее развертывание профилактических мероприятий против столбняка приведет в кратчайшие сроки к резкому сокращению заболеваемости и к полной ликвидации столбняка в ряде мест. Потребуется большая, напряженная работа всех медицинских работников и актива Красного Креста для выполнения этой благородной задачи.

ЛИТЕРАТУРА

Аверьянова Л. Л. Фактор времени в иммунитете против столбняка. Автореф. дисс. М., 1955.

Афанасьева В. БМЭ. М., 1963, т. 31, стр. 479.

Благовещенский В. А., Мармалевская Л. Я. и Исполатовская М. В. Ж. микробиол., 1959, № 10, стр. 78.

Бурденко Н. Н. Характеристика хирургической работы в войсковом районе. Л., 1939.

Виноградова И. Н. и др. В кн.: Материалы по обмену опытом Мин-ва здравоохранения СССР. М., 1957, № 1/53, стр. 32.

Воробьев А. А., Коробов А. М., Пояркова М. А. Ж. микробиол., 1962, № 8, стр. 107.

Гильдин С. Р., Гапонько А. С. и Ленц М. Н. Труды Узбекского ин-та эпидемиологии и микробиологии. Ташкент, 1949, т. 3, стр. 75.

Дмитровская Т. И. Сборник рефератов и аннотаций Казахского мед. ин-та. Алма-Ата, 1955, т. 2, стр. 270.

Захарьян Т. А. О распространенности бактерий столбняка в почве. Дисс. Спб., 1898.

Здродовский П. Ф. Проблема реактивности в учении об инфекции и иммунитете. М., 1950.

Иллютович А. Ю. и Тарасова И. Д. Сборник научных трудов Ставропольского научно-исследовательского ин-та вакцин и сывороток. Ставрополь, 1957, т. 4, стр. 213.

Кашинцева Н. С., Гильгут Е. А. и Буланова И. В. Ж. микробиол., 1957, № 10, стр. 89.

Коробов А. М. Разработка метода изготовления сорбированного столбнячного анатоксина из очищенного и концентрированного токсина. Автореф. дисс. канд. М., 1963.

Кремлев Г. И. Антибиотики, 1962, т. 7, № 10, стр. 907.

Крыжановский Г. Н. Ж. микробиол., 1957, № 7, стр. 142.

Крыжановский Г. Н. В кн.: Современные вопросы невризма в физиологии и патологии. М., 1958, стр. 582.

Крыжановский Г. Н. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1960, т. 49, № 1, стр. 42.

Крыжановский Г. Н. Столбняк. Вопросы патогенеза. Автореф. дисс. докт. М., 1963.

Макарова В. Р., Михайлова М. И., Зельманович Р. Я. и др. Использование новых методов в изучении и изготовлении вакцин и анатоксинов. Тезисы докладов на симпозиуме. М., 1964, стр. 44.

Максианович М. И. Мед. мысль Узбекистана, 1930, № 9—10, стр. 69.

Матвеев К. И. Эпидемиология и профилактика столбняка. М., 1960.

Матвеев К. И. и Соколов С. К. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1947, т. 23, № 6, стр. 405.
Матвеев К. И. и Сергеева Т. И. Тезисы докладов межинститутской научной конференции по проблеме «Анаэробы», 1956 г. М., 1956, стр. 77.
Матвеев К. И., Щекочихина Е. А., Сойкина Г. С. и др. Тезисы докладов межинститутской научной конференции по проблеме «Анаэробы», 1956 г. М., 1956, стр. 31.
Матвеев К. И., Соловьев С. В. и Волкова З. М. Ж. микробиол., 1957, № 3, стр. 54.
Матвеев К. И. и Булатова Т. И. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1958, т. 46, № 9, стр. 49.
Матвеев К. И. и др. В кн.: Анаэробные инфекции. Труды межинститутских конференций. М., 1960, т. 9, стр. 293.
Матвеев К. И., Щекочихина Е. А., Сойкина Г. С. и др. В кн.: Анаэробные инфекции. Труды межинститутских конференций. М., 1960, т. 9, стр. 88.
Мельников В. Н. и Коновалова Л. Н. Труды Уфимского ин-та вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова. Уфа, 1959, т. 6, стр. 117.
Мельников В. Н. и Измайлова М. К. В кн.: Использование новых методов в изучении и изготовлении вакцин и анатоксинов. Тезисы докладов на симпозиуме. М., 1964, стр. 45.
Мишустин Е. Н. и Перцовская М. И. Микроорганизмы и самоочищение почвы. М., 1954.
Монастырский Н. Д. Международ. клин., 1885, № 2, стр. 65.
Моргунов И. Н. и Хатунцев В. В. Ж. микробиол., 1955, № 5, стр. 34.
Орзуев М. И. и Матвеев К. И. Ж. микробиол., 1964, № 11, стр. 94.
Плецитый Д. Ф., Кацитадзе В. А., Монаенкова А. М. Докл. АН СССР, 1961, т. 137, № 3, стр. 743.
Салтыков Р. А., Резепов Ф. Ф. и Земсков Е. М. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1959, т. 48, № 8, стр. 81.
Сахновская Г. К. Заболеваемость столбняком и обсемененность почв Bact. tetani в западных областях УССР. Автореф. дисс. канд. Львов, 1959.
Сегаль М. С., Сахновская Г. К. В кн.: Анаэробные инфекции. Киев, 1957, стр. 85.
Сперанский А. Д. Элементы построения теории медицины. М., 1937.
Тихомиров М. П. Воен. мед. ж., 1915, т. 211, № 3, стр. 41.
Шаповалова Т. В. Ж. микробиол., 1950, № 12, стр. 56.
Шейнис В. Н. В кн.: Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941—1945 гг. М., 1951, т. 2, стр. 184.
Шишулина Л. М. Санит. и гиг., 1962, № 9, стр. 111.
Abel J. J. Science, 1934, v. 79, p. 63, p. 123.
Abel J. J., Hampil B. a. Jonas A. F. Bull. Johns Hopk. Hosp., 1935, v. 56, p. 317.
Abel J. J., Firor W. a. Chalian W. Bull. Johns Hopkins Hosp., 1938, v. 63, p. 373.
Agnileiro Moreira J. M., Braneiro R. L. a. Ghigliazza H. M. Sém. Méd., 1960, v. 117, p. 969.
Baylis J. H., Joseph J., Mackintosh J. a. oth. J. Path. Bact., 1952, v. 64, p. 47.
Bazy G. Presse méd., 1935, v. 45, p. 225.
Bazy G. Presse méd., 1935, v. 45, p. 901.
Behring. Dtsch. med. Wschr., 1893, p. 1253.
Bessemans A. et Monteny V. Compt. rend. Soc. biol., 1938, v. 127, p. 361.
Binns P. M. Brit. J. Prevent. a. Soc. Med., 1961, v. 15, p. 180.
Blawat F., Chyliński G., Wróblewska W. Przegl. epidemiol., 1958, T. 12, N 4, стр. 411.
Boiron H., Armengaud M., Lescale Y. et all. Bull. Soc. méd. d'Afrique Noire, 1961, v. 6, p. 269.
Boyd J. S. K. Lancet, 1946, v. 1, p. 113.
Brewer J. H. a. McLaughlin L. B. J. Am. Med. Ass., 1951, v. 148, p. 729.
Buzello A. u. Rahmel D. Arch. f. Klin. Chir., 1924, Bd. 130, S. 660.
Condrea P., Poenaru E., Ersig M. et al. Arch. Roum. path. Exp. et microbiol., 1961, v. 20, p. 549.
Cuboni E. Boll. Ist. sieroter. milanese, 1957, v. 36, p. 1.
Dammann F. Med. Welt., 1961, N 37, S. 1883.
De Lavergne, Helluy J. R. et Falvre G. Rev. Immunol., 1949, v. 13, p. 315.
Dubovsky B. J. a. Meyer K. F. J. Infect. Dis., 1922, v. 31, p. 614.
Eckmann L. Tetanus. Prophylaxis and therapy. Basel — Stuttgart, 1960.
Fildes P. Brit. J. Exp. Path., 1925, v. 6, p. 62.
Fisek N., Mueller J. H. a. Miller P. A. J. Bact., 1954, v. 67, p. 329.

Gören S. Bull. Inst. Pasteur., 1952, v. 50, p. 1162.
Gorini. Boll. Ist. sierter. milanese, 1951, v. 30, p. 502.
Hall I. C. Surgery, 1945, v. 18, p. 337.
Kaiser G. C., King R. D., Lempke R. E. a. oth. J. Am. Med. Ass., 1961, v. 178, p. 914.
Katitch R. V. Rev. immunol., 1960, v. 24, p. 521.
Kümmel. Beitr. z. Klin. Chir., 1915, Bd. 96, S. 421, S. 451.
Largier J. F. J. Immunol., 1956, v. 76, p. 393.
Legroux R. a. Ramon G. Compt. rend. Soc. biol., 1933, v. 113, p. 861.
Lemétayer E., Raynaud M., Nicol L. et Turpin A. Ann. Inst. Pasteur, 1954, v. 87, p. 1.
Lerner E. M. a. Pickett M. J. Arch. Biochem., 1945, v 8, p. 183.
Lindberg R. B., Wetzler T. a. oth. Ann. Surg., 1955, v. 141, p. 369.
Long A. P. Am. J. Publ. Health., 1948, 38, 4, 485—489.
Long A. P. a. Sartwell P. E. Bull. U. S. Army Med. Dept., 1947, v. 7, p. 371.
McCarroll J. R., Abrahams J. a. Skudder P. A. Am. J. Publ. Health, 1962, v. 52, p. 1669.
Martin L. Ann. Inst. Past., 1898, v. 12, p. 26.
Martiner R. J. a. Rittenberg S. C. J. Bact., 1959, v. 77, p. 156.
Meisel H. a. Rymkiewicz D. Med. dosw. i mikrobiol., 1954, Roc. 6, N 2, p. 191.
Meisel H. a. Rymkiewicz D. Med. dosw. i mikrobiol., 1957, v. 9, p. 375.
Melnotte P., Laffaille A., Nicol L. et Girard O. Rev. Hyg. Méd. Soc., 1962, v. 10, p. 436.
Meyer H. a. Ransom F. Arch. exp. Path., 1903, Bd. 49.
Miller P. A., Eaton M. D. a. Gray G. T. J. Bact , 1959, v. 77, p. 733.
Millo A. a. Scatoza F. Giorn. di microbiol., 1961, v. 9, p. 24.
Mueller J. H. a. Miller P. A. J. Immunol., 1943, v. 47, p. 15.
Mueller J. H. a. Miller P. A. J. Immunol., 1947, v. 56, p. 143.
Mueller J. H. a. Miller P. A. Tr. New York Acad. Sc., 1953, ser. II, v. 16, p. 20.
Mueller J. H. a. Miller P. A. J. Bact., 1954, v. 67, p. 271
Murray T. J. J. Bact., 1959, v. 78, p. 293.
Nicolaier A. Dtsch. med. Wschr., 1884, N 52, S. 842.
Occurrence of tetanus spores in materials used for dressing wounds. Brit. Med. J., 1959, 2 mai, N 5130, p 1150.
Ottino C. Giordi batt. Immunol., 1927, v. 2, p. 193
Patel J. C., Mehta B. C. a Nanavati B H. J. Indian. Med. Ass., 1963, v. 40, p. 443.
Pickett M. J. J. Biol. Chem., 1943, v. 151, p. 203.
Pillemer L. J. Immunol., 1946, v. 53, p. 237.
Pillemer L., Wittler R. a. Grossberg D. B Science, 1946, v. 103, p. 615.
Raynaud M. Compt rend. Acad. Sc., 1947, v. 225, p. 543.
Raynaud M., Blass J., Turpin A. Compt. Rend. Acad. Sci., 1957, v. 245, p. 862.
Raynaud M., Saissac R, Turpin A. et Rouyer M. Ann. Inst. Pasteur, 1953, v. 83, p. 693.
Raynaud M. et Turpin A. Compt. rend. Acad. Sc., 1956, v. 242, p. 574.
Raynaud M. et Turpin A., Bizzin B. Ann. Inst. Pasteur., 1960, v. 99, p. 167.
Richter S. u. Schreckenbach G. Klin. Wschr., 1954, Bd. 32, S. 260.
Rubinstein H. M. Am. J. Hyg., 1962, v. 76, p 276.
Savolainen T. Acta Path. Microbiol. Scandinav., 1951, Suppl. 91, p. 177.
Scheibel I. a. Assandri J. Acta Path. Microbiol. Scandinav., 1959, v. 47, p. 435.
Schofield F. D. a. Tucker V. M., Westbrook G R Brit Med. J., 1961, Sept. 23, N 5255, p. 785.
Smith J. W., Evans D. G., Jones D. A. a. oth. Brit. Med. J., 1963, N 5325, p. 207.
Smolens J., Vogt A. B., Grawford M. N. a. oth. J. Pediat., 1961, v. 59, p. 899.
Soru E., Istrati M., Poenaru E. et Sternberg M. Arch. Roum. Path. Exp. Microbiol., 1958, v. 17, p. 283.
Stone J. L. J. Bact., 1952, v. 64, p. 299.
Stone J. L. J. Bact., 1954, v. 67, p. 110.
Surjan M. Schweiz. Ztschr. allg. Path. Bakt., 1956, Bd. 19, S. 311.
Surjan M. Ztschr. allg. Path. Bakt., 1956, Bd. 19, S. 455.
Switalska A. Med. dosw. microbiol., 1962, v. 14, s. 35.
Tenbroeck C. a. Bauer J. H. J. Exp. Med., 1922, v. 36, p. 261.
Wright E. A. J. Immunol., 1953, v. 71, p. 41.
Wright E. A., Morgan R. S. a. Wright G. P. Path. Bact., 1950, v. 62, p 569.

Wright E. A., Morgan R. S. a. Wright G. P. Brit. J. Exp. Path., 1951, v. 32, p. 169.
Wright E. A. Morgan R. S. a. Wright G. P. Lancet, 1952, v. 2, p. 316.

КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ СТОЛБНЯКА

К. М. Лобан

Инкубационный период при столбняке обычно колеблется от 5 до 14 дней, но может быть более коротким (1—4 дня) и более длительным — до месяца и больше. Эти наблюдения одинаковы как для взрослых, так и для детей и новорожденных. Долгое время некоторые клиницисты полагали, что тяжесть течения столбняка и его исход зависят от сроков развития болезни после ранения. С установлением этиологического фактора была опубликована статистика многих клиницистов, показавшая, что чем короче инкубационный период, тем тяжелее течение болезни и хуже прогноз (Rose, 1897; Permin, 1914; В. А. Симагин и А. Н. Краевский, 1917; Buzello, 1929; Saegesser, 1938; С. С. Гирголав, 1945; А. Ю. Иллютович и И. Д. Тарасов, 1960; К. И. Матвеев, 1960, и др.). Считалось, что наивысший процент летальности наблюдается при инкубационном периоде в 1—7 дней.

Однако бывают случаи (как об этом писал еще С. П. Федоров в 1895 г.), когда при инкубационном периоде в 1—10 дней столбняк протекает легко, а при более длительной инкубации — тяжело и даже с летальным исходом. Позже это подчеркивалось в работах С. Л. Ерез (1940), А. И. Мануйлова (1942), Н. В. Соколова (1946), А. Д. Тохияна (1947), Е. Я. Лациника (1957) и др.

Опыт показывает, что объективная оценка тяжести болезни и ее прогноза может быть дана не только по срокам инкубационного периода, но также с учетом других объективных данных, о чем будет сказано ниже.

ТЕЧЕНИЕ, СИМПТОМЫ

Столбняк подразделяют на общий, или генерализованный, и местный, или локальный. У человека заболевание протекает, как правило, в виде общего столбняка. Он является следствием проникновения тетанотоксина в центральную нервную систему (спинной и продолговатый мозг), в основном, видимо, гематогенным путем. Симптомы болезни в таких случаях развиваются по нисходящему типу.

Болезнь начинается остро. Иногда возникновению типичных симптомов предшествуют продромальные явления в виде общего недомогания, тянущих болей в ране, подергивания прилегающих к ней мышц, повышенной реакции больного на внешние раздражения.

Первый характерный диагностический симптом болезни — это тризм, т. е. тоническое напряжение жевательных мышц, в связи с чем отмечается нарастающее затруднение при открывании рта. При очень тяжелых формах болезни зубы полностью сжаты и больной не может открыть рот. Другим важным симптомом болезни является сардоническая улыбка — risus sardonicus: лоб в морщинах, глазные щели сужены, губы больного растянуты, уголки рта опущены. Оба эти симптома относятся к числу ранних и характерны в своем сочетании только для столбняка.

Вскоре после тризма и сардонической улыбки возникает ригидность мышц затылка, опистотонус и сильная боль в спине. В связи с этим больные лежат в постели в типичном положении — на спине с запрокинутой назад (в большей или меньшей мере) головой и приподнятой над кроватью поясничной областью таким образом, что между спиной и постелью можно подвести руку. Позже появляется напряжение мышц живота, которые с 3—4-го дня болезни становятся твердыми, как доска, и мышц конечностей. Ноги обычно вытянуты, поэтому движения ограничены или, вернее, щадящие. Движения рук несколько свободнее. Важным дифференциально-диагностическим признаком является то, что тоническому напряжению при столбняке подвергаются только крупные мышцы конечностей. Мышцы же стоп и кистей рук, а следовательно, пальцы рук и ног почти всегда свободны от напряжения (Ф. С. Корганова-Мюллер, 1940; А. Ф. Билибин, 1962; К. М. Лобан).

Далее в процесс вовлекаются межреберные мышцы и диафрагма. Тоническое напряжение их ведет к ограничению дыхательных экскурсий, к поверхностному дыханию и учащению его. Вследствие тонического сокращения мышц промежности затруднены мочеиспускание и дефекация.

Длительное тоническое напряжение мышц служит причиной сильных мышечных болей. Оно также вызывает накопление в мышцах молочной кислоты, что в свою очередь ведет к ацидозу, ухудшающему общее течение болезни.

На фоне тонического напряжения почти всех групп произвольных мышц появляются общие, часто называемые клоническими или тетаническими, судороги длительностью от нескольких секунд до минуты, возникающие то несколько раз в течение суток, то каждые 3—5 минут. Различна и сила судорог: чем они сильнее, тем опаснее для жизни ввиду возможности асфиксии. Сильные общие судороги могут привести к компрессионным переломам позвонков или же к разрывам мышц. Чаще всего наблюдаются разрывы m. ilio-psoas и мышц живота.

В патогенезе клонических судорог лежит не только усиливающаяся эфферентная, но также и афферентная импульсация, связанная с неспецифическими раздражителями такого рода, как световые, звуковые, тактильные и т. д., ответная реакция на которые легко реализуется центральной нервной системой больных столбняком в связи с ее повышенной возбудимостью.

Клонические судороги наступают внезапно, без каких-либо предвестников. Во время приступов лицо больного синеет, глаза выражают ужас, а лицо — необычное страдание.

Туловище принимает положение более выраженного опистотонуса и лордоза — тело больного прикасается к кровати лишь головой и пятками — четко вырисовываются контуры мышц шеи, туловища и рук. Кожа, особенно лица, покрывается крупными каплями пота. Больные кричат и стонут от усиливающихся болей, стараются ухватиться руками за спинку кровати, чтобы создать лучшие условия для дыхания, которое в это время сильно нарушается. Как правило, во время клонических судорог больные прикусывают язык. Можно даже считать, что прикус языка типичен для столбняка, конечно, с учетом остальных симптомов болезни. Во время клонических судорог, если они удлиняются до 1 минуты и больше, может наступить асфиксия в результате гипертонуса межреберных мышц, диафрагмы и мышц гортани: дыхание останавливается и больной умирает, если ему срочно не оказать соответствующую помощь.

Столбняк обычно сопровождается повышением температуры при неправильном характере ее и постоянной потливостью, особенно усиливающейся во время судорог.

Клинический опыт показывает, что чем выше температура у больных столбняком, тем хуже прогноз. При температуре выше 41° прогноз почти всегда неблагоприятный, так как свидетельствует в одних случаях об очень высокой степени специфического токсикоза, а в других случаях — о развитии тяжелых осложнений (пневмония, сепсис и т. д.).

Специфических изменений со стороны органов дыхания при столбняке нет. Возникающие же нередко пневмонии вызываются вторичной микрофлорой, причем воспалительный процесс развивается довольно быстро в связи с уменьшением дыхательной экскурсии легких и развитием в них застойных явлений. С появлением пневмонии, часто трудно диагностируемой из-за ограничения подвижности легких, течение болезни обычно усугубляется ввиду постепенно нарастающих явлений гипоксемии и гипоксии, а значит, и ацидоза. Появляющийся при пневмонии кашель характеризуется затруднением отхаркивания мокроты вследствие напряжения межреберных мышц и диафрагмы. Нередко же каждый кашлевой толчок ведет к появлению приступа клонических судорог. Накапливающаяся таким образом в трахеобронхиальном дереве мокрота становится механическим препятствием для прохождения воздуха, что, естественно, еще больше ухудшает легочную вентиляцию, а в целом и течение болезни. Пневмония сама по себе может быть причиной смерти. Чаще же, однако, летальный исход наступает вследствие асфиксии.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы выявляются по мере нарастания судорожного синдрома. Пульс с 3—4-го дня болезни учащается и становится напряженным, а тоны сердца — громкими при отсутствии изменений границ. Эта картина объясняется тоническим напряжением всех групп мышц и констрикцией сосудов в результате такого напряжения, особенно вен. Артериальное давление при усилении и учащении судорог нередко повышается. Следовательно, деятельность сердца осуществляется с большой нагрузкой. Особенно страдает при этом правое сердце. Понятно, что такую нагрузку может преодолеть лишь сердечная мышца, обладающая хорошими компенсаторными свойствами. В противном случае может быть расширение границ сердца с истощением компенсаторных функций, особенно при нарастании гипоксии и ацидоза. Тогда громкие сердечные тоны сменяются глухими и может наступить паралич сердца.

Изменений со стороны органов брюшной полости у больных столбняком не наблюдается.

В течение всей болезни сознание остается нормальным. Однако всегда отмечается раздражительность больных, что объясняется как сильными болями в мышцах, так и длительной бессонницей. Чувствительность кожи, а также кожные и сухожильные рефлексы обычно повышены. Реакция зрачков всегда нормальная. Положителен симптом Кернига.

При местном столбняке симптомы болезни развиваются по восходящему типу. Патогенетически эта форма болезни является следствием продвижения тетанотоксина от места его образования в ране по двигательным волокнам периферических нервных стволов до соответствующих сегментов спинного мозга с ответной реакцией на действие токсина прежде всего со стороны мышц в области раны, где сначала возникает боль, а затем тоническое напряжение мышц и клонические судороги их. В дальнейшем тетанотоксин может продвигаться по длиннику спинного мозга с вовлечением в процесс новых, как правило, вышележащих сегментов спинного

мозга; соответственно появляются характерные симптомы болезни со стороны новых групп мышц от раны и выше. Однако следует подчеркнуть, что если у мелких лабораторных животных (белые мыши, кролики, кошки и т. д.) местный столбняк представляет собой основное проявление болезни, то у человека он наблюдается редко. Почти всегда процесс генерализуется по мере поражения новых отделов спинного мозга.

Типичным выражением местного столбняка у человека является так называемый лицевой паралитический столбняк Розе.

При так называемой головной форме столбняка в судорожный процесс вовлекаются преимущественно дыхательные мышцы, мышцы лица, шеи и глотки (т. е. сферы моторных черепномозговых нервов) со спазмами глотательной мускулатуры, особенно при проглатывании жидкости и пищи (гидрофобия), мышц голосовой щели, диафрагмы и межреберных мышц. Это одна из тяжелейших форм болезни, ибо в таких случаях обычно поражается верхний отдел спинного и продолговатый мозг, чем обусловливается поражение жизненно важных центров его, в частности центра дыхания и ядер блуждающего нерва. При этой форме столбняка смерть может наступить не только от асфиксии вследствие судорожного синдрома, но также и от паралича сердца или дыхания. В таких случаях предвестниками неблагоприятного исхода являются учащение дыхания до 60 в минуту и значительная тахикардия. Эту форму болезни называют еще «бульбарным» столбняком (З. И. Вольфсон и В. В. Громов, 1940; А. Н. Онанова, 1941; Н. К. Рязанцева, 1950, и др.). В связи с изложенным мы считаем необходимым отметить, так же как и Calvin (1944), что головной столбняк является не местным, как это считают некоторые авторы (М. Г. Малкина, 1948; Н. П. Патрик, 1962), а генерализованным в патогенетическом и клиническом отношении процессом, развивающимся по нисходящему типу, чем эта форма болезни и отличается от лицевого паралитического столбняка.

По тяжести течения болезни наши отечественные авторы подразделяют столбняк на очень тяжелую, тяжелую, среднетяжелую и легкую формы. Некоторые же зарубежные клиницисты тяжесть болезни оценивают по степеням: I степень соответствует легкой форме по нашей классификации, II — среднетяжелой, III — тяжелой и IV — очень тяжелой.

Для определения тяжести болезни мы, так же как Pratt (1945), Devens и Schostok (1957), Pinheiro (1957), Alhady, Castro и Klotzel (1958), Mollaret (1960), считаем необходимым и правильным учитывать не только длительность инкубационного периода, но также выраженность судорожного синдрома и быстроту его развития с появления первых признаков столбняка (на что впервые обратил внимание С. П. Федоров в 1895 г., а затем и Cole в 1942 г.), температурную реакцию, состояние сердечно-сосудистой деятельности, наличие осложнений.

При легкой форме болезни, кстати, редко наблюдаемой, отмечается умеренно выраженный тризм, сардоническая улыбка, опистотонус, слабо выраженный гипертонус других групп мышц, нормальная или субфебрильная температура; тахикардии нет или она незначительная; инкубационный период чаще длится более 20 дней, но может быть и короче, а симптомы болезни развиваются в течение 5—6 дней. Клонические судороги отсутствуют или они незначительны.

При среднетяжелой форме наблюдаются те же симптомы, а также нечастые (несколько раз в течение суток) и умеренно выраженные клонические судороги, умеренная тахикардия, субфебрильная или иногда высокая температура, умеренная потливость; инкубационный период равен

15—20 дням; вся клиника болезни развивается в течение 3—4 дней. Болезнь протекает остро или подостро.

При тяжелой форме болезни симптомы те же, что и при среднетяжелой, но уже с присоединением частых (несколько раз в течение часа) и интенсивных клонических судорог, выраженной потливости и тахикардии, высокой температуры, постоянно повышенного тонуса мышц между приступами судорог, возможных осложнений в виде пневмонии; симптомы болезни развиваются через 24—48 часов; инкубационный период равен 7—14 дням, но может быть и более длительным. Болезнь всегда развивается остро.

При очень тяжелой форме на фоне высокой или даже гиперпиретической температуры, значительной тахикардии появляются очень частые (несколько раз в течение 1—5 минут) и сильные клонические судороги, сопровождающиеся цианозом и угрожающие асфиксией; симптомы болезни развиваются в течение 12—24 часов, инкубационный период продолжается до 7 дней, но может быть и более длительным. Эта форма болезни развивается остро, а часто молниеносно и тогда обычно заканчивается смертью. К таким формам болезни почти всегда относится головной, гинекологический, послеродовой (пуэрперальный) и послеоперационный столбняк, столбняк новорожденных.

Относительно головного столбняка уже говорилось, что его тяжесть объясняется поражением токсином продолговатого мозга. Что касается гинекологического столбняка или столбняка, развивающегося после криминального аборта, то тяжесть болезни в таких случаях определяется рядом обстоятельств. Прежде всего в полости матки создаются наилучшие анаэробные условия для развития столбнячной палочки и образования в большом количестве токсина. Кроме того, в полость матки одновременно со столбнячной палочкой может быть занесена и другая микрофлора, в частности стафилококки, которые, с одной стороны, способствуют более быстрому развитию столбнячной палочки (синергизм), а с другой — к возникновению местных воспалительных явлений и довольно часто к сепсису. Это резко ухудшает течение болезни и прогноз обычно становится крайне неблагоприятным (*А. С. Боброва*, 1941; *И. П. Беклемишев*, 1955; *С. В. Смоленков*, 1958; Р. Б. Эпштейн, 1960, и др.). Эти же причины определяют тяжесть болезни при послеродовом и послеоперационном столбняке, когда летальность бывает почти абсолютной.

Послеродовой столбняк развивается, когда роды происходят в антисанитарных условиях и особенно тогда, когда роды принимают невежественные люди, которые для остановки кровотечений тампонируют влагалище тряпьем, листьями подорожника и т. д.

Послеоперационный столбняк неоднократно описывался в литературе (Buzello, 1929; Л. И. Лозинский, 1939; Ф. С. Корганова-Мюллер, 1940; А. М. Мажбин, 1957; Rostock, 1950; Г. Б. Логвинский, 1954; Hollmann, 1960, и др.). Мы также наблюдали 3 больных, у которых столбняк развился после операций. В редких случаях он может возникнуть после вмешательства по поводу старых осколочных ранений, загрязненных в свое время спорами Cl. tetani. Столбняк может развиться и после операций на желудочно-кишечном тракте, матке и мочеполовых органах даже при самых совершенных методах стерилизации инструментов и перевязочного материала в связи с тем, что столбнячная палочка, находясь в желудочно-кишечном тракте человека в качестве сапрофита, при этих операциях может проникать в размозженные ткани и приводить к заболеванию. То же иногда бывает и при операциях на матке и влагалище, на мочеполовых путях. Не исключена возможность заноса возбудителя в операционную рану с инстру-

ментарием (Hollmann, 1960) или кетгутом, о чем сообщают многие клиницисты, наблюдавшие столбняк после операции.

Особого внимания требует столбняк новорожденных, который в нашей стране встречается относительно редко.

А. В. Мазурин и Нгуен Фук-Нги (1962), М. П. Матвеев (1960) и другие авторы отмечают, что болезнь часто начинается с продромальных явлений, хотя они и неотчетливы, но все же матери указывают на изменение в поведении ребенка, в частности беспокойство, пронзительный крик, вялое сосание груди. Лишь с появлением более выраженных симптомов, таких, как отказ от груди и затруднение глотания, родители обращаются к врачу, который обычно и констатирует наличие тризма. Симптомы болезни нарастают быстро: появляется сардоническая улыбка, затруднение дыхания, задержка стула и мочеиспускания, тоническое напряжение всех групп мышц с типичной картиной опистотонуса. У детей с весом менее 3 кг чаще отмечается плевростотонус — изгиб тела дугой в сторону (А. В. Мазурин и Нгуен Фук-Нги). Голова у детей всегда сильно запрокинута назад, глаза закрыты, лицо морщинистое из-за спазма мимической мускулатуры. Преобладание силы сгибателей ведет к тому, что руки согнуты в локтях, а пальцы сжимаются в кулак (рис. 116). Положение нижних конечностей самое разнообразное. Преобладают очень тяжелые и тяжелые формы болезни. Часто у новорожденных столбняк сочетается с патологическим процессом и в области пупка с наличием гнойного и кровянисто-гнойного отделяемого.

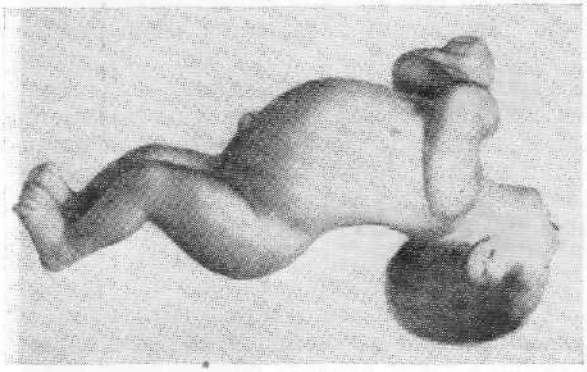


Рис. 116. Столбняк у новорожденного.

Продолжительность столбняка — 2 — 4 недели. Однако острый период, когда вся клиническая картина определяется клоническими судорогами, состоянием дыхания и сердечно-сосудистой деятельности, длится 10—15 дней. Это самый опасный период в отношении исхода болезни. С 13—15-го дня болезни (в случаях выздоровления) можно говорить о начале реконвалесценции, которая протекает всегда медленно. С этого времени клонические судороги становятся более редкими и менее интенсивными, а с 17—18-го дня прекращаются полностью. Что касается тонического напряжения мышц, то оно выявляется до 22—25-го дня и позже, причем отмечается дольше всего со стороны мышц спины и живота. Медленно проходит и тризм. У большинства больных долгое время в период реконвалесценции и даже после выписки наблюдается тахикардия.

Мы никогда не наблюдали рецидивов столбняка. Но об этом сообщали Н. К. Розенберг (1938), Ф. С. Корганова-Мюллер (1940), Rostock (1950) и другие авторы, подчеркивая, что рецидивы болезни встречаются редко. Они возникают через несколько недель и даже месяцев после полного выздоровления. Картина болезни типична и характеризуется наличием тех же симптомов, что и в остром периоде. Известны случаи, когда больные, выздо-

ровевшие в остром периоде болезни, умирали вследствие рецидива (Н. К. Розенберг, Ф. С. Корганова-Мюллер).

По-видимому, в ряде случаев имелся не рецидив, а новое заражение, однако не исключено, что столбнячные палочки могут инкапсулироваться и сохраняться в организме после первой травмы, а при новой травме или под влиянием какого-либо другого воздействия могут вновь активизироваться и вызвать рецидив болезни.

Осложнения могут быть подразделены на две группы: 1) связанные с патогенезом болезни и 2) вторичные, вызванные присоединением вторичной флоры. К числу осложнений первой группы относятся компрессионная деформация позвоночника (тетанускифоз) и разрывы мышц, выявляемые в остром периоде болезни, мышечные контрактуры и параличи III, VI и VII пар нервов, обнаруживаемые в период полного выздоровления больного.

Тетанускифоз, обычно грудного отдела позвоночника, является следствием судорог длинных мышц спины и, по-видимому, некоторой порозности костной ткани в связи с нарушением циркуляции крови и снабжения ею костной ткани позвонков. Этот процесс заканчивается, по данным М. А. Козлова (1941), С. М. Буачидзе (1957), Ф. С. Коргановой-Мюллер, как правило, полным восстановлением формы и функции позвоночника в течение 1½—2 лет.

Следствием сильных клонических судорог могут быть также разрывы мышц, в первую очередь m. ileopsoas и мышц передней стенки живота.

Из осложнений, вызванных вторичной флорой, чаще всего наблюдаются бронхопневмонии, а иногда и лобарные пневмонии. Нередко встречается и сепсис. Все эти осложнения резко ухудшают течение основного процесса и даже могут явиться непосредственной причиной смерти.

Диагноз. При среднетяжелых, тяжелых и очень тяжелых формах болезни клиника столбняка типична и не представляет трудностей для диагностики. В некоторых же случаях, особенно при легком течении, болезнь приходится дифференцировать с другими заболеваниями, имеющими близкую симптоматику. К их числу относятся миозит или нейромиозит, истерия, перитонзиллит, заглоточный абсцесс, бешенство, перелом основания черепа, отравление стрихнином, тетания. Самые ранние симптомы у большинства больных столбняком — тризм с затруднением приема пищи и сардоническая улыбка. Появление затем болей в мышцах всех групп, особенно спины, ригидности мышц затылка, живота, конечностей, опистотонуса, затруднения дыхания, тахикардии и потливости при нормальной реакции зрачков и ясном сознании подтверждают диагноз. Походка в легких случаях заболевания скованная — «по стойке смирно» или с несколько запрокинутой кзади головой и туловищем. Все эти симптомы выявляются лишь при тщательном опросе и осмотре больного. Кроме того, надо всегда помнить о возможности возникновения столбняка у лиц, получивших различного рода ранения.

Лабораторный метод диагностики столбняка см. выше (стр. 538).

Прогноз. Летальность при столбняке (без применения современных методов лечения) очень высока. При очень тяжелой и тяжелой формах болезни летальность достигает нередко 80—90%. К числу таких тяжелых форм относятся столбняк новорожденных, пуэрперальный и послеоперационный столбняк, головной столбняк. Следует подчеркнуть важное прогностическое значение некоторых симптомов болезни. Наши наблюдения и данные других клиницистов свидетельствуют о том, что судорожный синдром с преимущественной локализацией в области голосовой щели и гиперпиретическая температура — крайне неблагоприятные признаки. То же сле-

дует сказать и о нарастающей тахикардии или о смене ее брадикардией и нарастающим тахипноэ. Трудно установить зависимость между характером травмы и прогнозом. У детей и лиц пожилого возраста столбняк протекает тяжелее, чем у молодых и лиц среднего возраста.

Местный столбняк протекает всегда легко с благоприятным исходом. Однако в случаях генерализации болезни прогноз становится хуже.

Особенности патогенеза стобняка определяют и причины смерти при нем, а именно: 1) асфиксия вследствие судорожного синдрома; 2) паралич сердечной деятельности или дыхания; 3) осложнения болезни (пневмония, сепсис); 4) истощение. С помощью современных методов лечения удается значительно снизить летальность при столбняке.

ЛЕЧЕНИЕ

Исходя из основ патогенеза, все клиницисты в настоящее время в лечении столбняка придерживаются принципа комплексности в целях разностороннего воздействия на организм больных. В такой комплексной терапии должно предусматриваться решение многих задач. Одной из них является создание условий полного покоя больным.

Вторая задача — нейтрализация вновь поступающего из раны и циркулирующего в крови токсина. Она достигается путем введения противостолбнячной сыворотки. Ее рекомендуется назначать по 100 000—150 000 АЕ внутримышечно 2 дня, а при очень тяжелом течении болезни — максимум 3 дня (по Безредке).

Иногда можно рекомендовать в первый день лечения внутримышечное введение сыворотки в сочетании с внутривенным, вводя ее таким образом до 50 000 АЕ капельно, предварительно разведенную в 250—300 мл физиологического раствора, т. е. в соотношении 1 : 5—1: 10 *и подогретую до 37°. Детям дозы соответственно уменьшаются в зависимости от возраста* и колеблются в пределах 20 000—80 000 АЕ. Общекурсовая доза обычно исчисляется в пределах 200 000—350 000 АЕ для взрослых, 120 000—200 000 АЕ для детей старшего возраста и до 50 000 АЕ новорожденным. Благодаря указанным дозам обеспечивается высокий антитоксический титр сыворотки в крови больного сроком до 3 недель и даже больше и значительно уменьшаются сывороточные реакции (по нашим наблюдениям примерно до 18% с 40% при длительном введении сыворотки), в том числе и возможность анафилактического шока. Кроме того, частое и длительное введение сыворотки ведет к выработке антител к сывороточному белку, в связи с чем антитоксин быстро выводится из крови и тем самым снижается эффективность сыворотки. Что касается других способов введения сыворотки, то опыт показывает их теоретическую необоснованность и практическую неполноценность. Особенно это относится к эндолюмбальной и субокципитальной аппликации, после которых возможен даже смертельный исход.

Показано также введение столбнячного анатоксина. Нативный анатоксин вводится по 1—2 мл 3—4 раза за время болезни с интервалом в 1—2 дня (адсорбированный анатоксин — в дозе 0,5 мл). При назначении препарата обязательным условием является введение его за 30 минут до сыворотки и в сторону, противоположную инъекции сыворотки.

Третья, и основная, задача — уменьшение или полное прекращение тонических и клонических судорог в целях предупреждения асфиксии. Для этого назначаются седативно-наркотические, а в последние годы кураре-подобные, нейроплегические и атарактические средства. Из седативно-наркотических средств лучше всего использовать хлоралгидрат (до 2 г pro dosi 4—5 раз в сутки в виде клизм) и барбитураты (люминал, веронал, мединал, нембутал и особенно гексенал в терапевтических дозах; в этих дозах их хорошо использовать в дополнение к хлоралгидрату). С той же целью можно назначать и бромиды как per os (Sol. Natrii bromati 6,0:200,0 по 2 столовые ложки на ночь), так и внутривенно (Sol. Natrii bromati 10% по 5—

10 мл на одно введение). Что же касается широко рекомендовавшегося ранее в нашей литературе морфина для лечения больных столбняком, то мы исключили его из арсенала лечебных средств ввиду того, что он угнетает витальные центры продолговатого мозга, особенно центр дыхания, которые при столбняке и без того угнетаются столбнячным токсином.

Из заменителей кураре лучше всего назначать средства конкурентного или антидеполяризующего типа — отечественные препараты кондельфин, элатин и диплацин и зарубежный d-тубокурарин. Кондельфин и элатин лучше назначать в дозах, которые дают в той или другой степени релаксирующий эффект без паралича дыхательной мускулатуры. Для кондельфина такими дозами являются 2—2,5 мг/кг или 0,1—0,2 г 6—8 раз в сутки для взрослых и 0,025—0,05 г 6—8 раз для детей старше 2 лет, а для элатина — 0,8—1 мг/кг или 0,04—0,05 г 6—7 раз в сутки для взрослых и соответственно детям. Благодаря пероральному применению и кондельфин, и элатин медленно всасываются в желудочно-кишечном тракте и потому срок действия их длится 3—3½ часа, т. е. больше, чем у других кураризантов.

Как ургентное средство в случаях необходимости срочного снятия угрожающих асфиксией судорог вводится диплацин в дозах 0,7—3 мл 2% раствора (в зависимости от возраста) или 0,8—1 мг на 1 кг веса.

Иногда в дополнение к указанным средствам можно назначать внутримышечно сернокислую магнезию, оказывающую, как известно, слабое кураризирующее действие.

Наряду с тактикой частичной кураризации для лечения некоторых очень тяжело больных курареподобные средства назначаются в полных парализирующих дозах — 3—4,3 мг/кг для диплацина (8—14 мл 2% раствора) или 5—8 мл 0,1% раствора парамиона, d-тубокурарин с переводом больных на искусственное управляемое аппаратное дыхание. При такой тактике лечения используются и деполяризующие кураризанты — дитилин (отечественный препарат), миорелаксан, прокуран, листенон, сукцинилхолин (зарубежные средства).

Из нейроплегических средств используется аминазин, как один, так и в составе литической смеси с промедолом как анальгетиком и димедролом как антигистаминным и в некоторой степени нейроплегическим средством.

Аминазин обладает многообразными фармакодинамическими свойствами, в частности оказывает противосудорожное, антигистаминное и снотворное действие, причем вызываемый им сон близок к физиологическому. Дозы 1,5—1,7 мг/кг на однократное внутримышечное введение вызывают достаточную релаксацию мышц длительностью 3—5 часов. Следовательно, взрослым необходимо вводить 2—4 мл 2,5% раствора препарата 4—5 раз в сутки. Детям от 1 года до 7 лет препарат назначается до 1 мл, а от 8 до 14 лет — до 2 мл. Промедол по 0,5—1 мл 2% раствора вводится 3—4 раза в сутки, а димедрол — по 0,05 г порошка или 1—2 мл 2% раствора до 4 раз в сутки для взрослых; детям промедол и димедрол назначаются в соответствующих терапевтических дозах. В последнее время димедрол часто и с хорошим эффектом заменяется венгерским препаратом пипольфеном, который можно назначать по 25—50 мг (1—2 таблетки) 3 раза в сутки для взрослых и в соответствующих дозах для детей.

Ввиду того что аминазин иногда в больших дозах может отрицательно влиять на вегетативные центры, в частности снижать артериальное давление, его лучше назначать с препаратом того же характера действия, но менее токсичного — с андаксином (по 0,4 —4—5 раз в сутки для взрослых). Тогда доза аминазина значительно снижается.

Четвертая задача — предупреждение и лечение вторичных осложнений болезни, особенно пневмоний и сепсиса. С этой целью рекомендуется назначение комплекса антибиотиков (пенициллин, стрептомицин, тетрациклин, мицерин, эритромицин, мономицин, сигмамицин в принятых терапевтических дозах, а иногда и в довольно высоких). Можно прибегать к комбинированному назначению антибиотиков с сульфаниламидами.

Для поддержания сердечной деятельности у больных с тяжелым и очень тяжелым течением болезни, а также и некоторых больных со среднетяжелыми формами ее, показано применение камфары и кордиамина, которые улучшают обмен в сердечной мышце. При значительной тахикардии внутривенно вводится 40% раствор глюкозы по 40—60 мл 1—2 раза в сутки вместе с коргликоном или, лучше, со строфантином. При явлениях прогрессирующего падения сердечной деятельности, чаще наблюдаемого при пневмонии и сепсисе, когда развиваются явления тканевой гипоксии, целесообразна периодическая ингаляция кислорода, введение прессорных средств типа эфедрина внутримышечно, а также мезатона и норадреналина внутривенно или тем же путем полиглюкина до 700—1000 мл.

В целях борьбы с ацидозом важное значение имеет поддержание электролитного баланса путем введения ощелачивающих растворов типа Рингера — Локка, белкового и углеводного баланса — путем введения гидролизина, аминопептида, плазмы крови; показано также введение физиологического раствора.

Питание больных столбняком производится высококалорийной жидкой пищей (бульоны, компоты, молоко, кефир, сметана, сырые яйца, кисели, чай) с помощью поильников с резиновыми наконечниками, если больной может глотать и это у него не вызывает гидрофобию. В противном случае (при сильном тризме, гидрофобии) такая пища осторожно вводится с помощью тонкого зонда, осторожно введенного в желудок через нос (только после введения хлоралгидрата или аминазина).

При очень тяжелом течении болезни по соответствующим показаниям (закупорка мокротой трахеобронхиального дерева, нарушение акта глотания, гидрофобия, наличие пневмонии или ателектазов, отсутствие эффекта от консервативной терапии и, наконец, необходимость перевода больных в процессе лечения на искусственное управляемое дыхание) производится трахеостомия. Нередко уже только трахеостомия способствует улучшению легочной вентиляции и уменьшению судорог при указанной выше терапии.

Однако чаще в таких случаях возникает необходимость перевода больных на искусственно управляемое аппаратное дыхание после предварительной тотальной кураризации.

С этой целью можно использовать аппараты, работающие ритмично под положительным перемежающимся давлением (ДП-1, ДП-2, полиомат) или аппараты, работающие с постоянным объемом типа универсального респиратора «Энгстрем». Аппараты этого типа являются лучшими, так как они работают на заданном объеме с постоянным числом дыханий в минуту и потому всегда можно дозировать количество вдыхаемого и выдыхаемого воздуха. Число дыханий при этом для взрослых обычно устанавливается 18—22 в минуту с воздушно-кислородным режимом в соотношении 2:1—3:1; минутный объем легких 10—12 л (7—8 л воздуха и 3—4 л кислорода), положительное давление от 0 до 30 см, отрицательное —от 0 до 10 см водяного столба. Для детей устанавливается соответствующий режим (Л. И. Попова, 1958).

Лечебная тактика в отношении больных столбняком должна строиться с учетом тяжести течения болезни. Больным с легкой формой заболевания (наблюдаемой редко) лучше всего начинать лечение с назначения в соответствующих дозах хлоралгидрата и барбитуратов и уже на их фоне вводить противостолбнячную сыворотку, анатоксин и другого рода лечебные средства. Иногда можно дополнять терапию аминазином.

Больным со среднетяжелой формой в дополнение к изложенной терапии показано назначение кондельфина или элатина, андаксина и, по показаниям, литической смеси (аминазин, димедрол или пипольфен, промедол) в небольших дозах, антибиотики и при необходимости сердечные средства типа камфары и кофеина; обязателен сестринский пост.

При тяжелом течении назначается весь комплекс лечебных средств. К их числу относятся противостолбнячная сыворотка, анатоксин, кондельфин или элатин и, при необходимости, диплацин, хлоралгидрат, дополняемый барбитуратами в чередовании с андаксином, и литическая смесь, причем дозы входящих в нее лекарственных средств индивидуализируются, начиная со средних; это в первую очередь касается аминазина. При систематическом назначении литической смеси необходимо регулярное наблюдение за артериальным давлением; при его снижении следует применять сосудистые препараты (эфедрин, мезатон, адреналин, норадреналин) и сердечные средства (коргликон, строфантин), а также полиглюкин.

Того же объема терапевтической тактики необходимо придерживаться и при очень тяжелом течении болезни. Тем не менее в силу значительной столбнячной интоксикации судороги не всегда удается снять. Поэтому нередко внутривенно вводится диплацин в дозе до 3 мл 2% раствора взрослым (до 1 мл детям до 7—8 лет, до 1,5 мл детям до 14 лет) для профилактики асфиксии.

Препарат можно назначать по нескольку раз в сутки с учетом того, что он оказывает свое действие в пределах 40—60 минут. При наступлении асфиксии также вводится диплацин в той же дозе, и с наступлением релаксации мышц (обычно через 1—1½ минуты) производится искусственное ручное дыхание по Сильвестру или путем массажа грудной клетки с расчетом 20—24 дыхания в минуту либо путем вдувания воздуха больному через рот (предварительно закрыв пальцами носовые ходы). Но лучше всего в таких случаях пользоваться аппаратами для искусственного дыхания. И, наконец, при отсутствии положительного эффекта при указанной терапии больных переводят на длительное управляемое дыхание с назначением паралитических доз кураризантов.

При обширных инфицированных ранениях необходима первичная хирургическая обработка с целью удаления инородных тел и создания условий хорошего оттока в ране, при которых анаэробиоз был бы невозможен, а также для применения гипертонических и антибактериальных растворов. Она проводится при достаточной анестезии или под общим наркозом. В таких случаях за 30 минут до обработки желательно инфильтрировать область раны 10 000—20 000 АЕ противостолбнячной сыворотки.

При современных методах лечения наиболее правильно госпитализировать больных столбняком в специализированные отделения республиканских или областных больниц, оснащенных соответствующей аппаратурой и хорошо подготовленным, высококвалифицированным персоналом, способным в любое время суток решать самостоятельно любые тактические вопросы лечения. В таких отделениях лечение больных должно проводиться бригадой врачей в составе анестезиолога, инфекциониста и, возможно, терапевта. Лучше всего такое лечение проводить в респираторных центрах.

В связи с изложенным встает вопрос о транспортировке больных столбняком на далекие расстояния. Она, как правило, считается противопоказанной для таких больных. Однако в настоящее время этот вопрос требует пересмотра. Дело в том, что с помощью аминазина и закиси азота или только с помощью последней можно предотвратить все неприятные последствия эвакуации больных, в частности полностью снять судороги и, следовательно, предотвратить асфиксию. Эвакуацию же удобнее всего производить с помощью вертолетов и санитарных автомашин, оснащенных аппаратами для искусственного дыхания.

ЛИТЕРАТУРА

Акулиничева К. В. Тезисы и рефераты докладов симпозиума по патогенезу столбняка. М., 1959, стр. 3.
Беклемишев И. П. Здравоохр. Казахстана, 1955, № 3, стр. 31.
Билибин А. Ф. Учебник инфекционных болезней. М., 1964.
Боброва А. С. Акушерст. и гинекол., 1941, № 2, стр. 47.
Буачидзе С. М. Хирургия, 1957, № 9, стр. 112.
Вольфсон З. И. и Громов В. В. Вестн. оториноларинг., 1940, № 4—5, стр. 96.
Гирголав С. С. В кн.: Лечение военных ранений. Л., 1945, стр. 159.
Ерез С. Л. Радяньска мед., 1940, № 5, стр. 41.
Иллютович А. Ю. и Тарасов И. Д. Тезисы докладов научно-практической конференции Ставропольского ин-та вакцин и сывороток. Ставрополь-на-Кавказе, 1960, стр. 94.
Козлов М. А. Хирургия, 1941, № 3, стр. 120.
Корганова-Мюллер Ф. С. Столбняк. М.—Л., 1940.
Кугель Б. И. Столбняк и его лечение. Дисс. канд. Ташкент, 1944.
Лациник Е. Я. Врач дело, 1957, приложение, стр. 68.
Лобан К. М. Лечение больных столбняком. Дисс. докт., М., 1962.
Лобан К. М. Клин. мед., 1964, № 1, стр. 143.
Логвинский Г. Б. Тезисы докладов 11-й научной сессии Кишиневского мед. ин-та. Кишинев, 1954, стр. 94.
Лозинский Л. И. Нов. хир. арх., 1939, т. 45, № 1, стр. 75.
Мажбиц А. М. Сборник научных трудов кафедры акушерства и гинекологии Архангельского мед. ин-та. Архангельск, 1957, т. 16, стр. 76.
Мазурин А. В. и Нгуен Фук Нги. Педиатрия, 1962, № 11, стр. 38.
Мазурин А. В. и Нгуен Фук Нги. Столбняк у детей. М., 1964.
Малкина М. Г. Труды Саратовского медицинского института. Саратов, 1948, т. 7, № 7, стр. 229.
Мануйлов А. И. Сборник научных работ эвакогоспиталей санитарного отдела Сибирского военного округа. М., 1942, стр. 87.
Матвеев К. И. Эпидемиология и профилактика столбняка. М., 1960.
Матвеев М. П. БМЭ. М., 1963, т. 31, стр. 506.
Патрик Н. П. и Лобан К. М. В кн.: Руководство по инфекционным болезням. М., 1962, стр. 645.
Рязанцева Н. К. Врач. дело, 1950, № 3, стр. 275.
Смоленков С. В. В кн.: Современные вопросы нервизма в физиологии и патологии. М., 1958, стр. 679.
Соколов Н. В. Сборник работ о лечении раненых и больных за время Великой Отечественной войны. Чебоксары, 1946, стр. 9.
Тохиян А. Д. Хирургия, 1947, № 3, стр. 79.
Федоров С. П. Экспериментально-клиническое исследование по вопросу о столбняке. Дисс. М., 1895.
Хижнякова К. И. Сборник трудов Курского мед. ин-та. Курск, 1957, вып. 12, стр. 485.
Эпштейн Р. Б. В кн.: Акушерско-гинекологическая практика. Л., 1960, стр. 95.

Alhady S. M., Bowler D. P., Reid H. A. a. oth. Brit. Med. J., 1960, N 5176, p. 540.
Kalvin J. K. В кн.: Practice of Pediatrics. Hagerstown, 1944, v. 2, chapt. 27.
Castro R. M. u. Klözel K. Medizinische, 1958, N 52, S. 2144.
Cole L. В кн.: Surgery of modern warfare. Edinburgh, 1942, v. 1, p. 117
Devens K. u. Schostok P. Chirurg, 1957, Jg. 28, Hft. 6, S. 253.
Hollmann D. Brun's Beitr. klin. Chir., 1960, Bd. 200, S. 99.
Mollaret P. J. Sc. Med. Lillo, 1960, v. 78, p. 535.
Mollaret P. Rev. del'infirm. Assistante Soc., 1961, N 1, p. 20.
Mollaret P., Bastin R. et Chassigneux J. Presse med., 1960, v. 10, p. 533.
Pinheiro D. J. Pediatrics, 1957, v. 51, p. 171.
Pratt E. L. J. Am. Med. Ass., 1945, v. 129, p. 1243.
Rose E. Der Starrkrampf beim Menschen. Stuttgart, 1897.
Rostock P. Tetanus. Berlin, 1950.
Saegesser M. Chirurg., 1938, Bd. 10, S. 770.
Sedallian P. Pratic., 1960, v. 10, p. 503.

ГЛАВА XXXIV

АНАЭРОБНАЯ ИНФЕКЦИЯ

К. И. Матвеев и Ю. Б. Волгин

Анаэробная инфекция — это раневая инфекция, вызываемая патогенными клостридиями (Cl. perfringens A., Cl. oedematiens, Cl. septicum, Cl. histolyticum, Cl. sordellii, Cl. fallax) и характеризующаяся токсемией, интенсивным местным отеком, массивным омертвлением ткани и различной степенью газообразования. Во время второй мировой войны 1939—1945 гг. это заболевание было широко известно под названием «газовая инфекция», «газовая гангрена» или «злокачественный отек» и другими, которые сейчас реже применяются для обозначения этой инфекции у человека. В связи с тем что заболевание чаще поражает мышечную ткань, Mac Lennan (1943) предложил назвать его «анаэробный миозит» или «клостридиальный миозит», эти названия также употребляются некоторыми авторами.

ЭТИОЛОГИЯ

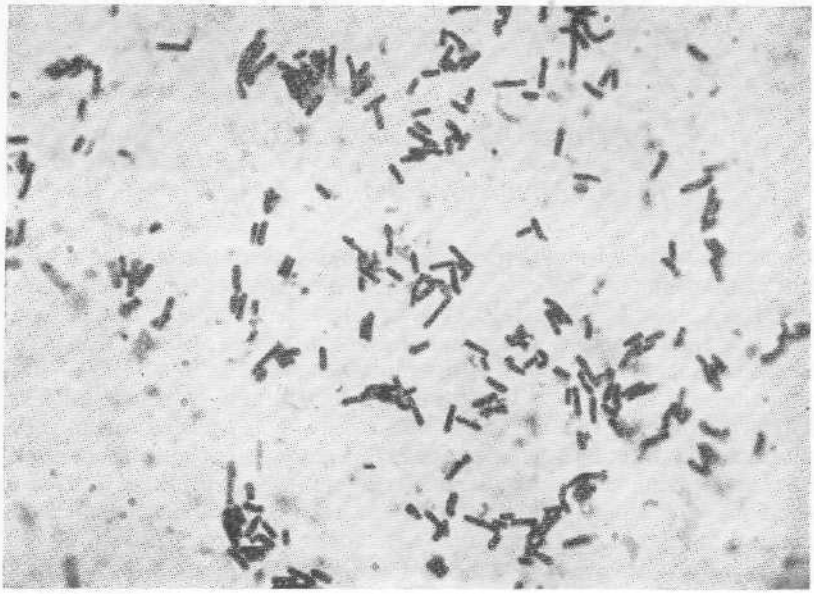
Несмотря на то что в данное время хорошо известны основные клостридии, вызывающие анаэробную инфекцию, вопрос об этиологии этого заболевания все еще не полностью изучен. Не выяснена роль сопутствующей аэробной микрофлоры (стрептококков, стафилококков, кишечной палочки, протея и др.), которая всегда имеется в ране при анаэробной инфекции. Недостаточно изучена роль некоторых протеолитических нетоксигенных клостридий (Cl. sporogenes, Cl. putrificus и др.), находящихся иногда в ране при развитии этого заболевания. Требуют дальнейшего изучения возможные возбудители анаэробной инфекции Cl. carnis и Cl. difficile, которые были выделены при заболевании человека (Н. И. Гращенков, 1946; Feeney, 1947; Smith, 1956; Lindberg с сотр., 1955).

Clostridium perfringens типа A

Возбудитель раневой анаэробной инфекции и пищевых отравлений Cl. perfringens типа A — микроорганизм, широко распространенный в окружающей нас среде. Впервые он был открыт в 1892 г. Welch и Nuttal. Они назвали его Bacillus aerogenes capsulatus. Его синонимы: Bac. phlegmonis emphysematosae (Fraenkel, 1893); Bac. enteritidis sporogenes (Klein, 1895); Bac. perfringens (Veillon an Zuber., 1898); Bacterium welchii (Migula, 1900); Bac. welchii (Lehmann, Neumann, 1907); Welchia perfringens (Prévot, 1955).

Наиболее правильно называть этот микроб Clostridium perfringens (Bergey, 1957). Первое родовое название подчеркивает его принадлежность к клостридиям, а второе видовое — указывает на его активные биохимические и патогенные свойства (perfringens) от латинского глагола — perfringo, прорывающий, проламывающий, прокладывающий дорогу силой, потрясающий.

Морфология. Cl. perfringens типа А представляет собой палочку без жгутиков с закругленными концами длиной 4—8 μ, шириной 1—1,5 μ



Рси. 117. Морфология Cl. perfringens типа А, 18-часовая культура на мясном бульоне. Окраска по Граму. Увеличение в 1000 раз.

(рис. 117). В зависимости от питательной среды в культуре могут находиться короткие толстые палочки, почти кокковидные, или же длинные нитевидные, иногда палочки бывают изогнутыми. Существует зависимость между морфологией микроба и его диссоциацией. По данным Б. Д. Быченко (1961), при изучении 468 штаммов различных типов Cl. perfringens в нашей лаборатории, в зависимости от того, из каких колоний S, O, M или R взяты бактерии, будет соответственно несколько иная морфология палочки. Морфология бактерий может изменяться от присутствия в среде ионов различных металлов, от действия пенициллина. Это обнаруживается при электронной микроскопии (рис. 118). Клетки Cl. perfringens А в молодых культурах окрашиваются по Граму положительно, при старении они становятся грамотрицательными.

Капсула. В организме человека и животных Cl. perfringens А образует капсулу (рис. 119), которая сохраняется некоторое время, если ее выращивать на питательных средах, содержащих нативный белок, в дальнейшем при культивировании на средах капсулы не образуется. Капсула окружает тело микроба в виде светлого ободка, который хорошо виден при окраске бактерий простым способом. Специальным способом капсула может

быть окрашена в различные цвета. По мнению Batler (1945), у вирулентных штаммов всегда более широкая капсула, они резистентны к фагоцитозу.

Споры и их устойчивость. У Cl. perfringens A споры располагаются чаще в конце палочки, редко — ближе к середине, они несколько шире бактериальной клетки. Споры у этого микроба образуются в зависимости от условий культивирования: на щелочных средах без углеводов, на свернутой лошадиной сыворотке. Легко получить споры при засеве молодой культуры на стерильный песок, который медленно подсушивается. В этих условиях в течение 5—6 суток почти все палочки будут иметь споры.

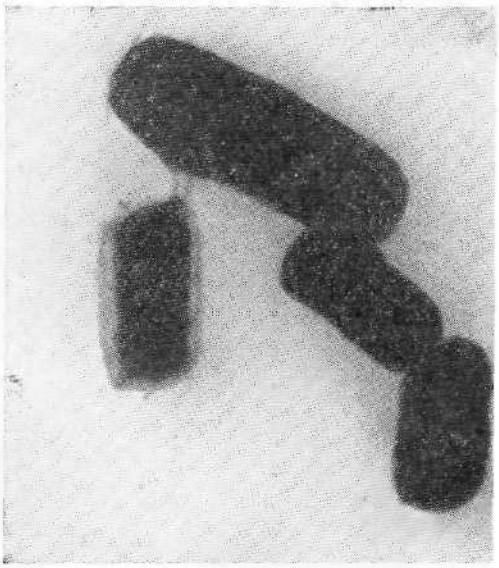


Рис. 118. Клетки Cl. perfringens типа А на чашке с кровяным агаром, односуточная культура. Электронная микроскопия. Увеличение в 10200 раз.

При изучении устойчивости спор Cl. perfringens A было отмечено, что они способны переносить значительные воздействия температуры, а также различные химические факторы.

Выясняя устойчивость спор этого микроба, полученных на яичной среде, Headlec (1931) установил, что они выдерживали нагревание при 90° в течение 30 минут; при 95° — в течение 10 минут; при 100° — в течение 5 минут. По данным Weinberg (1937), устойчивость спор Cl. perfringens A к температуре может быть неодинаковой у разных штаммов.

Zeissler, Rassfeld (1949) выделили большое количество штаммов Cl. perfringens из кишечника людей, болевших некротическим энтероколитом. Споры этих штаммов оказались весьма устойчивыми к температуре и выдерживали кипячение в течение 2—4 часов.

По данным Л. А. Черной и Г. П. Ковтуновича (1950), устойчивость спор Cl. perfringens A к кипячению сравнительно невелика — от одной до 9 минут. Е. А. Гильгут (1951) в нашей лаборатории получила несколько иные результаты. При изучении воздействия температуры на споры 5 штаммов Cl. perfringens A, выращенных на свернутой лошадиной сыворотке, было установлено, что при прогревании в водяной бане при 60° в течение 2 часов, при 80° в течение 2 часов, при 90° в течение одного часа и при 100° в течение 10 минут споры этих штаммов не теряли способности к прорастанию. Продолжая эти исследования в нашей лаборатории, Б. Д. Быченко (1961) установил, что из 165 штаммов Cl. perfringens типа А 17 выдерживали температуру 100° в течение часа, 9 штаммов — 2 часа и 3 штамма — 3 часа. Следовательно, споры некоторых штаммов этого микроба обладают большой устойчивостью к температуре.

При исследовании химического состава оболочки бактериальной клетки и мембран спор Joshida с соавторами (1957) удалось отделить бактериальные эндоспоры от спорангий и вегетативных клеток, а также споровую оболочку от содержимого споры. При этом не было найдено значительного различия

в содержании аминокислот в количественном и качественном отношении между гидролизатом оболочки бактериальной клетки и оболочки споры. Значительное различие между ними обнаружено в содержании моносахаридов. Оболочка вегетативной бактериальной клетки содержит галактозу, глюкозу и ксилозу. Попытки обнаружить эти сахара в оболочке спор окончились неудачно. Споровая оболочка содержит больше азота и липида, чем оболочка вегетативной клетки, в которой больше фосфора и золы. В протоплазме клетки было обнаружено 7 свободных аминокислот, в спорах они отсутствовали, были найдены только следы аспарагиновой кислоты.

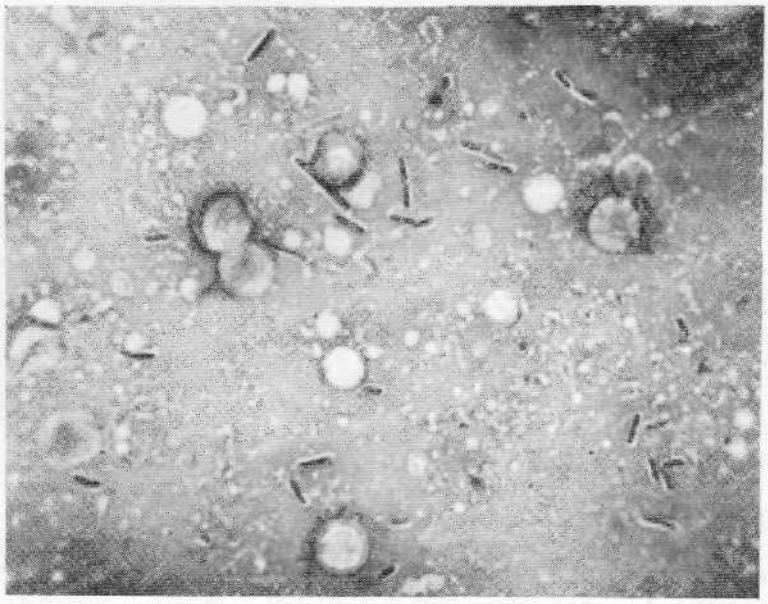


Рис. 119. Cl. perfringens A. Мазок из печени морской свинки, погибшей от анаэробной инфекции. Капсула окружает клетку микроба в виде светлой полоски. Окраска по Граму. Увеличение в 1000 раз.

Анаэробиоз. Cl. perfringens A не очень чувствителен к кислороду. Он может расти на средах при давлении кислорода в 40 мм. Однако если на него непосредственно действовать кислородом в культуре, то некоторые штаммы погибают уже через 3 минуты.

При изучении анаэробных свойств этого микроба необходимо всегда иметь в виду, что штаммы, содержащие посторонние микробы, менее чувствительны к кислороду, чем очищенные штаммы.

Морфология колоний. Морфология колоний Cl. perfringens A значительно изменяется от условий выращивания этого микроба. На поверхности плотных питательных сред могут образоваться несколько видов колоний: S-колонии с гладкими ровными краями и R-колонии с неровными шероховатыми краями. В зависимости от диссоциации иногда вырастают только гладкие колонии, а иногда одни шероховатые колонии, кроме того, у некоторых штаммов встречаются M-колонии смешанного типа. Эта форма колоний характерна для слизистых вариантов Cl. perfringens A, вырабатывающих густую слизь на жидких средах. Встречаются также штаммы, образующие мутные с гладкой поверхностью O-колонии.

На кровяном агаре через 12—18 часов образуются мелкие (до 2—4 мм) колонии, мутные или сероватые, окруженные зоной гемолиза; в дальнейшем под воздействием кислорода эти колонии становятся зеленоватыми (рис. 120). Наиболее часто гладкие колонии образуются на 2% агаре с 5% крови барана и 0,5% глюкозы. На средах, не содержащих углеводов, чаще вырастают шероховатые колонии. На печеночном агаре образуются сероватые колонии в S-форме, они имеют более светлые ровные края и более темный

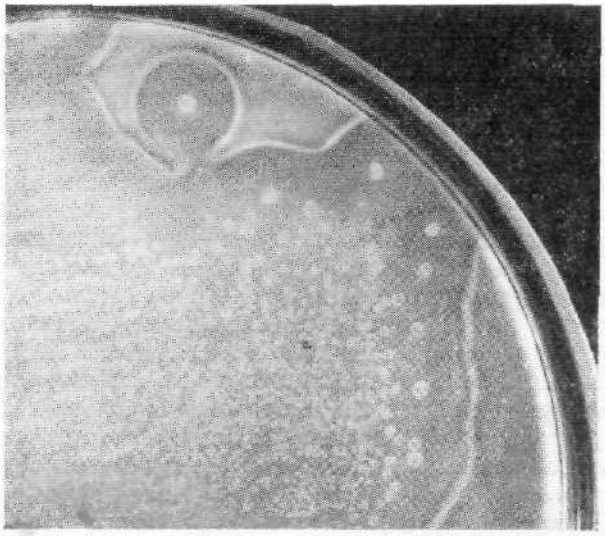


Рис. 120. Колонии Cl. perfringens типа А на кровяном агаре, окруженные зоной гемолиза. Натуральная величина.

центр, в R-форме колонии могут быть вытянутой формы. Диссоциация чаще наблюдается после длительного хранения штаммов без пересевов. Verder (1933) постоянно наблюдал у Cl. perfringens A 5 различных типов колоний на агаре с 5% лошадиной или кроличьей крови.

При выращивании этого микроба на кровяном агаре при температуре 45° Е. А. Гильгут и К. И. Матвеев (1951) получили шероховатые колонии в виде звездочек.

В глубине агара штаммы Cl. perfringens A, находящиеся в S-форме, образуют колонии в виде дисков или чечевицы; у гладких форм отдельные стороны колоний иногда имеют выступ в виде протуберанца. У штаммов, находящихся в R-форме, при выращивании на высоком агаре образуются колонии в виде комочков ваты серого цвета, пушинок. В глубине агара у одного и того же штамма может появиться два вида колоний; одни гладкие, в виде дисков, а другие шероховатые в виде комочков ваты. Штаммы, образующие на высоком агаре дисковидные колонии, на чашках вырастают на поверхности агара в виде гладких колоний с выпуклым центром и резким гемолизом вокруг колоний.

Морфология палочек Cl. perfringens A в S- и R-колониях различна. В гладких колониях обычно обнаруживаются короткие толстые палочки, красящиеся по Граму положительно. Палочки из шероховатых колоний более длинные, часто встречаются нитевидные, а в некоторых случаях колбовидные формы.

Все это свидетельствует, что при диссоциации колоний этого микроба на S- и R-форму образуются не только разные по морфологии колонии, но и разные по морфологии и биологическим свойствам бактериальные клетки. А. Н. Мещеринова (1950) установила, что штаммы Cl. perfringens A, находящиеся в S-форме, часто обладают и R-антигеном.

Рост на средах и потребность в питании. Cl. perfringens A растет на многих средах, твердых и жидких, которые применяются в лабораториях. На жидких средах, особенно с содержанием глюкозы, происходит бурный рост микроба, при этом бывает сильное газообразование, главным образом H_2 и CO_2. Начало роста происходит быстро, особенно при посеве вегетативных форм, в некоторых случаях уже через 1—2 часа отмечаются изменения среды, размножение бактерий.

Через 8—12 часов после посева рост микробов на жидкой среде почти заканчивается. При стоянии среда постепенно светлеет и большое количество бактериальных клеток оседает на дно, образуя обильный осадок. Культуры Cl. perfringens A имеют своеобразный запах масляной кислоты. В процессе роста происходит падение pH до 5—5,4. Оптимальный рост для выращивания микроба наблюдался при pH 7,2—7,4, но граница роста довольно широка, микроб может расти и при pH 5—8,5.

Микроб хорошо растет на мясных жидких средах Martin (1898), Pope и Smith (1932), Weinberg (1937), и др. К. И. Матвеев и В. Д. Никитина (1951—1959) предложили для выращивания Cl. perfringens A бульон из триптического гидролизата казеина с автолизатом дрожжей. И. Н. Виноградова с сотрудниками (1958) разработала метод приготовления казеиново-растительной среды для выращивания возбудителей анаэробных инфекций. Б. Д. Быченко, В. Ф. Рунова, К. И. Матвеев и И. Н. Виноградова (1962) предложили сухую среду из триптического гидролизата с кукурузным экстрактом и автолизатом дрожжей. Л. Г. Иванова, Т. И. Сергеева и Н. В. Плоскирев в нашей лаборатории (1962) рекомендовали для выращивания Cl. perfringens A бульон из сухой среды, состоящей из триптического гидролизата китовой муки, настоя печени и дрожжей. Среда оказалась пригодной для бактериологической диагностики анаэробной инфекции.

Твердые среды для получения отдельных колоний Cl. perfringens A готовятся из различных жидких сред путем добавления к бульону 1,5 — 2% агар-агара и различных стимуляторов роста: крови, нативной кровяной сыворотки, витаминов и др. В некоторых случаях в твердую среду добавляют ингибиторы (антибиотики и др.) для подавления роста сопутствующей микрофлоры.

Cl. perfringens A окисляет, коагулирует лакмусовое молоко, при этом образуются белые рыхлые хлопья и происходит бурное выделение газа.

Fuchs и Bonde (1957) тщательно изучали потребности в питательных веществах 3 свежевыделенных штаммов Cl. perfringens A. Оптимальный рост этого микроба наблюдался при pH 6,7—7,5 и температуре 37°. Для роста были необходимы витамины: аденин, пантотенат кальция, пиридоксин, биотин. Рибофлавин не оказывал никакого действия на рост изучавшихся этими авторами штаммов. Добавление других факторов роста также не вызывало стимулирующего действия. Никотиновая кислота или никотинамид для свежевыделенных штаммов Cl. perfringens A не требовались. Но после пассажей их на среде, богатой никотиновой кислотой, они привыкали к ней и росли лучше в ее присутствии. Натрий был необходим для оптимального роста, требовались лишь следы калия; увеличение калия усиливало рост, но высокие концентрации его подавляли рост, если не увеличивалась также концентрация натрия; в сульфате изучаемые штаммы Cl. perfringens A

не нуждались. Удаление хлористого магния и железа из среды приводило к полному отсутствию роста этих бактерий. Когда фосфат калия, натрия, хлористый аммоний, хлористый магний и хлористое железо содержались в оптимальных условиях, добавления других неорганических веществ не требовалось. Потребность в азоте Cl. perfringens A могла быть обеспечена казеином, гидролизованным соляной кислотой, если к среде добавляли триптофан и аммониевую соль. Казеиновый гидролизат можно было заменить 19 чистыми аминокислотами. Крайне необходимы для роста были аргинин, аспарагиновая кислота, цистин, глютаминовая кислота, гистидин, лейцин, фенилаланин, треонин, триптофан и валин. Для максимального роста необходимо было присутствие лизина, глицина и серина. В метионине нуждался один из трех штаммов, ни один из них не требовал серина (который, по данным Boyd и др., был необходим для штамма Cl. perfringens A BP_6K), аспарагиновая кислота была нужна для всех трех изучаемых штаммов, но не для BP_6K. Это указывает, что свежевыделенные штаммы и длительно культивируемые в лаборатории отличаются в потребностях питания. Cl. perfringens A использует в качестве источника энергии углеводы и аналогичные соединения. Без добавления глюкозы интенсивного роста не наблюдалось, только галактоза обеспечивала такой же рост, как и глюкоза. Бактериями использовались: сахароза, мальтоза, лактоза, фруктоза, но они давали более слабый рост, чем глюкоза.

Сахаролитические свойства. Cl. perfringens A обладает активными сахаролитическими свойствами. Большинство штаммов этого микроба ферментируют с образованием кислоты и газа следующие углеводы: глюкозу, ксилозу, галактозу, сахарозу, мальтозу, лактозу, раффинозу, маннозу, крахмал, гликоген и инозит, глицерин разлагают не все штаммы. Этот микроб не сбраживает маннит, дульцит, редко ферментирует салицин, инулин.

Hall (1922) считал, что Cl. perfringens A не ферментирует салицин. При более тщательном изучении Wilsdon (1931) установил, что в мясном бульоне 48 штаммов Cl. perfringens A из 50 разлагали салицин, в то время как в пептонной воде из 50 штаммов ферментировали салицин только 10. Это показывает, что разложение салицина зависит от условий культивирования.

А. Н. Мещеринова (1950) считает, что способность разлагать глицерин у одного и того же штамма Cl. perfringens A не постоянна и, следовательно, разделение по этому признаку на 4 группы, предложенное Simonds, не может считаться обоснованным. Необходимо учитывать, что изменение условий культивирования отдельных штаммов этих бактерий приводит к потере или появлению у них способности разлагать салицин, глицерин и инулин.

Протеолитические свойства. Cl. perfringens A обладает значительными протеолитическими свойствами. Почти все штаммы разрушают желатину, из 165 штаммов этого микроба только 29 штаммов ее не изменяли (Б. Д. Быченко, 1961). Ridwell и др. (1950) обнаружили выделение протеолитических ферментов во время роста этого микроба. Действие их на желатину, казеин, гольевой порошок, яичный альбумин установлено при оптимальном pH 7. Активирование протеолитических ферментов происходило сульфгидрильными соединениями, добавление двухвалентных металлов усиливало активирование. Частичное очищение и изучение некоторых биохимических свойств фермента коллагеназы произвели Ridwell, van Heyningen (1948).

В настоящее время хорошо известно, что Cl. perfringens A может вызывать реакцию восстановления. Этот феномен используется для обнаружения его в смешанных культурах (среда Вильсона и Блэра).

Токсины. Cl. perfringens A продуцирует несколько разных токсинов, которые обнаруживаются по патологическому действию на клетки животного (культура тканей, эритроциты, кожа), а также серологическими и другими методами. У этого микроба обнаружены α-, θ-, κ-, μ-, ν-токсины. Кроме того, микроб вырабатывает еще 3 компонента, которые пока не определены как токсины, но они могут играть значительную роль в инфекции. Это — фибринолизин, описанный Reed, Orr, Brown (1943); «пусковой фактор», обнаруженный Fredette, Frappier (1946); токсический фактор, установленный Ganley, Merchant, Bour (1955).

α-Токсин. Наиболее важный компонент—это α-токсин, который обладает дермонекротизирующими, гемолитическими и летальными свойствами. При анаэробной инфекции этот токсин вызывает некроз тканей и гемолиз. Омертвевшие ткани разрушаются коллагеназой, κ-токсином. Macfarlane, Knight (1941) впервые установили, что α-токсин является лецитиназой С (фосфолипаза С). Она гидролизует лецитин до фосфорилхолина и диглицерида, ее активность повышается ионами Са или Mg и подавляется фосфатом, цитратом или пируватом. Изучению биохимических свойств и механизма действия лецитиназы Cl. perfringens A посвящено много исследований (van Heyningen, 1941; Zamecnik и др., 1945, 1947; Macfarlane, 1948, 1950; Burrows, 1951; Oakley, Warrack, 1951; Switalskee, Zakzrewska, 1962; Bangham, Dawson, 1962). Однако эти работы, к сожалению, не привели к полному выяснению роли этого токсина в патогенезе заболевания. Предполагалось, что лецитиназа С очень специфична в своем действии. Kushner, Feldman (1958), Gier и др. (1961) установили, что она, кроме лецитина, гидролизует еще сфингомиелин и цефалин.

В антигенном отношении α-токсин Cl. perfringens A очень близок к лецитиназе Cl. bifermentans (Hayward, 1943; Miles, 1947, 1950; Lewis, Macfarlane, 1953).

М. В. Исполатовской, Г. А. Левдиковой и И. А. Ларионой (1961) методом электрофореза в крахмальном блоке в борно-боратном буфере pH 8,6 и в ацетатном буфере pH 5,3 удалось разделить лецитиназу и коллагеназу, а также определить их электрофоретическую подвижность.

θ-тета токсин. Это гемолитический, дермонекротизирующий и летальный фактор. Для его активности не требуется присутствия ионов Са или Mg, он инактивируется холестеролом, быстро теряет активность в присутствии кислорода и при нагревании. Может восстанавливать свою активность в присутствии гидросульфита натрия и цистеина. При анаэробной инфекции θ-токсин способствует гемолизу эритроцитов и развитию анемии. Van Heyningen (1941) выяснил, что гемолитический фактор α- и θ-токсинов отличается по своему действию на оболочки эритроцитов барана и других животных. Roth, Pillemer (1955) считают, что θ-токсин является энзимом. Однако в эритроцитах еще не обнаружен субстрат, на который он действует.

Существует значительное антигенное родство между θ-токсином Cl. perfringens A и гемолизинами некоторых бактерий: стрептококка, пневмококка, Cl. tetani.

κ-каппа токсин. Oakley, Warrack, van Heyningen (1946) установили, что κ-токсин является ферментом коллагеназой, расщепляющим нативный коллаген человека и животных. Активность его усиливается цистеином в смеси с двухвалентным железом. Под действием этого фермента при анаэробной инфекции разрушаются ретикулярная ткань мышц и коллагеновые волокна соединительной ткани. Коллагеназа вызывает разрушение сухожилий, а также распад мышц. Bidwell и van Heyningen (1948) получили коллагеназу в очищенном виде, при этом оказалось, что при гидро-

лизе коллагена и желатины оптимальная активность фермента наблюдалась при pH 6—7,5. При разрушении клеток бактерий и спор Cl. perfringens A обнаружена коллагеназа, нейтрализующаяся сывороткой антиперфрингенс А (Meisel, Albrycht, Rymkiewicz (1959).

μ-мю токсин, или гиалуронидаза. Этот фермент обладает способностью гидролизировать гиалуроновую кислоту тканей организма человека и животных. Многие штаммы Cl. perfringens A вырабатывают этот энзим, играющий значительную роль в проницаемости тканей при заболевании анаэробной инфекцией. Oakley, Warrack (1951) предложили этот фермент назвать μ-токсином.

ν-ни (ню) токсин. Oakley и Warrack (1951) установили, что штаммы Cl. perfringens A вырабатывают дезоксирибонуклеазу, которую они предложили назвать ν-токсином.

В последние годы в фильтратах культур Cl. perfringens A обнаружены 3 новых патогенетических фактора, не отнесенных пока к токсинам. Reed, Orr, Brown (1948) установили, что некоторые штаммы могут продуцировать фибринолизин, но какова роль этого фактора в патогенезе анаэробной инфекции, пока мало известно. Необходимо отметить, что выпускаемые лечебные сыворотки Cl. perfringens A антифибринолизина не содержат. «Пусковой фактор» Fredette, Frappier (1946) обладает способностью сильно увеличивать размножение клеток Cl. perfringens A. По мнению Smith (1949), он является агрессином. В фильтратах культур Cl. perfringens A обнаружен фактор, подавляющий фагоцитоз (Ganley, 1955). Возможно, что эти три фактора являются фракциями уже известных токсинов — ферментов Cl. perfringens A, однако это требует выяснения. Все это указывает на недостаточную изученность токсинов Cl. perfringens A.

Clostridium oedematiens

Различают 4 типа Cl. oedematiens A, B, C и D. Cl. oedematiens тип A. Синонимы: Bacillus oedematiens maligni (Novy, 1894); Bac. oedematiens thermophilis (Krusse, 1896); Bac. novyi (Migula, 1900); Bac. oedematiens (Weinberg, Seguin, 1915). Существуют и другие синонимы, предложенные многими авторами.

Cl. oedematiens тип B. Синонимы: Bac. gigas (Zeissler, Rassfeld, 1929); Cl. novyi тип B (Bergey, 1957).

Cl. oedematiens тип C. Синонимы: Bac. osteomyelitis bubalorum (Kraneveld, 1930); Cl. novyi тип C (Bergey, 1957).

Cl. oedematiens тип D. Синонимы: Cl. haemolyticum bovis (Vawter, Record, 1926); Cl. haemolyticum (Handuroy, 1937).

Эти бактерии, выделенные авторами в разное время, имеют общие биологические свойства, в данное время они объединены в один вид.

Морфология. Все 4 типа бактерий Cl. oedematiens — это крупные прямые или слегка изогнутые, грамположительные палочки длиной 4—10 μ, шириной 1—2 μ (рис. 121), подвижные, перитрих, имеют до 20—25 жгутиков (рис. 122).

Палочки типа B несколько больше палочек типа A, самые крупные клетки у палочек типа C. Палочки типа D длиннее палочек типа A, но короче палочек типа B. Бактерии обладают большим полиморфизмом. Некоторые штаммы могут иметь короткие цепочки и длинные нити. Капсулу не образуют. При старении клетки теряют способность окрашиваться положительно по Граму, бактерии хорошо красятся основными анилиновыми красками.

Споры. На мясных и казеиновых средах через 2—3 суток, а некоторые штаммы на 4—5-е сутки и позднее образуют споры овальной формы размером несколько шире палочки, споры располагаются субтерминально. На средах, обогащенных питательными веществами, спорообразование менее обильное и более медленное.

Споры Cl. oedematiens устойчивы к различным факторам внешней среды. Они могут переносить даже кипячение до 1—2 часов. Споры типа D способны сохраняться в костях павших животных до 7—8 лет.

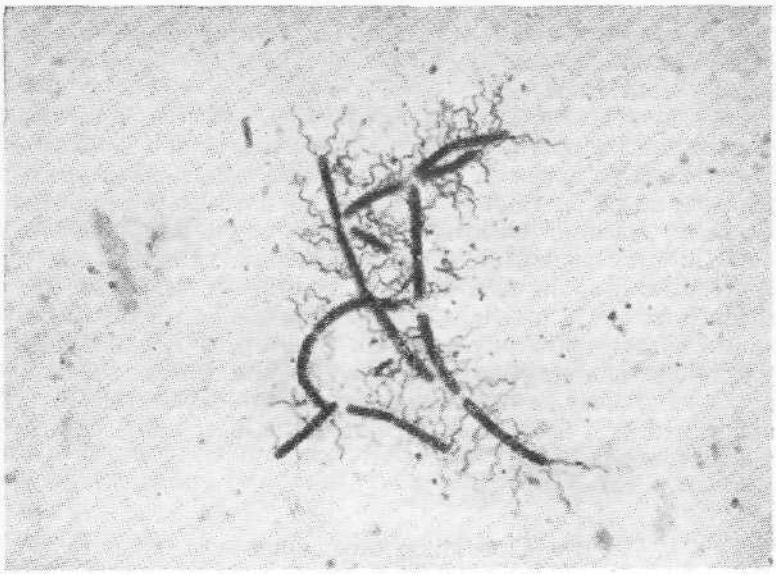


Рис. 121. Морфология и жгутики у Cl. oedematiens, 24-часовая культура на мясном бульоне. Окраска серебрением по М. А. Морозову. Увеличение в 1000 раз.

Анаэробиоз. Cl. oedematiens — очень строгий анаэроб. Все типы этого микроба очень чувствительны к кислороду. Поэтому колонии Cl. oedematiens, выросшие на поверхности сред, рекомендуется при пересевах как можно меньше держать на воздухе, в противном случае все клетки могут быстро погибнуть.

Морфология колоний. На поверхности плотных сред в анаэростате при полном удалении кислорода некоторые штаммы уже через 48 часов инкубации образуют круглые, сочные, полупрозрачные, сероватые колонии, иногда со слегка зернистой поверхностью и неровным краем, диаметром до 3—8 мм (рис. 123). Колонии штаммов типов A, B и C имеют тенденцию к ползучему росту и образованию дочерних колоний. Эти бактерии нередко образуют подвижные колонии, которые отделяются от края больших неправильной формы колоний и отодвигаются от материнской колонии, скользя по поверхности среды. В некоторых случаях подвижные колонии снова сливаются с материнской (Turner, Eales, 1941). Колонии штаммов типа D обычно очень мелкие, напоминающие росинки. Труднее всего на поверхности агара культивируются штаммы типов B и D.

На агаре с эритроцитами животных колонии типов A, B и D, вырабатывающие гемолизины, окружены зоной гемолиза, которая появляется вокруг

колоний типа D уже через 24 часа и не бывает вокруг колоний типа C. Выросшие на кровяном агаре с бензидином колонии типов A и B вследствие присутствия перекиси водорода постепенно чернеют при экспозиции на воздухе в течение 30—60 минут.

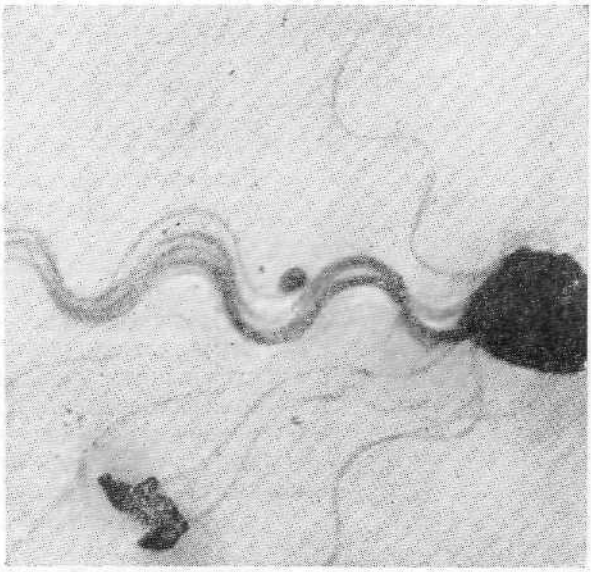


Рис. 122. Жгутики у Cl. oedematiens, суточная культура на кровяном агаре. Электронная микроскопия. Увеличение в 10 200 раз.

В глубине глюкозного агара колонии Cl. oedematiens могут напоминать двояковогнутые линзы, комочки ваты, снежные хлопья и т. д. Часто они имеют уплотненный желтоватый или коричневый центр, окруженный короной перепутанных нитей. Разрыв агара происходит через 36—48 часов после посева.

Рост на средах и потребность в питании. На жидких питательных средах при температуре 37° Cl. oedematiens растет, вызывая сначала диффузное помутнение среды, затем бактерии постепенно оседают на дно, образуя рыхлый осадок. Начало роста может быть замедленным до 48 часов. В связи с образованием молочной, сукциновой, масляной и уксусной кислоты pH среды изменяется в кислую сторону.

Для выращивания Cl. oedematiens используют мясные (О. И. Зимина, 1960) бульоны с различными пептонами (среда Хоттингера, Поупа, пепсин-пептон) с 0,5—1% глюкозы или 3% декстрина. Оптимальная реакция среды pH 7,8—8. В настоящее время широко используют среды из кислотного гидролизата казеина, рыбо-казеиновые с кукурузным экстрактом и витаминами (К. И. Матвеев, 1952—1959; И. Н. Виноградова, Е. В. Власова и Н. А. Палкина, 1956, 1960). С целью получения колоний эти бульоны могут быть использованы для приготовления 1,5—2% агара. Штаммы типов B и C более требовательны к питательным средам и дают менее обильный рост на жидких и плотных средах.

Протеолитические свойства у Cl. oedematiens слабо выражены. Все штаммы разжижают желатину, медленно свертывают молоко и не изменяют

свернутый куриный белок. Только некоторые штаммы могут сильно пептонизировать молоко и разжижать свернутый куриный белок. Типы A, B и C не вырабатывают индола, тогда как в культурах типа D индол и сероводород содержится в большом количестве.

Cl. oedematiens типа A, B и C ферментирует глюкозу, фруктозу и мальтозу, а тип D только глюкозу; глицерин разлагает штаммы всех типов, кроме некоторых штаммов типа B. Способность разлагать углеводы изменяется в зависимости от штамма.

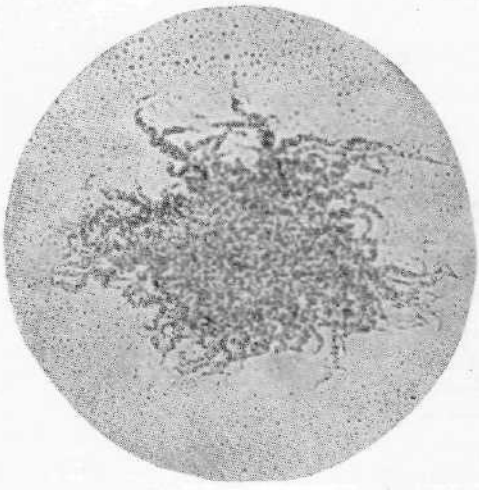


Рис. 123. Зернистая колония Cl. oedematiens. Двухсуточная культура на печеночном агаре. Увеличение в 32 раза.

Г. Ф. Шеманова и В. А. Благовещенский (1956) установили присутствие в культурах Cl. oedematiens активной гексокиназы. Кроме глюкозы, гексокиназа фосфорилировала только фруктозу. Оптимум действия pH 6,7—6,9, гексокиназу активировали ионы Mg, Co, Mn, ионы Ca незначительно ингибировали. Эти же авторы обнаружили (1956) в суспензии Cl. oedematiens A активную глицерокиназу, которая была обнаружена также у типа B, неадаптированного к глицерину. Оптимум действия глицерокиназы pH 6,9—7,1, фермент активировался ионами Ni, Co, Mg, сильно подавляли его действие ионы Zn и Ca. В дальнейших исследованиях Г. Ф. Шеманова и В. П. Благовещенский (1957) сообщили о присутствии в культуральной жидкости Cl. oedematiens A α-амилазы и α-глюкозидазы, в клетках была найдена фосфорилаза. Это вызывает предположение, что распад полисахаридов у Cl. oedematiens происходит как гидролитическим, так и фосфоролитическим путем.

Т. М. Мануильская и В. А. Благовещенский (1958) обнаружили у Cl. oedematiens протеиназу, расщепляющую казеин, желатину, коллаген и яичный альбумин. Г. Ф. Шеманова, Е. В. Власова, С. А. Шамраева и Ф. Ф. Цуриков (1963) установили, что протеиназа Cl. oedematiens разрушает гомологичный летальный токсин, вызывая резкое падение его токсичности в связи с расщеплением белка. Приведенные исследования дают некоторое освещение ферментативной активности Cl. oedematiens.

Токсины. Штаммы Cl. oedematiens типов A и B, вызывающие анаэробную инфекцию, вырабатывают α-токсин летальный и некротический, но не гемолитический. Этот токсин является также ядом, нарушающим проницаемость стенок кровеносных сосудов, что приводит к образованию желатинозного отека. Некоторые штаммы типа B вырабатывают его в большом количестве до 100 000 DIm в 1 мл (для мышей) культуральной жидкости. Oakley, Warrack, Clark (1947) установили, что α-токсин Cl. oedematiens в антигенном отношении гомогенен и отличается от α- токсина Cl. perfringens.

β-токсин вырабатывают штаммы типов B и D, особенно в большом количестве тип D. Этот токсин — лецитиназа C — обладает некротическими и гемолитическими свойствами. Macfarlane (1948) удалось выяснить, что лецитиназы, содержащиеся в фильтратах Cl. oedematiens типа A и B, в антигенном

отношении отличаются между собой и от лецитиназы Cl. perfringens. Лецитиназа Cl. oedematiens дает слабую реакцию Наглера (Nagler, 1944). Этот токсин активно гемолизирует эритроциты мыши, а также овцы и лошади.

γ-Токсин обладает некротическими и гемолитическими свойствами. Это лецитиназа, вырабатываемая Cl. oedematiens типа A, и гемолизин, более активный в отношении эритроцитов лошади, чем овцы.

Кроме указанных выше токсинов, штаммы типа A вырабатывают δ-, ε- эпсилон токсины, штаммы типа B—ς-дзэта гемолизин, устойчивый к кислороду, и η- эта токсин (тропомиозиназу) — протеолитический энзим, способный разрушать тропомиозин и миозин, штаммы типа D вырабатывают тропомиозиназу и θ-токсин (Oakley, Warrack, 1959) (табл. 13).

Таблица 13

Растворимые антигены, вырабатываемые Cl. oedematiens типов A, B, C, D

Название антигена	Активность	Типы Cl. oedematiens			
		A	B	C	D
		Cl. novyi	Bac. gigas	Cl. bubalorum	Cl. haemolyticum
α (альфа)	Термолабильный, летальный, некротический, капиллярный яд	+	+	−	−
β (бета)	Некротический, гемолитический, летальный, лецитиназа C	−	+	−	+
γ (гамма)	Некротический, гемолитический, лецитиназа	+	−	+ (?)	−
δ (дельта)	Кислородо-лабильный гемолизин	+	−	−	−
ε (эпсилон)	Липаза, вызывающая опалесценцию растворов куриного желтка	+	−	−	−
ζ (дзэта)	Гемолизин	?	+	−	−
η (эта)	Тропомиозиназа	−	+	−	+
θ (тэта)	Фермент, вызывающий опалесценцию растворов куриного желтка	−	+	−	+
Какие заболевания вызывают		Анаэробная инфекция	следы Анаэробная инфекция, «черная» болезнь травоядных	Хронический остеомиелит буйволов	Бациллярная гемоглобинурия телят

По данным Smith, Clous (1957), гидролизующие казеин штаммы Cl. oedematiens вырабатывали только α и β-токсины, штаммы этого микроба, не гидролизирующие казеин, вырабатывали α-, γ- и ε-токсины. Е. В. Власова, И. Н. Виноградова и Н. А. Палкина (1960) получали на среде из кислотного гидролизата казеина токсины Cl. oedematiens, содержащие от 2000 до 10 000 Dlm в 1 мл (для мышей). Токсины обезвреживались формалином, анатоксины содержали от 10 до 50 единиц связывания. По данным М. В. Ис-

полатовской и Е. В. Власовой (1961), токсин Cl. oedematiens, превращаясь в анатоксин под действием формалина, постепенно изменяет свои электрофоретические свойства. Анатоксин обладает значительно возросшим отрицательным зарядом и является электрофоретически гетерогенным.

Clostridium septicum

После открытия Cl. septicum Pasteur и Joubert (1877) этот микроб длительное время считался наиболее важным фактором в патологии человека. Это был первый идентифицированный патогенный микроб.

Морфология. Cl. septicum — полиморфные, грамположительные, подвижные палочки длиной 4—5 μ и шириной 0,8 μ (рис. 124). В зависимости от штамма и питательной среды бывают короткие палочки или длинные нити. Последние часто обнаруживаются в трупах павших животных на поверхности печени, прилегающей к диафрагме (рис. 125). Cl. septicum образуют субтерминальные овальные споры, устойчивые к пенициллину, стрептомицину (Taylor, 1954) и другим антибиотикам.

Морфология колоний. Строгий анаэроб. На поверхности плотных питательных сред через сутки после посева образует блестящие полупрозрачные колонии диаметром до 4 мм с неровными бахромчатыми краями (рис. 126), имеет тенденцию к ползучему росту. Некоторые штаммы могут образовывать подвижные дочерние колонии (Turner и Eales, 1941). В глубине 1% агара образует колонии диаметром 1—2 мм с уплотненным центром и радиально отходящими перепутанными нитями. В 2% агаре колонии имеют вид диска, иногда с протуберанцем (рис. 127). На кровяном агаре узкая зона гемолиза появляется вокруг колоний не сразу, а обычно на вторые сутки.

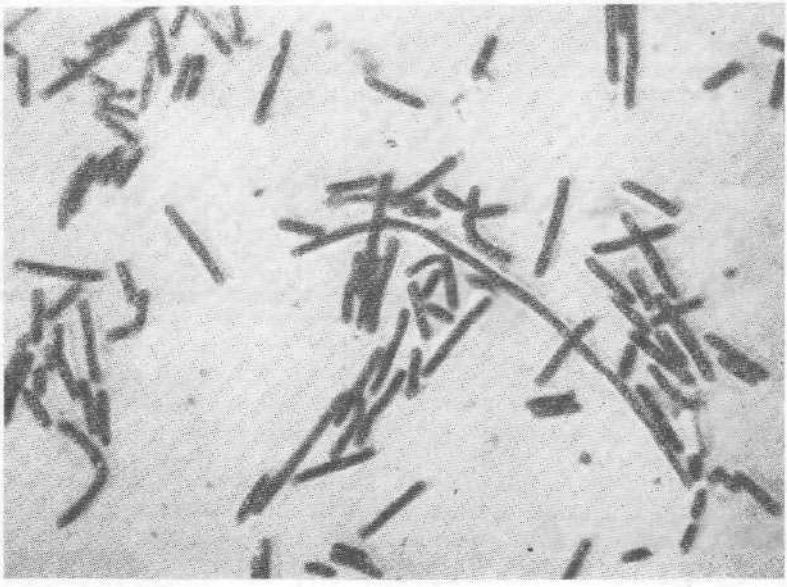


Рис. 124. 18-часовая культура Cl. septicum на триптическом бульоне. Окраска фуксином. Увеличение в 1900 раз.

Cl. septicum по своим биологическим и антигенным свойствам мало чем отличается от возбудителя «шумящего карбункула» крупного рогатого скота Cl. chauvoei, что дает основание рассматривать эти бактерии как отдельные типы, принадлежащие одному виду Cl. septicum: Cl. septicum тип A и Cl. chauvoei тип B. В подтверждение этого Moussa (1958, 1959) были представлены убедительные данные.

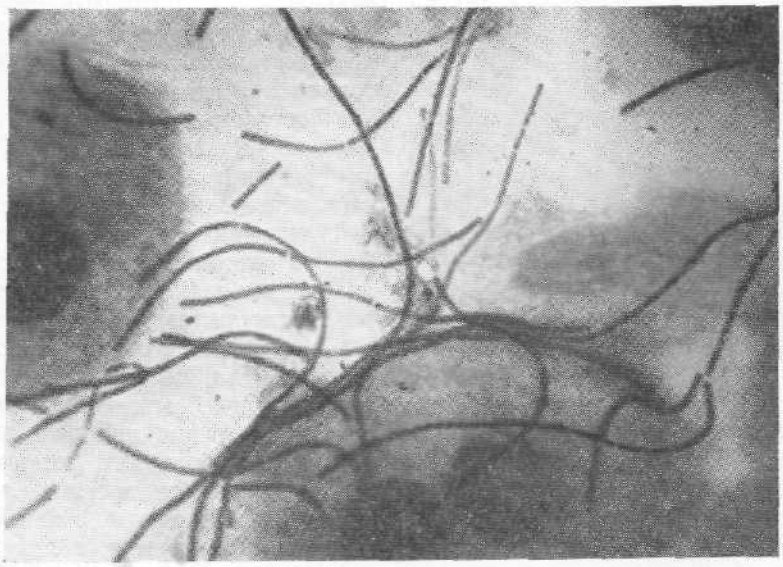


Рис. 125. Cl. septicum в виде длинных нитей в печени морской свинки, погибшей от анаэробной инфекции. Окраска по Граму. Увеличение в 1800 раз.

Рост на средах и потребность в питании. Cl. septicum хорошо растет на обычном пептонном бульоне с добавлением декстрозы при pH 7,6—7,8 и вырабатывает значительной силы токсин (Walbum и Reymann, 1936). Исследуя потребность в питании и факторы, влияющие на продукцию токсина у этого микроба, Bernheimer (1944) предложил среду из кислотных гидролизатов казеина и желатины с добавлением в качестве факторов роста триптофана, тирозина, цистеина, биотина, тионина, никотиновой кислоты, смеси неорганических солей и глюкозы. На этой среде Bernheimer получил токсин силой в 400— 700 LD_{50} в 1 мл (для белых мышей). Для выращивания Cl. septicum и получения гемолизина и гиалуронидазы Ф. А. Черткова, Т. П. Кожевникова и Н. С. Гродко (1952) использовали бульон Мартена с кусочками мяса и 0,25% глюкозы, pH среды 7,4, оптимальная температура для выращивания 37°. По данным И. А. Лариной и З. М. Волковой (1957), для приготовления токсина и анатоксина Cl. septicum наиболее подходящей является среда из ферментативного гидролизата казеина с добавлением дрожжевой воды, кукурузного экстракта и 0,5% глюкозы, pH среды 7,8—8. Выращивание продолжалось 18—20 часов при 37°. Сила токсина колебалась от 100 до 600 Dlm в 1 мл для белых мышей. Более длительное содержание культуры в термостате вызывало снижение силы токсина.

Микроб ферментирует глюкозу, мальтозу, лактозу и не разлагает глицерин, сахарозу и маннит. Л. В. Борисова (1961) сообщила, что из 35 штаммов Cl. septicum 23 ферментировали сахарозу, а 12 штаммов ее не разлагали. Wijewanta (1963) исследовал 52 штамма этого микроба, 50 из них продуцировали кислоту и газ при разложении глюкозы, фруктозы, галактозы, мальтозы, лактозы и салицина; не ферментировали сахарозу, инулин, маннит, глицерин; только 2 штамма разлагали сахарозу. Постоянная ферментация сахарозы Cl. chauvoei и редкость этой ферментации Cl. septicum может быть использована как отличительный признак между этими близкими бактериями, имеющими общие антигенные свойства. Бактерия разжижает желатину и свертывает лакмусовое молоко с образованием кислоты и газа. Не переваривает коагулированную сыворотку и яичный белок, не образует индола и не вырабатывает большого количества сероводорода, не восстанавливает нитраты в нитриты. Некоторые штаммы в присутствии левулезы, лактозы, галактозы восстанавливают нитраты в нитриты (Prevot и Reуге, 1946).

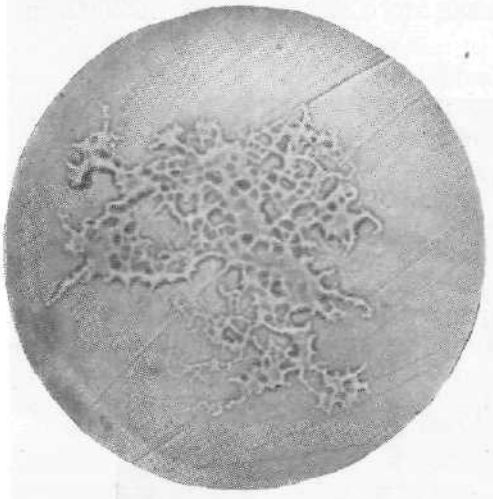


Рис. 126. Колония Cl septicum на печеночном агаре через сутки после посева. Увеличение в 64 раза.

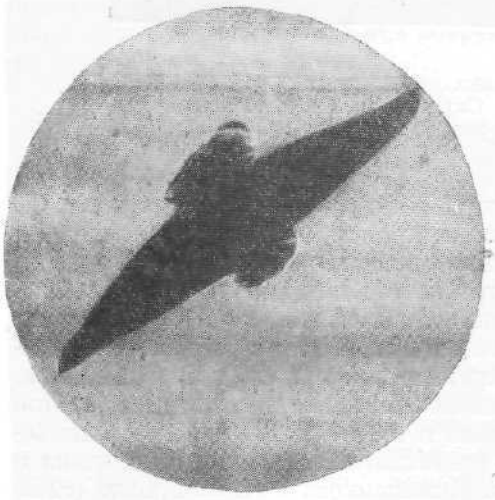


Рис. 127. Колонии Cl. septicum в глубине агара в виде диска через 48 часов после посева. Увеличение в 120 раз.

Токсины. Cl. septicum и Cl. chauvoei вырабатывают токсины, природа и состав которых еще далеко не выяснены. Долгое время считали, что гемолизин и летальный фактор — это отдельные токсины. Исследования Bernheimer (1944) показали, что летальные и гемолитические свойства принадлежат одному и тому же субстрату Cl. septicum. Основной летальный фактор Cl. septicum Warrack Bidwell и Oakley (1951) назвали α-токсином, он является гемолизином, обладающим кислородоустойчивостью и некротическими свойствами, биохимическая природа его пока не известна. Warrack и др. обнаружили в фильтратах Cl. septicum дезоксирибонуклеазу и назвали ее β-токсином. Moussa (1958, 1959) установил, что как Cl. septicum, так и Cl. chauvoei вырабатывают не менее 4 токсинов. Кроме указанных α- и β-токсинов, еще продуцируют γ-токсин, или гиалуронидазу, и δ-токсин, являющийся кислородолабильным гемолизином, имеющим общие антигенные

свойства с подобными гемолизинами других бактерий: стрептолизином 0- и θ-токсином Cl. perfringens A. Количественные соотношения этих токсинов в культуральной жидкости меняются в зависимости от штамма бактерий и условий выращивания.

По антигенным свойствам токсины Cl. septicum и Cl. chauvoei близки, но не идентичны, каждый из них полностью нейтрализуется только гомологичной сывороткой. Katich (1963) считает, что для дифференциации этих бактерий необходимы: 1) отсутствие полной перекрестной нейтрализации токсинов; 2) слабая терморезистентность у Cl. septicum и повышенная у Cl. chauvoei; 3) длительный период инкубации для первого и нулевой для второго; 4) гемагглютинация эритроцитов барана Cl. septicum и лизис эритроцитов курицы.

В культуральной жидкости Cl. septicum Reed, Orr и Brown (1941, 1943) обнаружили фибринолизин, а Morin и Fredette (1964) получили нетоксигенный фактор, который стимулировал развитие анаэробной инфекции, вызванной этим микробом. Все это указывает, что выявлены еще не все компоненты токсина Cl. septicum. Meisel, Albrycht и Rymkiewicz (1962) экстрагировали из клеток этого микроба β-токсин, ядовитое действие которого ионы магния не активировали, а ионы марганца подавляли. Одноименная антитоксическая сыворотка нейтрализовала его полностью и частично нейтрализовала сыворотка Cl. chauvoei.

Clostridium histolyticum

Этот микроб впервые был выделен Weinberg и Seguin (1917) из серозной жидкости при анаэробной инфекции. Peterson и Hall (1923) нашли этого микроба в почве Калифорнии. Hall (1923) выделил очень токсигенный штамм Cl. histolyticum из фекалий. Torrey (1924) обнаружил его в фекалиях нескольких человек. За свои сильные протеолитические свойства он был назван Weinberg и Seguin Bac. histolyticus. По Bergey (1957) он принадлежит к роду Clostridium.

Морфология. Cl. histolyticum представляет собой палочку прямую с закругленными концами длиной 3—5 μ и шириной 0,5—0,8 μ, в мазках располагается изолированно, редко встречаются короткие цепочки, подвижная, имеет свыше 20 жгутиков (встречаются штаммы, не имеющие жгутиков). Окрашивается по Граму положительно. У микроба почти на всех средах образуются овальные субтерминальные споры (рис. 128), которые выдерживают нагревание при 115° в течение 20 минут. Спорообразование начинается через 12 часов после посева и заканчивается через 24—48 часов. Устойчивость спор меняется в зависимости от штамма, но обычно они погибают при кипячении в течение часа.

Как показали электронномикроскопические исследования Takagi и сотр. (1960), споры Cl. histolyticum состоят: 1) из трехслойной внешней споровой оболочки; 2) промежуточного пространства между слоями внешней оболочки; 3) внутренней оболочки; 4) коры; 5) сердцевины, расположенной в центре споры и содержащей ядерное вещество.

Культуральные свойства. Факультативный анаэроб. В аэробных условиях растет слабо и не образует спор. В анаэробных условиях хорошо растет на тех же средах, что Cl. perfringens A и Cl. oedematiens. В анаэробных условиях на чашках с кровяным агаром микроб образует колонии диаметром 0,5—1 мм, прозрачные, блестящие, полувыпуклые с ровными краями (рис. 129), окруженные зоной гемолиза. При старении колонии становятся серовато-белыми, теряют прозрачность, могут появиться неров-

ные края. Сплошного роста на агаре микроб не дает. При продолжительном отборе можно получить штаммы, дающие только шероховатые колонии в виде «головы медузы».

В агаре столбиком в пробирках или пипетках штаммы, обладающие подвижностью, чаще образуют колонии в виде пушинки с уплотненным центром. Подвижные штаммы образуют колонии в виде чечевицы или с пропу-беранцем.

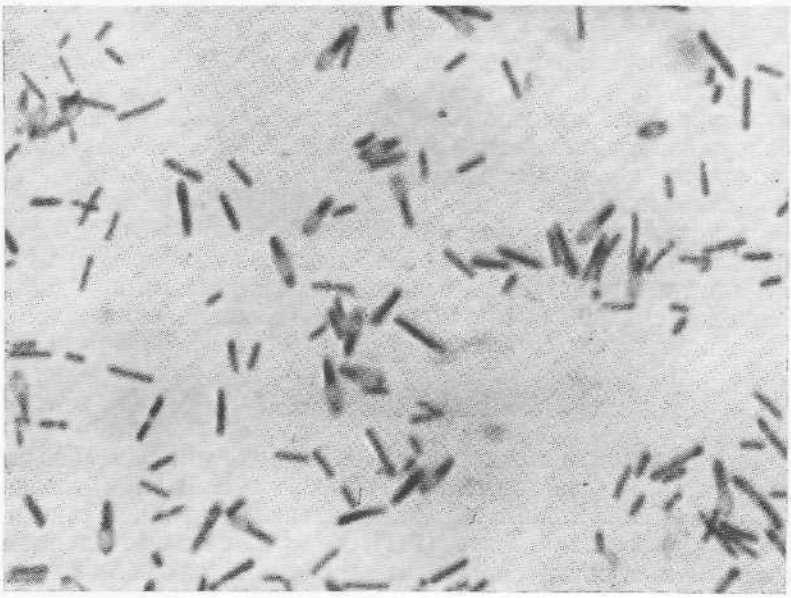


Рис. 128. Двухсуточная культура Cl. histolyticum на печеночном агаре. Окраска фуксином. Увеличение в 1900 раз.

На бульоне Cl. histolyticum растет, вызывая сплошное помутнение среды, при этом происходит быстрый протеолиз имеющихся на дне пробирки кусочков мяса или печени. Bulmach, Weaver (1957) получили хороший рост этого микроба на синтетической среде из аминокислот, витаминов и минеральных солей.

Cl. histolyticum не ферментируют ни один из сахаров. Только некоторые штаммы сбраживают глюкозу, кислота при этом не обнаруживается, она нейтрализуется аммиаком, образующимся при протеолизе белков. В клетках этого микроба была обнаружена глюкоза, манноза, рибоза и рамноза (Meisel—Mikolajczyk, 1961). Микроб обладает сильными протеолитическими свойствами, разлагая желатину, свернутую сыворотку, яичный белок, коллаген. Mandl, Terguson и Zaffuto (1957) с помощью фракционного преципитирования сернокислым аммонием обнаружили в культуральных фильтратах Cl. histolyticum группу экзопептидаз. Эти ферменты сходны с описанными пептидазами у других бактерий, но не идентичны им; пептидазы действуют на различные пептидные субстраты, они отличаются от описанных токсинов Cl. histolyticum.

Cl. histolyticum индола не образуют, сероводород в культурах выделяется в большом количестве.

Токсины. Cl. histolyticum вырабатывает несколько растворимых антигенов: α-токсин — летальный и некротический; β-токсин—коллагеназа, разрушающая азоколл и желатину, убивает мышей при внутривенном введении; γ-антиген — протеиназа, активируемая восстановителями, не разрушает нативный коллаген, но действует на желатину, азоколл и казеин; δ-антиген —эластаза, разрушающая также азоколл и желатину; ε-токсин — кислородолабильный гемолизин. α-Токсин — это основной летальный и некротический фактор, содержащийся в фильтратах Cl. histolyticum, α-токсин был очищен Bowen (1952) путем фракционирования культуральной жид-

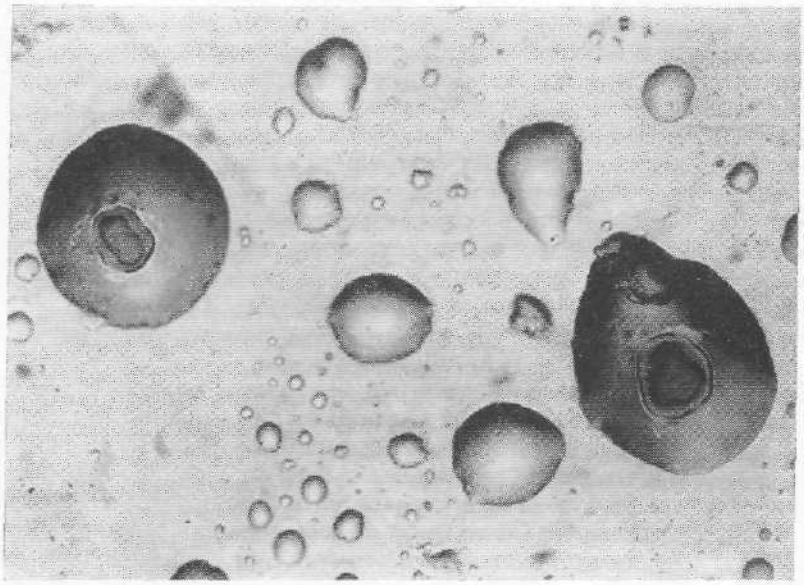


Рис. 129. Колонии Cl. histolyticum на кровяном агаре. Через 3—4 суток внутри колоний появились сероватые, непрозрачные дочерние колонии. Увеличение в 64 раза.

кости этанолом при низкой температуре. Он устойчив к нагреванию и при хранении. Одновременно был сконцентрирован гемолизин, оказавшийся чрезвычайно нестойким веществом, быстро разрушающимся кислотой, щелочью и при хранении в присутствии воздуха в течение нескольких дней. При этом было установлено, что α-токсин и гемолизин—разные вещества. Как сообщают Howes, Mandl, Zaffuto (1960), количество вырабатываемого бактериями летального некротоксина (α-токсина) зависит от штамма, среды и времени культивирования. Из известных бактериальных коллагеназ наиболее сильным является β-токсин. Этот фермент имеет очень высокую специфичность, он расщепляет только коллаген нативный и денатурированный и, по-видимому, желатину. Желатиназная активность коллагеназы окончательно не установлена. У Cl. histolyticum имеется желатиназа, отличающаяся от β-токсина. Коллагеназа обладает некротизирующими и летальными, но не гемолитическими свойствами. Tytell и Hewson (1950) получили очищенную коллагеназу, которая была в 400 раз активнее первоначального культурального фильтрата. Активность коллагеназы подавлялась специфическими антисыворотками. Mandl с сотрудниками (1958), получив очищен-

ную коллагеназу, подтвердили ее специфичность в отношении коллагена. Фермент не разрушал многие протеины и синтетические субстраты. По данным Mandl и Zaffuto (1958), в очищенной коллагеназе имеется специфический желатинолитический фермент. Коллагеназу, очищенную от других протеаз Cl. histolyticum, получили Siefter и Gallor (1962), молекулярный вес коллагеназы Cl. histolyticum равен 109 000, постоянная осаждения 5,4 S, постоянная диффузии $4{,}3 \times 10^{-2}$ см²/сек. Ее специфичность лимитирована коллагенами и различными желатинами. Очистку коллагеназы с помощью сефадекса g—50 и g—75 предложили Е. В. Власова и Н. И. Соловьева (1962). Полученная ими коллагеназа содержала в небольших количествах другие протеиназы и α-токсин, γ- и δ-протеазы. γ-Протеаза активируется цистеином, она была получена в очищенном виде Mandl, Mac Lennan, Howes (1953). Активность δ-протеазы, наоборот, подавляется цистеином, но сильно активируется ионами Са. Антигенные свойства этих протеаз различны. Banerjee (1959) установил, что δ-токсин является эластазой. По данным Howard (1953), ε-токсин — это лабильный к кислороду гемолизин, действие его подавляется холестерином. В антигенном отношении он близок стрептолизину О. По своим свойствам принадлежит к той же группе токсинов, что и θ-токсин Cl. perfringens и δ-токсины Cl. oedematiens и Cl. septicum. Эритроциты мыши в 4 раза устойчивее к этому гемолизину, чем эритроциты кролика.

Clostridium sordellii

При заболевании газовой гангреной человека в Буэнос-Айресе Sordelli (1922) выделил новый токсигенный микроб, принадлежащий к клостридиям. Через некоторое время при этом заболевании его обнаружили Hall и Scott (1927) в США, а Weinberg, Davesne и Lefranc (1931) — во Франции. Этот микроорганизм был назван Cl. sordellii. Clark и Halle (1937) и Stewart (1938) сообщили, что Cl. sordellii не самостоятельный вид, а токсигенный вариант известного непатогенного микроба Cl. bifermentans, выделенного Tisser и Martelly (1902). Это признали английские и американские ученые, но не французские. Вопрос остается окончательно не решенным и в данное время. В связи с этим Brooks и Epps (1959) с токсономической целью провели изучение 24 штаммов Cl. bifermentans, 13 штаммов Cl. sordellii, токсигенных и вырабатывающих уреазу, 25 штаммов Cl. sordellii, не токсигенных, но вырабатывающих уреазу. Эти авторы на основании убедительных данных признали Cl. bifermantans и Cl. sordellii разными видами бактерий. Изучая растворимые антигены этих микробов, Ellner и Green (1963) также подтвердили видовое различие между ними. Однако Mac Lennan (1962), Bergey (1957) и др. продолжают сомневаться в этом и относят их к одному виду Cl. bifermentans.

Морфология и культуральные свойства. Cl. sordellii — палочка длиной 2—4 μ, шириной 0,6—1 μ, образующая овальные, центральные или субтерминальные споры (рис. 130), устойчивые к различным факторам внешней среды, они могут длительное время сохраняться в почве. Микроб имеет жгутики, перитрих, особенно он подвижен в молодых культурах. Серологически гомогенен, красится по Граму положительно.

Факультативный анаэроб. На поверхности плотных питательных сред уже через 24—48 часов образует слабо выпуклые серовато-белые колонии с неровными краями (рис. 131). На кровяном агаре (эритроциты лошади) колонии бывают окружены узкой зоной гемолиза. Вследствие протеолиза на агаре с прогретой (шоколадной) кровью колонии окружены небольшой

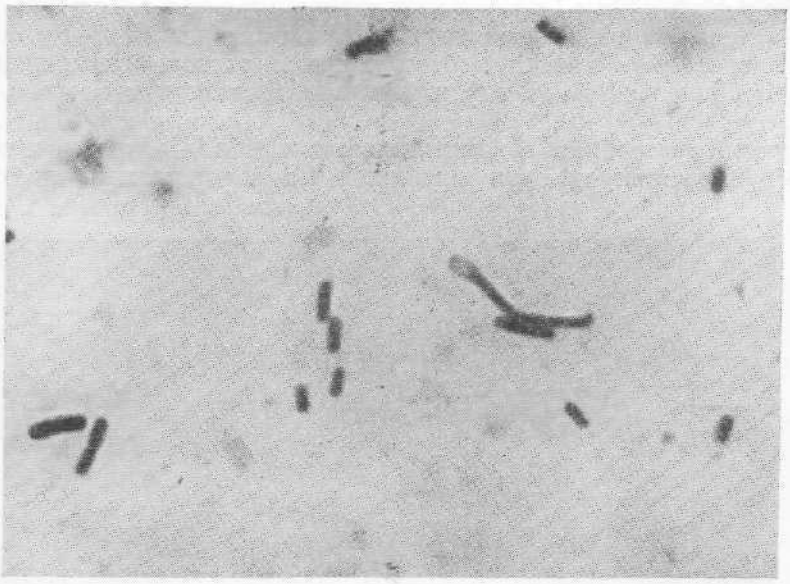


Рис. 130. Морфология и спора Cl. sordellii Двухсуточная культура на печеночном агаре. Окраска фуксином Увеличение в 1900 раз.

зоной просветления. На агаре с куриным желтком вокруг колоний появляется зона опалесценции. В глубине агара колонии имеют форму чечевицы, иногда с выростами на краю.

На мясных жидких питательных средах происходит интенсивный рост Cl. sordellii в течение 24 часов, часто с образованием слизи.

Cl. sordellii ферментирует мальтозу, глюкозу и фруктозу, не разлагает лактозу и сахарозу. Разжижает желатину и свернутую сыворотку, вырабатывает сероводород, индол. Образует уреазу, фибринолизин и другие протеолитические ферменты, которые недостаточно изучены (М. Р. Нечаевская, Л. А. Бергольцева, М. С. Сегаль и Н. А. Гриценко, 1935).

Токсины. Вирулентные штаммы Cl. sordellii вырабатывают высокоактивный летальный, некротический токсин, вызывающий желатинозный отек подобно α-токсину Cl. oedematiens. Микроб продуцирует лецитиназу С, которая имеет некоторые общие серологические свойства с лецитиназой Cl. perfringens A, хотя она менее активна. Этот фермент лизирует эритроциты мыши, слабее — эритроциты кролика и почти не действует на эритроциты овцы. Cl. sordellii вырабатывает гиалуронидазу и кислородолабильный гемолизин типа θ-токсина Cl. perfringens A и δ-токсина Cl. oedematiens и Cl. septicum (Б. Л. Палант, М. С. Сегаль, З. Н. Ходорова, А. А. Федоровская, 1949; Brooks, Epps, 1959).

Clostridium fallax

Этот микроб впервые был выделен Weinberg и Seguin (1915) при заболевании человека газовой гангреной. Его также находили при этой инфекции у раненых во время второй мировой войны.

Морфология и культуральные свойства. Cl. fallax — прямая палочка с закругленными концами длиной 2—5 μ, шириной 0,5 μ, иногда имеет капсулу, образует споры, расположенные центрально или субтерминально. Имеет жгутики, перитрих, подвижная в молодых культурах.

Строгий анаэроб. На поверхности агара через 24—48 часов инкубации при 37° вырастают колонии величиной 1,5—2 мм, плоские, прозрачные,

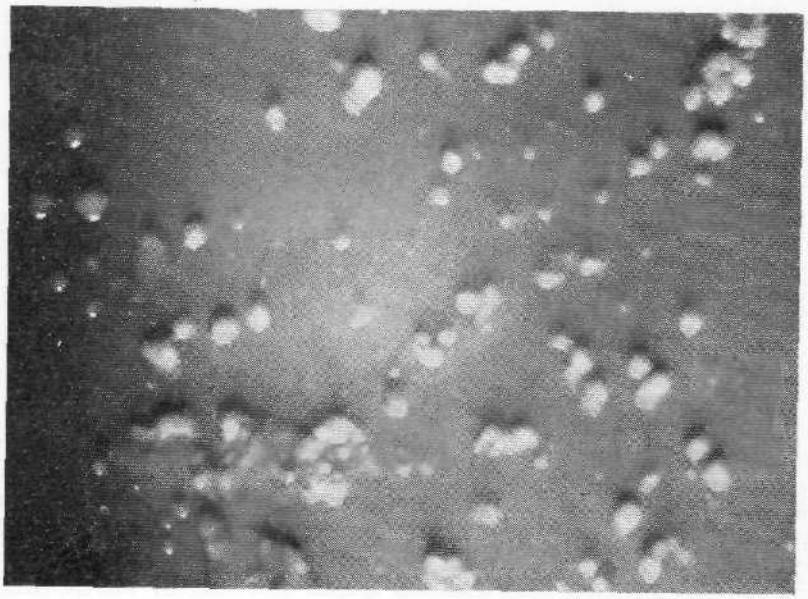


Рис. 131. Колонии Cl. sordellii на кровяном агаре через 6—7 суток после посева. Увеличение в 4 раза.

с неровными краями. При дальнейшем культивировании колонии становятся матовыми с возвышением в центре. На кровяном агаре микроб образует маленькие круглые, гладкие колонии, окруженные зоной слабого гемолиза. В глубине агара колонии имеют вид чечевицы иногда с выростами на краю.

Cl. fallax ферментирует глюкозу, мальтозу, лактозу, сахарозу, маннит, салицин, не разлагает крахмал и глицерин, не разжижает желатину, свернутую сыворотку и яичный белок. Свертывает молоко с образованием кислоты. Он не образует сероводорода, индола и не восстанавливает нитраты в нитриты.

По-видимому, вырабатывает летальный токсин, антитела к которому пока не получены.

ИММУНОЛОГИЯ

Естественный иммунитет. Принято считать, что у человека нет естественного иммунитета к основным возбудителям газовой гангрены. В крови людей отсутствуют так называемые естественные, или нормальные, антитоксины к токсинам этих возбудителей, в частности к токсину Cl. perfringens (Л. А. Черная и Г. П. Ковтунович, 1950; Г. П. Черкас, 1959, и др.).

Несмотря на отсутствие у людей естественного иммунитета, анаэробная инфекция развивается далеко не всегда при попадании в рану возбудителей этой инфекции. Это связано, очевидно, с тем обстоятельством, что развитие инфекции зависит от условий, в которые попадает анаэроб, и от сопротивляемости макроорганизма. По-видимому, наличие в ране некротизированных тканей, нарушение кровоснабжения, пониженное содержание в тканях раны кислорода, ассоциации с другими микроорганизмами являются условиями, благоприятными для развития анаэробов, выработки ими токсинов и, следовательно, возникновения инфекции. При неблагоприятных условиях анаэроб может вести себя, как непатогенный микроб.

Следует отметить, что перенесенная газовая инфекция не оставляет после себя иммунитета. В ряде экспериментальных работ было показано, что животные, тяжело переболевшие газовой инфекцией, погибали от газовой гангрены при повторном заражении тем же возбудителем (С. А. Зелевинская, 1935; Л. А. Черная и Г. П. Ковтунович, 1950).

Что касается восприимчивости животных, то следует сказать, что почти все лабораторные животные весьма чувствительны к возбудителям анаэробной инфекции при искусственном их заражении, главным образом внутримышечном. Так, к Cl. perfringens очень чувствительны морские свинки, белые мыши, голуби, менее чувствительны кролики, крысы, собаки. Инфекция, вызываемая Cl. oedematiens, Cl. septicum, Cl. histolyticum, легко воспроизводится на кроликах, морских свинках, белых мышах, крысах, голубях и других животных.

Бо́льшая резистентность кроликов к заражению Cl. perfringens по сравнению с морскими свинками, возможно, связана с тем, что в крови у части кроликов обнаруживаются так называемые естественные, или нормальные, антитоксины к токсину этого микроба (по данным Л. А. Черной, эти антитоксины были найдены в среднем у $^1/_3$ обследованных кроликов). Естественный антитоксин перфрингенс обнаруживался также у лошадей, коров и других домашних животных (С. А. Зелевинская с сотрудниками, 1944; Weinberg, 1937; П. С. Доценко). Антитоксины эдематиенс и септикум обнаружены у коров (Ф. Н. Щепетов, 1941). Титры этих антитоксинов обычно невелики (0,5—3 АЕ), природа их появления не выяснена.

Активный иммунитет

В настоящее время общепризнанным является положение, что против анаэробной инфекции можно создать как активный иммунитет (путем иммунизации главным образом анатоксинами), так и пассивный, вводя специфические антитоксические сыворотки. Ведущим фактором, таким образом, в искусственно приобретенном иммунитете являются антитоксины.

Однако известно, что генерализованное развитие анаэробной инфекции наряду с тяжелой общей интоксикацией сопровождается бурным размножением микробов в месте их внедрения и быстрым проникновением их в кровь, а затем почти во все органы и ткани организма. Поэтому в сфере внимания исследователей всегда оставался вопрос о значении антибактериального фактора в механизме иммунитета против возбудителей анаэробной инфекции и в связи с этим о целесообразности включения микробных компонентов в антигены (анатоксины), предназначенные как для получения антисывороток, так и для активной иммунизации. (Под микробным компонентом в данном случае понимаются соматические антигены бактериальной клетки, отличные от специфических токсинов.)

Антибактериальный фактор в иммунитете. При решении вопроса о целесообразности использования микробного антигена при активной иммунизации или гипериммунизации необходимо в первую очередь иметь в виду, что у возбудителей анаэробной инфекции имеет место значительная серологическая расчлененность. Так, многие штаммы Cl. perfringens типа А, продуцируя идентичные главные токсины, отличаются друг от друга по соматическому антигену. Число серогрупп, определенных разными авторами, зависело от количества штаммов и сывороток, изученных этими авторами. По данным К. И. Матвеева (1941), 5 изученных им штаммов Cl. perfringens типа А могли быть четко разделены на 2 серологические группы. Henderson (1940) среди 10 штаммов нашел 6 самостоятельных серологических групп; А. Н. Мещеринова (1947), изучая 60 штаммов, разделила их на 17 серологических групп. Б. Д. Быченко (1961) был вынужден разделить 196 изученных им штаммов Cl. perfringens типа А на 56 серологических групп, причем антигены некоторых штаммов преципитировались сыворотками, приготовленными путем иммунизации антигенами только этих штаммов. Существование у возбудителей анаэробной инфекции серологической расчлененности значительно снижает практическую ценность для их идентификации реакции преципитации (особенно реакции агглютинации) (Б. Д. Быченко, 1961).

О серологической неоднородности Cl. oedematiens сообщали Turner и Eales, 1943; Н. Д. Свищева, 1960, и др. Например, Н. Д. Свищева (1960), изучая 30 штаммов Cl. oedematiens в реакции агглютинации с 16 агглютинирующими сыворотками, разделила их на 9 серологических групп, причем 20 штаммов принадлежали к типу А. Серологическая расчлененность имеет место и у других видов возбудителей газовой инфекции. Так, Robertson выявила 4 серологические группы среди 26 штаммов Cl.-septicum, а Л. В. Борисова (1960), изучая 35 штаммов этого возбудителя, показала, что они образуют 7 различных серологических групп. Безусловно, найденное количество серологических групп не является окончательным и с увеличением числа изученных штаммов может, по-видимому, значительно возрасти.

Что касается применения микробных компонентов для создания иммунитета, то известно, что иммунизация животных только формалинизированными микробными телами Cl. perfringens, отмытыми от культуральной жидкости, не вызывает стойкого иммунитета против этого возбудителя, хотя в крови животных могут содержаться агглютинины и преципитины в высоких титрах (Weinberg, 1927; О. И. Левкович, 1945, и др.). Было установлено что протективное действие сыворотки антиперфрингенс зависит в основном от содержания α-антитоксина.

Вместе с тем Weinberg с сотрудниками (1929) отмечал, что антиинфекционные свойства сывороток усиливаются после включения микробных тел в антиген, предназначенный для иммунизации лошадей. Аналогичные результаты получили Lahiri (1938) и Венсан (1939).

В опытах Henderson (1935) 10 мл анакультуры Cl. septicum, так же как и О-антиген, изготовленный из культуры этого штамма, активно иммунизировали кроликов против многих заражающих доз гомологичных спор возбудителя, введенных вместе с $CaCl_2$. В то же время кролики, иммунизированные 10 мл фильтрата той же культуры, обработанного формалином, не были защищены даже против одной заражающей дозы культуры.

В ветеринарии освоены и широко используются на практике анакультуры против ряда заболеваний животных, вызванных патогенными клостридиями. К таким заболеваниям относятся брадзот овец (возбудитель Cl. septicum), дизентерия ягнят (Cl. perfringens типа В), эмфизематозный карбункул крупного рогатого скота (Cl. chauvoei) и др. Хотя эти заболе-

вания животных имеют существенные отличия от анаэробной инфекции человека, хорошие результаты, полученные при активной иммунизации животных анакультурами, приготовленными из этих возбудителей, позволили ряду авторов рассматривать это как еще одно подтверждение той роли, которую играет антимикробный фактор в иммунитете против этой группы анаэробов (С. Н. Муромцев, 1947).

Однако, по данным О. И. Левкович (1945), Ф. А. Чертковой и Ф. Б. Генкиной (1946) и ряда других авторов добавление к анатоксину формалинизированных микробных клеток не повышало качества сывороток и не создавало большей устойчивости к инфекции по сравнению с сыворотками, полученными путем иммунизации одним анатоксином.

Эффективность лошадиных сывороток антиперфрингенс не снижалась после удаления из них антибактериальных факторов (истощение сывороток производилось микробными телами) (Ф. А. Черткова и Р. Я. Зельманович, 1946).

Некоторые авторы изучали роль белковых антигенов, полученных из бактериальных клеток. Так, в опытах Н. Г. Черниковой и Т. Г. Семыкиной (1950) с использованием антигена, приготовленного путем триптического переваривания цельной бульонной культуры, было показано, что для создания активного иммунитета у мышей против Cl. perfringens имеет значение как микробный, так и токсический фактор. В более поздних исследованиях эти авторы показали, что однократная иммунизация мышей анатоксином вместе с микробным антигеном создает более высокую защиту к введению 1 Dcl культуры (79%), чем иммунизация анатоксином (60%) или микробным антигеном (67%) в отдельности. Этими авторами было также найдено, что сыворотки кроликов, иммунизированных анатоксином вместе с микробным антигеном, полученным методом триптического переваривания, содержат большее количество АЕ и обладают лучшими превентивными свойствами (в опытах защиты мышей), чем сыворотки кроликов, иммунизированных анатоксином или микробным антигеном в отдельности (Н. Г. Черникова и Т. Г. Семыкина, 1961).

Возможность получения 3 белковых нетоксических фракций из микробных клеток Cl. perfringens была показана Г. В. Выгодчиковым, З. М. Волковой, С. А. Зелевинской и И. А. Лариной (1957). Иммунизация кроликов этими фракциями вызывала образование агглютининов, преципитинов и комплементсвязывающих антител и сообщала животным слабо выраженный антиинфекционный иммунитет. Добавление к анатоксину этих микробных фракций, вызывая образование антибактериальных антител, не способствовало увеличению продукции антитоксина. В то же время иммунизация кроликов концентрированным сорбированным анатоксином Cl. perfringens вызывала образование значительного количества антитоксина, полностью предохраняющего животных от экспериментальной газовой гангрены.

Таким образом, вопрос о значении антимикробного фактора в иммунитете против анаэробной инфекции не может считаться окончательно выясненным.

Большинство исследователей считает, что основным защитным фактором в иммунитете против возбудителей анаэробной инфекции является антитоксин, а антибактериальные факторы играют вторичную роль.

Антитоксический иммунитет. Несмотря на существование у возбудителей анаэробной инфекции серологической расчлененности на большое количество групп по соматическим антигенам бактериальной клетки, токсины всех видов этих бактерий обладают специфическими видовыми антигенными свойствами и полностью нейтрализуются только гомологичными сыворотками. Приготовленные на питательных средах нативные и концентрирован-

ные токсины обезвреживаются 0,2—0,8% формалина и теплом при 37—39°, в течение 2—3 недель, превращаясь в неядовитые антигены —анатоксины, которые применяются для иммунизации животных-продуцентов лечебных и диагностических сывороток, а также для иммунизации людей и животных против анаэробной инфекции.

Первые исследования по активной иммунизации животных нативным анатоксином и анакультурой Cl. perfringens были проведены И. М. Великановым и Ф. Кавеноки (1931), а также С. А. Зелевинской (1935); к инфекции, вызванной этим микробом, они получили очень слабый иммунитет. Несколько лучшие результаты были получены Penfold с сотрудниками (1941), П. С. Доценко (1941), Stewart (1943) и другими авторами. В дальнейших исследованиях С. А. Зелевинская, З. М. Волкова и В. И. Константинова (1944) дважды иммунизировали (по 0,25 и 1 мл) нативным анатоксином 10 человек. Сыворотка этих людей содержала до 0,5 АЕ и защищала мышей от инфекции Cl. perfringens. Другая группа, состоящая из 8 человек, получила трижды по 1, 2 и 2 мл нативного анатоксина, после 2 инъекций у 2 человек было по 0,3 АЕ, после 3 инъекций на 20-й день у одного человека было 0,1 АЕ, у 4 человек — по 0.3 АЕ, через 35 дней наблюдалось нарастание титра антитоксина Cl. perfringens до 0,1 и 0,8 АЕ. Одновременно этими авторами были иммунизированы нативным анатоксином кролики и морские свинки, сыворотка которых содержала антитоксин и защищала других животных от инфекции Cl. perfringens. О. А. Комкова (1944) иммунизировала кроликов анатоксином, преципитированным квасцами и трихлоруксусной кислотой, после чего животные оказались устойчивыми к Cl. perfringens.

Казалось бы, исследование этих и других авторов дало обнадеживающие результаты иммунизации против анаэробной инфекции. Однако Altemeier с сотрудниками (1947) обоснованно считают, что экспериментальные повреждения, вызываемые инъекцией токсина или вирулентных бактерий в здоровую мышцу, значительно отличаются от повреждений, имеющих место при клинической газовой гангрене, когда имеются размозженные загрязненные мышцы. Упомянутые выше авторы на 16 группах морских свинок, по 15—25 животных в каждой, иммунизированных анатоксином Cl. perfringens, преципитированным квасцами и имевшим титр антитоксина в среднем 2—5 АЕ в 1 мл, показали, что если у животных вызывалось размозжение мышц и загрязнение раны перед заражением культурой Cl. perfringens, то они выживали только в 24—60% случаев. Когда аналогичные группы животных получали инъекции токсина или бактерий в здоровую мышцу, то они выживали в 80—100% случаев. При иммунизации против анаэробной инфекции необходимо это учитывать.

В данное время для получения более стойкого иммунитета против Cl. perfringens у животных и людей разработаны методы получения концентрированного очищенного сорбированного гидратом окиси алюминия анатоксина, приготовленного на казеиновых средах [К. И. Матвеев и В. Д. Никитина (1952); А. И. Углева, И. М. Хаустова, В. О. Рождественская (1958); И. М. Хаустова (1959); Л. Я. Мармалевская (1959); В. А. Благовещенский, Л. Я. Мармалевская, А. П. Кузьмина (1960); Olaru, Bittner, Kranzdorf (1960)]. При использовании в процессе очистки и концентрации анатоксина Cl. perfringens анионообменной смолы В. С. Самсонова с сотрудниками (1964) получила очищенные препараты, значительно освобожденные от пигментов.

Применение очищенных и концентрированных разными методами сорбированных анатоксинов Cl. perfringens дало возможность получить у людей и животных иммунитет значительной напряженности.

Нативный анатоксин Cl. oedematiens является сильным антигеном, что показали в своих работах по иммунизации животных И. М. Великанов и Ф. Кавеноки (1931), С. А. Зелевинская и М. К. Эберт (1944), О. А. Комкова (1946). При иммунизации 10 человек О. А. Комкова получила только обнадеживающие результаты, это послужило причиной для дальнейших поисков усиления антигенных свойств анатоксина Cl. oedematiens. Применяя для иммунизации животных концентрированные, очищенные, депонированные анатоксины Cl. oedematiens, А. Н. Шнеерсон (1957) и Г. П. Черкас (1958) получили более сильный иммунитет против инфекции, вызванной этим микробом, чем при иммунизации нативным анатоксином. В. А. Благовещенский и А. П. Кузьмина (1959) значительно усовершенствовали концентрацию, очистку и сорбцию гидратом окиси алюминия анатоксина Cl. oedematiens, приготовленного на среде из кислотного гидролизата казеина с 3% кукурузного экстракта и дрожжевой водой, предложенную К. И. Матвеевым, Т. И. Булатовой и З. М. Волковой (1952). Е. В. Власова, С. А. Зелевинская, З. М. Волкова (1958) дали высокую оценку иммуногенным свойствам этого анатоксина. Морские свинки, однократно иммунизированные 5—15 ЕС, имели до 2 АЕ, иммунизация 30 ЕС давала до 5 АЕ, а двукратная иммунизация — до 30 АЕ в 1 мл сыворотки. Животные были устойчивы к заражению 50 Dlm вирулентной культуры Cl. oedematiens. А. К. Акатов (1958) однократно иммунизировал кроликов очищенным сорбированным анатоксином Cl. oedematiens по 5, 20, 80 и 160 ЕС. Спустя 84 дня животные были ревакцинированы теми же дозами анатоксина, 2 месяца спустя они были защищены от 20 Dlm культуры Cl. oedematiens. Olaru с сотрудниками (1960) также подтверждает высокие иммуногенные свойства очищенного, сорбированного анатоксина этого микроба.

До исследований Bernheimer и Spenser (1944, 1947) существенных достижений в получении анатоксина Cl. septicum не было. Применяя вариант среды, предложенной К. И. Матвеевым и В. Д. Никитиной (1952) для Cl. perfringens, И. А. Ларина и З. М. Волкова (1957, 1958) получили нативные анатоксины Cl. septicum удовлетворительного качества. Концентрированные, очищенные, сорбированные на гидрате окиси алюминия, эти препараты обладали хорошими иммуногенными свойствами, иммунизированные животные переносили 25 Dlm токсина и 5 Dcl культуры Cl. septicum. Основные исследования, давшие успешные результаты по очистке концентрации и сорбции анатоксина Cl. septicum, были проведены И. П. Майоровой и И. А. Лариной (1959, 1960).

Приготовленные И. С. Каздобиной (1965) на казеиновых средах токсины Cl. histolyticum силой от 500 до 1500 Dlm в 1 мл для мышей, были обезврежены формалином и содержали 2—4 ЕС в 1 мл. Методы концентрации и очистки успешно разработали В. А. Благовещенский и М. В. Исполатовская (1958). При иммунизации морских свинок 7,6 ЕС Е. В. Власова и И. А. Ларина (1965) получили у них напряженный иммунитет — 3—14 АЕ.

Е. В. Власова и Ф.Ф. Цуриков (1963) впервые получили на казеиновой среде токсин Cl. sordellii, содержащий 5000—20 000 Dlm в 1 мл для мышей. Приготовленный из него нативный анатоксин содержал 2—10 ЕС в 1 мл, животные, иммунизированные этим препаратом, переносили до 100 Dlm токсина. При очистке и концентрации этого анатоксина (Е. В. Власова, А. П. Кузьмина, 1964) были получены препараты, содержащие 100 — 300 ЕС в 1 мл. У 75% морских свинок, иммунизированных 10—60 ЕС очищенного сорбированного на $Al(OH)_3$ анатоксином Cl. sordellii, было 1—5 АЕ, более половины их выживало при введении 1000—2000 Dlm токсина, и все свинки, получившие 10 Dlm культуры Cl. sordellii, выживали.

Полианатоксин для иммунизации против анаэробной инфекции. Разработка методов приготовления нативных, а в дальнейшем и концентрированных анатоксинов для иммунизации против отдельных возбудителей анаэробной инфекции создала возможность для приготовления сначала трианатоксина, а затем и полианатоксина для иммунизации людей и животных против многих возбудителей анаэробной инфекции. Для осуществления ассоциированной иммунизации необходимо было выяснить совместимость антигенов, конкуренцию антигенов и иммунологическую чувствительность к ним разных животных и человека.

С. А. Зелевинская, Т. И. Булатова и К. И. Матвеев (1949) при ассоциированной иммунизации животных концентрированными анатоксинами Cl. perfringens, содержащими 10—20 ЕС, Cl. oedematiens — 20—40 ЕС и Cl. tetani — 33 ЕС в 1 мл (трианатоксин), наблюдали у различных видов животных различную иммунологическую чувствительность к одной и той же серии этого препарата. Так, у 30 кроликов, привитых двукратно трианатоксином по 1 и 2 мл с интервалом в 20 дней, через 14 дней после второй инъекции было от 0,5 до 1,5 АЕ антитоксина Cl. perfringens, от 5 до 10 АЕ антитоксина Cl. oedematiens и 0,1 —0,25 АЕ антитоксина Cl. tetani. Через 5 месяцев 11 кроликов были ревакцинированы 2 мл трианатоксина, через 14 дней у них было антитоксина Cl. perfringens от 2 до 7 АЕ, и Cl. oedematiens от 5 до 20 АЕ в 1 мл сыворотки. Животные, зараженные 2, 3 и 4 Dlm культуры Cl. perfringens и 4 Dlm oedematiens, все остались здоровыми, а контрольные животные, получившие 1 Dlm этих бактерий, все погибли от газовой гангрены на 2—3-й день после заражения. Эти исследования показали возможность совместимости этих антигенов и высокую напряженность иммунитета у кроликов к возбудителям анаэробной инфекции.

При иммунизации морских свинок и обезьян были получены иные результаты. У 21 морской свинки после иммунизации 0,8 и 1,5 мл трианатоксина с интервалом в 20 дней, через 14 дней после 2-й инъекции антигена титр антитоксина Cl. perfringens не достигал 0,1 АЕ, в то время как титр антитоксина Cl. oedematiens у многих животных превышал 1 АЕ в 1 мл. Обезьяны к антигену Cl. perfringens и Cl. oedematiens оказались еще менее чувствительными. Иммунизация 10 обезьян трианатоксином была проведена по 1, 2 и 2 мл с интервалом в 15 дней. Через 14 дней после 3-й инъекции они не имели даже 0,05 АЕ антитоксина Cl. perfringens и у большинства животных было $> 0{,}02 < 0{,}05$ АЕ антитоксина Cl. oedematiens. У всех обезьян было больше 0,1 АЕ антитоксина Cl. tetani.

В течение 1951—1956 гг. К. И. Матвеев, А. Т. Кравченко, З. М. Волкова, В. А. Благовещенский, Н. К. Иванов, Т. И. Булатова и др. (1960) разработали метод производства на немясных средах концентрированного, очищенного, сорбированного анаэробного полианатоксина, содержащего анатоксин Cl. perfringens, Cl. oedematiens, Cl. tetani и Cl. botulinum A, B, C и E. При изучении полианатоксина на морских свинках, кроликах и обезьянах, а также при наблюдении на людях было установлено, что он обладает удовлетворительными иммуногенными свойствами, кроме анатоксина Cl. perfringens. При однократной иммунизации морских свинок 1,3 мл полианатоксина, содержавшем 10 ЕС анатоксина Cl. perfringens, 120 ЕС Cl. oedematiens, 33 ЕС Cl. tetani и 20—60 ЕС Cl. botulinum, через 30 дней животные имели 0,1 АЕ в 1 мл сыворотки антитоксина Cl. perfringens, они переносили 1 Dlm токсина этого микроба; $\geqslant 5{,}0$ АЕ Cl. oedematiens, эти животные переносили 100 Dlm токсина этого микроба; $\geqslant 0{,}1$ АЕ Cl. tetani, животные переносили 3000 Dlm столбнячного токсина и от 0,05 до 5 АЕ в 1 мл антитоксина Cl. botulinum, эти животные переносили

от 2000 до 3000 Dlm ботулинического токсина. Для производства полианатоксина этими авторами были разработаны рецепты немясных сред, подобраны и изучены высокотоксигенные штаммы, выяснены оптимальные условия концентрации и сорбции анатоксинов и основные принципы иммунизации животных и частично людей.

Г. В. Выгодчиков, А. А. Воробьев, Р. А. Салтыков, И. А. Ларина, Е. П. Ананьева и В. М. Шевелев (1961) разработали приготовление на немясных средах концентрированного сорбированного секстаанатоксина, содержащего в 1 мл антигены Cl. perfringens 40 ЕС, Cl. oedematiens 40 ЕС, Cl. tetani 150 ЕС и Cl. botulinum A, B и C по 50—100 ЕС. Увеличение ЕС анатоксинов Cl. perfringens и Cl. botulinum и уменьшение ЕС Cl. oedematiens хорошо отразились на иммуногенных свойствах полианатоксина. При иммунизации антитоксин Cl. perfringens у морских свинок увеличился до >0,1<0,5 АЕ, Cl. oedematiens был в пределах 3—5 АЕ, а Cl. tetani 1,0 АЕ в 1 мл сыворотки.

При ревакцинации через 4 месяца (Г. В. Выгодчиков, А. А. Воробьев, Р. А. Салтыков, И. А. Ларина и В. М. Шевелев, 1961) секстаанатоксином у животных наблюдалось резкое увеличение титра антитоксина Cl. perfringens до 4 АЕ, Cl. oedematiens до 20 АЕ в 1 мл. Хорошие иммуногенные свойства секстаанатоксина послужили основанием для Г. В. Выгодчикова, И. А. Лариной, А. А. Воробьева и Р. А. Салтыкова (1962) для применения октаанатоксина, содержащего уже пять антигенов Cl. botulinum A, B, C, D и E. При иммунизации мышей, морских свинок и кроликов октаанатоксин оказался иммуногенным в отношении всех 8 антигенов. После однократной иммунизации было недостаточное накопление только антитоксина Cl. perfringens и Cl. botulinum A и E. После двукратной иммунизации были более высокие титры антитоксинов в отношении всех антигенов, чем при однократной. Увеличение интервалов между прививками с 30 до 60 дней вызывало повышение ботулиновых антитоксинов.

Интересные наблюдения по отдаленной ревакцинации обезьян пентаанатоксином были проведены С. А. Зелевинской, Т. И. Булатовой, И. А. Лариной (1962). В 1950 г. 10 обезьян были иммунизированы анатоксином Cl. perfringens 10—20 ЕС, Cl. oedematiens 24—40 ЕС, Cl. tetani 33 ЕС в 1 мл и Cl. botulinum A и B (пентаанатоксин). Обезьяны получили три инъекции антигена 1, 2 и 2 мл с интервалом в 15 дней, после ревакцинации в 1951 г. титр антитоксина перфрингенс был 0,1—1,5 АЕ, эдематиенс 1—10 АЕ, столбнячного 1—3 АЕ. В 1960 г., спустя 9 лет после иммунизации, оставшиеся в живых 6 обезьян были привиты сорбированным пентаанатоксином в дозе 1 мл, которая содержала анатоксина перфрингенс 40 ЕС, эдематиенс 60 ЕС, столбнячного 250 ЕС, ботулиновых анатоксинов А и В по 50 ЕС каждого. Через 14 дней после ревакцинации антитоксина перфрингенс у всех обезьян было меньше 0,1 АЕ, эдематиенс от до 0,5 и 1,0 АЕ, столбнячного больше 2,0 АЕ, ботулинового А больше 8 АЕ у 2 обезьян, больше 80 АЕ также у 2 животных и >0,5<1 АЕ у одной обезьяны. Ботулинового антитоксина В было>4 АЕ у одной обезьяны, >8<15 АЕ у 2 животных, >20<40 АЕ у одной и >40 АЕ — у одной обезьяны. Эти данные указывают, что очень эффективна отдаленная ревакцинация против ботулизма.

Т. И. Булатовой и К. И. Матвеевым (1957) установлено, что центральная нервная система при активной и пассивной иммунизации против Cl. perfringens и Cl. oedematiens защищена от действия токсинов этих бактерий, защищенность зависит от титра антитоксина в сыворотке крови.

Лечебные и диагностические сыворотки

Антитоксические сыворотки против газовой гангрены обычно получают в результате интенсивной иммунизации (гипериммунизации) лошадей анатоксинами и токсинами соответствующих возбудителей. Антитела, которые образуются в организме иммунизированных животных, обладают четко выраженным, как правило, строго специфическим защитным действием. Так, например, сыворотка антиэдематиенс нейтрализует токсин Cl. oedematiens, проявляет защитное действие при заражении культурой Cl. oedematiens, не нейтрализует токсины других возбудителей газовой гангрены и не защищает организм от заражения культурой других возбудителей.

Наряду с этим в литературе имеются отдельные сообщения о том, что лошадиная сыворотка, полученная против одного из возбудителей газовой гангрены, может нейтрализовать отдельные компоненты токсинов других возбудителей. Так, например, сыворотка антисептикум может нейтрализовать антиген Cl. histolyticum, ответственный за летальное и некротическое действие токсина Cl. histolyticum и наоборот (Guillaumie с соавторами, 1946, 1962; Sterne и Warrack, 1962). Сообщалось также, что сыворотка против Cl. septicum, полученная от некоторых продуцентов, может также нейтрализовать θ-, К- и α-токсины Cl. pefringens, причем титры антител к этим антигенам Cl. perfringens возрастают в процессе иммунизации этих лошадей токсином Cl. septicum (Guillaumie с соавторами, 1962). Однако остается неясным вопрос, происходит ли это благодаря некоторой общности указанных компонентов токсинов или вследствие того, что данные продуценты имели естественные антитоксины к антигенам этих других видов.

Качество антигенов имеет большое значение при получении сывороток. Как правило, более активные сыворотки вырабатываются при применении антигенов, изготовленных из более сильных токсинов. Для получения антигенов применяют определенные апробированные высокотоксичные штаммы соответствующих возбудителей, которые продуцируют все основные токсические компоненты.

Так, например, для получения высокоактивной сыворотки против перфрингенс антиген должен содержать в первую очередь большое количество α-токсина (лецитиназы). Evans (1943а) установила, что сыворотка против перфрингенс с высоким содержанием α-антитоксина и со следами θ-антигемолизина эффективно защищала морских свинок от инфекции. Наоборот, сыворотка с высоким содержанием θ-антигемолизина и со следами α-антитоксина была совершенно неэффективна при защите морских свинок от инфекции. Аналогичные данные, подчеркивающие роль α-антитоксина, Evans получила при сравнении α-антитоксина и антиколлагеназы (1947), а также α-антитоксина и антигиалуронидазы (1943б). Однако Л. С. Оглоблина (1949) нашла, что наличие антигиалуронидазы в сыворотках против перфрингенс увеличивает их эффективность; и поскольку антигиалуронидаза нейтрализует гиалуронидазу не только гомологичного, но и гетерологичных штаммов Cl. perfringens типа А, она считает целесообразным включить в число штаммов, применяемых для получения сывороток антиперфрингенс, штаммы, вырабатывающие гиалуронидазу. С. А. Зелевинская, З. М. Волкова и др. (1944) установили, что фильтраты культур Cl. perfringens типа А содержат диффузионный фактор, отличный от гиалуронидазы. Сыворотки лошадей, иммунизированных полуобезвреженными токсинами, содержат антитела, нейтрализующие этот фактор распространения.

Лучшим антигеном для иммунизации лошадей с целью получения сыворотки антиперфрингенс считается недообезвреженный концентрированный токсин. С его помощью средние титры сыворотки антиперфрингенс составляют 200—400 АЕ и максимальные 500—700 АЕ (В. Г. Ратгауз, 1945; Г. П. Черкас с сотрудниками, 1955, и др.).

Иммунизацию антигеном Cl. oedematiens начинают и обычно проводят полностью обезвреженным анатоксином (в связи с высокой чувствительностью лошадей к токсину Cl. oedematiens), и если в дальнейшем и переходят на иммунизацию токсином, то лишь при содержании в крови продуцентов достаточно высоких титров антитоксина (не менее 100 АЕ/мл).

Для получения сыворотки против септического вибриона в настоящее время обычно употребляют токсин этого возбудителя. Среда триптического переваривания мяса (типа среды Поупа) позволяет получать токсины силой 200—800 Dlm в 1 мл. Однако лучшие результаты при гипериммунизации лошадей получаются при введении не нативного токсина, а токсина, концентрированного алюмокалиевыми квасцами (О. А. Комкова).

К антигенам, применяемым для гипериммунизации, добавляют вещества, обладающие неспецифическим усиливающим действием (алюмокалиевые квасцы до содержания 0,5%, хлористый кальций и др.).

Гипериммунизацию обычно проводят в виде так называемых циклов. Соответствующий антиген вводится в нарастающих дозах (10—20—40—80 150—200 мл и т. д.) с интервалом 5 дней. Начиная с третьей дозы для определения нарастания антител у лошади берут пробы крови. По достижении соответствующих титров производят кровопускание, чаще всего двукратно, на 9—11-й день после последней инъекции. Лошади получают отдых на 10—20 дней. Второй и последующие циклы иммунизации начинают с введения одной трети дозы антигена по отношению к последней инъекции предыдущего цикла.

Иногда применяется непрерывный метод гипериммунизации (за счет укороченного отдыха). Этот метод рекомендуется для эксплуатации лошадей, уже изношенных в процессе предшествовавшей иммунизации обычным методом и не повышающих в течение длительного времени титров антитоксина (Л. Б. Балаян и др., 1955).

Указанные выше принципы гипериммунизации лошадей могут быть применены также для получения сывороток против других возбудителей газовой инфекции, таких, как Cl. histolyticum, Cl. sordellii и др. Так, М. С. Сегаль и Г. В. Дударенко (1947), применив обычную схему иммунизации, впервые в Советском Союзе получили антитоксическую лошадиную сыворотку против Cl. sordellii с титром более 500 АЕ/мл.

От одного и того же продуцента можно получить поливалентную сыворотку (т. е. сыворотку, содержащую несколько видов антитоксина), если гипериммунизацию производить смесью гангренозных антигенов. Так, при введении лошадям, например, анатоксина Cl. perfringens плюс анатоксин Cl. oedematiens или анатоксинов Cl. perfringens плюс Cl. oedematiens плюс Cl. septicum и т. д. удается довольно быстро получать бивалентные, три- и тетравалентные противогангренозные сыворотки (О. А. Комкова и К. И. Матвеев, 1943; А. В. Нетребенко с сотрудниками, 1947; Hall, 1945, и др.). Однако эта комбинированная гипериммунизация представляет некоторые трудности, и в настоящее время, особенно в связи с применением очистки и концентрации сывороток, предпочитают готовить поливалентные сыворотки путем смешивания весьма активных очищенных и концентрированных моновалентных сывороток.

Антитоксические противогангренозные сыворотки можно получать также и от крупного рогатого скота (Ф. Н. Щепетов, 1945). Применение таких сывороток имеет значение для уменьшения количества шоковых явлений и сывороточной болезни, наблюдающихся иногда при повторном введении лошадиной сыворотки.

Кроме лечебных антитоксических сывороток, разработаны диагностические антитоксические сыворотки противоперфрингенс типов A, B, D и E (К. И. Матвеев, Т. И. Сергеева, Б. Д. Быченко, 1963). Эти сыворотки представляют собой высушенные нативные или очищенные (методом Диаферм-3 ИЭМ АМН) сыворотки лошадей, гипериммунизированных анатоксинами соответствующего типа Cl. perfringens. С помощью сухих диагностических сывороток в реакции нейтрализации можно обнаружить Cl. perfringens типов A, B, C, D и E и их токсины в пищевых продуктах, в материалах от больных людей и животных, в органах трупов.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Veillon и Maze (1910), Mc Intoch и Fildes (1916, 1919), Zeissler (1923), Е. В. Глотова (1935), а также Weinberg, Nativelle и Prévot (1937) разработали основные методы микробиологической диагностики анаэробной инфекции. Значительный вклад в изучение этой проблемы внесли В. М. Аристовский и его сотрудники (С. Д. Гурвич, И. И. Пряхин, К. Ф. Фирсова, 1941; В. М. Аристовский, 1943; И. И. Пряхин, 1945). Усовершенствованием лабораторной диагностики анаэробной инфекции занимались Batler (1942), Г. П. Ковтунович и Л. А. Черная (1939, 1944), которые для быстрой ориентировочной диагностики этого заболевания рекомендуют делать мазки из содержимого раны или мазки-отпечатки кусочком пораженной мышцы, взятой ближе к здоровой ткани. Мазки фиксируются спиртом и окрашиваются по Граму. Наличие в мазке грубых грамположительных палочек, иногда окруженных капсулой, является основанием для подозрения анаэробной инфекции.

Были сделаны попытки разработать ускоренную диагностику газовой гангрены с помощью реакции преципитации с материалом, взятым из раны, или с культуральной жидкостью посевов этого материала на жидкие среды (В. А. Крестовникова и Л. Г. Калинина, 1933; Б. Г. Базилевский и В. А. Мельник, 1937; М. П. Белов и В. Е. Ласкин, 1944; Н. Г. Черникова, 1954). Как показали исследования Н. Л. Блюменталь и Б. В. Фейер (1937), К. И. Матвеева (1941), а также Б. Д. Быченко и К. И. Матвеева (1960, 1961), применение реакции преципитации для этой цели невозможно. Существование значительной серологической групповой расчлененности по антигенам бактериальной клетки у возбудителей анаэробной инфекции позволяет приготовить специфическую преципитирующую сыворотку в основном к тому штамму, антигеном которого иммунизируется животное. Преципитирующая сыворотка является группоспецифической. У Cl. perfringens обнаружено более 56 моноспецифических серологических групп (Б. Д. Быченко, 1961). Пока все сообщения о приготовлении полиспецифичных преципитирующих сывороток Cl. perfringens A и других видов возбудителей анаэробной инфекции являются ошибочными.

Nagler (1939) наблюдал, что токсин Cl. perfringens A при действии на человеческую сыворотку вызывает опалесценцию. Macfarlane и Knight (1941) обнаружили опалесценцию при добавлении токсина Cl. perfringens A к раствору лецитовителлина, который оказался значительно более чувствительным, чем человеческая сыворотка. На основании этого Nagler (1944—

1945) предложил плотную среду с яичным желтком для быстрого обнаружения Cl. oedematiens. В дальнейшем оказалось, что реакцию токсинов с лецитовителлином в плотной среде можно использовать для обнаружения токсинов других возбудителей анаэробной инфекции. По данным Willis и Hobbs (1959), для быстрого обнаружения токсинов анаэробов наиболее простым является лактозо-яично-желточно-молочный агар, в этой среде хорошо видна опалесценция токсинов с лецитовителлином.

Можно также получить специфическую преципитацию вокруг колоний анаэроба на чашке Петри, если добавить в плотную среду антитоксин Cl. perfringens A, Cl. oedematiens, Cl. septicum и др. (Petrie, Steabben, 1943; Л. А. Бергольцева, 1955). Для быстрой идентификации возбудителей анаэробной инфекции О. А. Комкова (1958) предложила культивировать их на полужидкой среде Поупа с 0,1% агара, 0,4% желатины и 0,5% глюкозы, содержащей антитоксическую сыворотку. При выращивании на среде с гомологической сывороткой Cl. perfringens A, Cl. oedematiens, Cl. septicum дают характерную стрептобациллярную форму. Образование стрептобациллярной формы происходит не только в чистых, но и в смешанных культурах. Имеются сообщения о применении люминесцирующих сывороток для идентификации Cl. perfringens A, Cl. oedematiens, Cl. tetani, Cl. septicum, Cl. chauvoei. Результаты получены удовлетворительные (Geck, Szanto, 1961; Batty, Walker, 1963; 1964). Для окраски мазков, приготовленных из содержимого раны при анаэробной инфекции, специфические антитоксические люминесцирующие сыворотки могут представлять, по-видимому, определенную ценность, с их помощью, вероятно, можно быстро определять видовую принадлежность анаэробной микрофлоры раны.

Необходимо отметить, что патогенные клостридии широко распространены в окружающей нас среде (особенно Cl. perfringens). Выделение их из ран само по себе не имеет особого диагностического значения, так как их присутствие в загрязненной ране совершенно не обязательно свидетельствует о развитии газовой гангрены. Поэтому исследование на патогенные анаэробы следует проводить не во всех случаях ранений, а только по определенным клиническим показаниям. Инкубационный период анаэробной инфекции продолжается обычно от нескольких часов до 2—5 дней, т. е. такое количество времени, которое необходимо для полного довольно сложного бактериологического анализа. Целью бактериологической диагностики в этом случае является подтверждение клинического диагноза газовой гангрены. Хотя существующие ускоренные методы определения клостридий еще далеки от совершенства, однако даже предварительные результаты бактериологического диагноза могут иметь существенное значение для своевременного выбора средств антитоксической терапии, а также для лечения антибиотиками и химиотерапевтическими средствами.

Взятие материала. Результаты лабораторной диагностики у больного и обнаружение возбудителей анаэробной инфекции во внешней среде зависят от правильного взятия материала для исследования.

Наиболее ценными для бактериологического диагноза у больного являются небольшие кусочки пораженных тканей, взятые в начале первичной операции (первая проба), весом не менее 2—3 г и некротические ткани, взятые из нескольких мест, лучше вблизи здоровых тканей. Кроме этого, для исследования может быть использована отечная жидкость (экссудат), а также гной, сукровица, выделяющиеся из раны. Другая проба должна быть взята во время первой полной перевязки. Последующие пробы следует брать через недельные интервалы для того, чтобы следить за течением первичной инфекции. Трупный материал (отделяемое раны, кусочки изме-

ненных мышц, кровь из сердца, по 10—20 г селезенки и печени) следует брать, по возможности, сразу после смерти (через несколько часов), так как в ткани трупа могут проникать различные анаэробные микроорганизмы, всегда имеющиеся в желудочно-кишечном тракте, но не являющиеся непосредственной причиной данного заболевания.

Материал от больного или трупа нужно собирать в стерильную посуду (баночки, широкие пробирки) и немедленно пересылать в лабораторию с сопроводительной запиской, в которой указывают номер истории болезни, фамилию, имя и отчество больного, клинический диагноз, название присланного материала, дату взятия и фамилию врача, взявшего материал.

Исследование взятого материала. Тотчас же при поступлении материала от больного в лабораторию делают мазки и мазки-отпечатки с кусочков, которые окрашиваются по Граму и на наличие капсулы — по Гинсу. Окраску по Граму лучше производить в модификации Лаурейро. На 100 мл спирта, применяющегося для обесцвечивания мазков, добавляется 2 мл 10% настойки йода. При окраске этим способом грамположительные бактерии не обесцвечиваются.

Очень важно применить для окраски мазков специфические люминесцирующие сыворотки Cl. perfringens A, Cl. oedematiens и Cl. septicum. Исследование этих мазков производится в люминесцентном микроскопе с иммерсионным объективом в падающем синем или ультрафиолетовом свете. Микроскопирование мазков следует производить тщательно, при этом обращают особое внимание на грамположительные палочки, на их морфологию, расположение спор, на наличие капсулы, величину, подвижность в «раздавленной капле». Важно отметить количество грамположительных палочек в мазке. Наличие в мазке грубых грамположительных палочек без спор, окруженных капсулой, является веским доказательством присутствия в ране Cl. perfringens A. Необходимо учитывать при бактериоскопии все обнаруженные в мазке другие формы бактерий.

Затем плотные материалы стерильно измельчают ножницами и растирают со стерильным песком или стеклом в равном объеме физиологического раствора.

Кровь или экссудат подвергают центрифугированию при 3000 об/мин в течение 30 минут и для посева используют осадок. Посев на питательные среды [1] рекомендуется проводить по схеме (табл. 14).

Взвесь исследуемого материала засевают платиновой петлей на плотные питательные среды (кровяной агар, среда Виллиса и Хоббс, агар Вильсона — Блэра, бензидиновый агар, агар с антитоксической сывороткой). Посевы инкубируют в анаэробных условиях при 37° (микроанаэростат и макроанаэростат с пирогаллолом), просматривают на следующий день и затем через каждые 2 дня (до 7 суток) для изоляции подозрительных колоний. Выросшие колонии, вызывающие гемолиз на кровяном агаре, опалесценцию, протеолиз, появление перламутрового ореола или почернения на среде Вильсона — Блэра, проверяют на чистоту, наличие грамположительных палочек (путем микроскопии) и затем пересевают в пробирки с жидкой казеиново-грибной или мясной средой под слоем вазелинового масла. Последние инкубируют в обычном термостате 24—48 часов и проверяют на наличие чистой культуры согласно табл. 15.

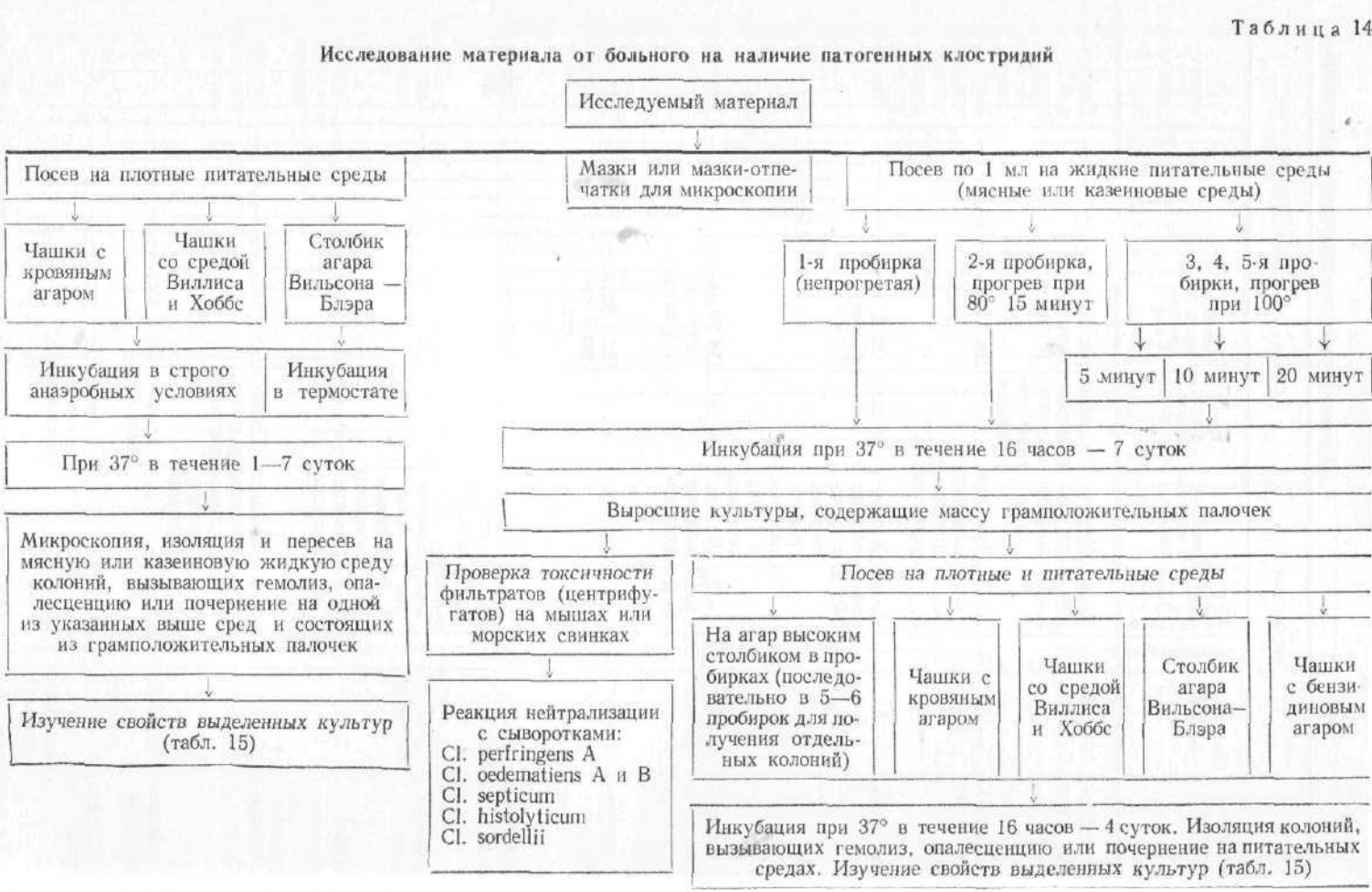
Перед посевом все жидкие среды кипятят в течение 10—20 минут в водяной бане для удаления из них воздуха. После этого их быстро остужают в холодной воде.

---

[1] *Питательные среды см. в кн.:* Руководство по микробиологической диагностике инфекционных болезней, под редакцией К. И. Матвеева и М. И. Соколова. М., 1964, стр. 588.

Таблица 14

Исследование материала от больного на наличие патогенных клостридий



Основные свойства патогенных и некоторых

Название клостридий	Морфология				Споры		Протеолитические свойства				
	размеры палочки	подвижность	колонии на поверхности агара через 8 часов	колонии в глубинном агаре	форма, расположение	устойчивость к кипячению	желатина	свернутая сыворотка	свернутый яичный белок	индол	лакмусовое молоко
Cl. perfringens типа A, B, C, D, E, F	4—8× 0,5—1 μ	—	2—4 мм S, SR, R, M	Чечевицы или комочки ваты	Овальные субтерминальные, реже центральные	От 5 минут до 6 часов	±	±	—	—	Свернутый сгусток КГ 3—16 часов
Cl. oedematiens типа A и B	5—10× 1 μ	+	1—3 мм SR, R	Пушинки с плотным центром, чечевицы		До 1 часа	+	—	—	—	Медленное свертывание несколько дней
Cl. septicum	3—8× 0,6 μ	+	2—4 мм SR, R	Хлопьевидные с древовидным разветвлением, в форме чечевицы	То же	От 2 до 45 минут	+	—	—	—	То же
Cl. histolyticum	3—5× 0,5 μ	+	1—2 мм S, R	Мелкие плотные комочки	» »	От 30 минут до 1½ часов	+	+	+	—	Пептонизация
Cl. sporogenes	3—6× 0,5 μ	+	3—5 мм S, R	Комочки ваты с уплотненным центром	» »	От 1 часа до 3 часов	+	+	+	+	Пептонизация
Cl. bifermentans	2—4× 0,5 μ	+	2—3 мм S, R	Комочки ваты, чечевицы	» »	До 1 часа	+	+	+	—	Пептонизация
Cl. sordellii	2—4× 0,5—1 μ	+	2—3 мм S, R	Комочки ваты, в форме чечевицы	» »	До 1 часа	+	+	+	—	Пептонизация
Cl. fallax	2—5× 0,5 μ	+	1—2 мм S, R	Мелкие чечевицы	» »	До 1 часа	—	—	—	—	Медленная пептонизация
Cl. tertium	3—5× 0,4 μ	+	1—2 мм S, SR	Мелкие чечевицы с уплотненным центром	Терминальные, овальные	До 1 часа	—	—	—	—	Медленное свертывание
Cl. tetanomorphum	Барабанные палочки	+	1—2 мм		Терминальные	До 1 часа	—	—	—	—	—
Cl. cochlearium	3—5× 0,5 μ («столовая ложка»)	+			Терминальные, овальные	До 1 часа	—	—	—	—	—

Условные обозначения: + ферментирует; — не ферментирует; ± не все

непатогенных клостридий, изолируемых из ран

Сбраживание углеводов												Гемолиз на кроличьем агаре	Среда Вилликса и Хоббс	Бензидиновый агар	Патогенность для животных
глюкоза	левулеза	лактоза	галактоза	сахароза	мальтоза	инулин	маннит	дульцит	салицин	глицерин	крахмал				
+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	±	+	±	Покраснение, ореол опалесценции	—	Газовая гангрена
+	—	—	—	—	±	—	—	—	—	—	—	+	Опалесценция, перламутровая зона (тип А)	Почернение	То же
+	—	+	—	—	+	—	—	—	—	+	—	+	Покраснение	—	» »
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	Зона просветления *вокруг колоний*	—	Газовая гангрена с *расплавлением* мышц
+	—	—	+	—	+	—	—	—	—	—	—	+	Зона опалесценции и перламутрового блеска	—	Местные расплавленные ткани, иногда убивает животных
+	—	—	—	—	+	—	—	—	+	—	—	+	Зона опалесценции и узкого просветления	—	Непатогенный
+	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	+	То же	—	Газовая гангрена
+	—	±	+	+	+	±	—	—	±	—	—	±	Покраснение	—	Некоторые штаммы вызывают газовую гангрену
+	—	+	+	+	+	—	—	—	+	—	+	—	Покраснение	—	Непатогенный
+	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	*Непатогенный*
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Непатогенный

штаммы; КГ с образованием кислоты и газа.

Растертый в физиологическом растворе материал от больного засевают примерно по 1 мл в 5 пробирок со средой обогащения, содержащих 10 мл печеночного бульона, казеиновую среду или бульона Поупа, служащих для выращивания анаэробов. После посева одну пробирку оставляют непрогретой, другую прогревают при 80° 15 минут, 3, 4 и 5-е пробирки прогревают при 100° соответственно 5, 10 и 20 минут. Посевы инкубируют от 1 до 7 суток, просматривая ежедневно на наличие роста. При появлении признаков роста (помутнение, газообразование) анаэробную культуру проверяют путем микроскопирования на наличие грамположительных палочек. Культуры, в которых имеются бактерии, типичные для возбудителей анаэробной инфекции, изучают на присутствие специфического токсина Cl. perfringens A, Cl. oedematiens типов A и B, Cl. septicum, Cl. histolyticum, Cl. sordellii с помощью реакции нейтрализации антитоксическими сыворотками. Реакцию ставят в 6 пробирках, в каждую пробирку вносят по 0,9 мл центрифугата исследуемой культуры, в 5 первых пробирок добавляют по 0,6 мл сыворотки, содержащей антитоксины: Cl. perfringens A (50 АЕ), Cl. oedematiens A и B, Cl. septicum, Cl. histolyticum, Cl. sordelii (по 100 АЕ), в 6-ю (контрольную) пробирку добавляют 0,6 мл физиологического раствора. Смеси токсина с антитоксином выдерживают 40 минут при 20° в темном месте и затем вводят внутривенно по 0,5 мл белым мышам (из расчета 2 мыши на каждую пробирку) или по 0,2 мл внутрикожно морской свинке. Результаты получают через 5—6 часов и окончательно — на 3-и сутки. Видовая принадлежность изучаемой культуры устанавливается по нейтрализующему действию гомологической антитоксической сыворотки.

Выделение чистой культуры. Все выросшие на жидких средах культуры, содержащие большое количество грамположительных палочек (включая загрязненные культуры), следует посеять на плотные среды, указанные в табл. 14, и завершить этот этап исследования выделением чистых культур.

Изолированные штаммы изучают по общей схеме (см. табл. 15) на морфологию, подвижность, способность сбраживать углеводы и изменять лакмусовое молоко, разжижать желатину и свернутую сыворотку или яичный белок.

Токсигенные и вирулентные свойства культур проверяют по способности изменять кровяной агар, среду Виллиса и Хоббс, а также в опытах на лабораторных животных (мышах, морских свинках).

Ускоренные методы бактериологической диагностики. Так как полный бактериологический анализ на клостридильные инфекции довольно сложен, предложено много ускоренных и упрощенных методов определения некоторых патогенных анаэробов.

1. В некоторых случаях при бурном течении газовой инфекции, когда возможно получить большое количество относительно чистого отделяемого из раны, возможна прямая постановка реакции нейтрализации для определения токсина в центрифугате исследуемой жидкости из раны. Для определения лицитиназы можно также поставить реакцию с этой жидкостью in vitro, используя лецитовителлин желтка куриного яйца. Подавляя реакцию антитоксическими сыворотками Cl. perfringens A или Cl. oedematiens типов A и B, можно установить специфичность обнаруженной лецитиназы.

2. С целью сокращения объема работы посев раневого отделяемого и других материалов можно проводить на 2 чашках Петри со средой Виллиса и Хоббс, предварительно добавив к расплавленному и охлажденному до 50° агару одной из чашек со смесью антитоксина Cl. perfringens типа A и Cl. oedematiens типов A и B (по 10 АЕ на 1 мл среды).

Хотя этот метод не позволяет получить подробные данные о разных клостридиях, тем не менее с его помощью удается определять Cl. perfringens A, Cl. sordellii, Cl. oedematiens типа A, Cl. histolyticum и других возбудителей анаэробной инфекции (табл. 16).

Таблица 16

Поведение некоторых патогенных и непатогенных клостридий на среде Виллиса и Хоббс (лактозо-желточно-молочный агар)

Название микроба	Опалесценция		Перламутровый слой	Ферментирует лактозу (красный ореол вокруг колоний)	Протеолиз (узкая зона просветления вокруг колоний)
	вызывает	подавляется на чашке добавленной смесью антитоксинов Cl. perfringens, Cl. oedematiens и Cl. sordellii			
Cl. perfringens типов A, B, C, D, E и F	+	+	—	+	—
Cl. oedematiens типа A	+	+	+	—	—
» B	+	—	—	—	—
» C	—	—	—	—	—
» D	+	—	—	—	—
Cl. bifermentans	+	+	—	—	+
Cl. sordellii	+	+	—	—	+
Cl. sporogenes	+	—	+	—	+
Cl. histolyticum	—	—	—	—	+
Cl. septicum	—	—	—	+	—
Cl. cochlearium	—	—	—	—	—
Cl. tertium	—	—	—	+	—
Cl. sphenoides	—	—	—	+	—
Cl. fallax	—	—	—	+	—
Cl. butyricum	—	—	—	+	—

3. С целью определения чистых токсигенных культур Cl. perfringens типа A, Cl. oedematiens, Cl. septicum и Cl. histolyticum к прозрачному питательному агару на основе бульона Хоттингера или мартеновского бульона добавляется один из антитоксинов в концентрации 8 АЕ на 1 мл. Таким образом, необходимо иметь 4 чашки с 4 различными антитоксинами, на которые засеваются исследуемые культуры. Выросшие колонии через 48—72 часа образуют с гомологичной сывороткой кольцо преципитации по периферии. С целью экономии чашку можно разделить на 4 симметричных сектора и залить их агаром с соответствующими антитоксинами. К недостаткам метода следует отнести не очень высокую чувствительность (слаботоксигенные штаммы могут не давать преципитации) и длительность (более 48 часов).

4. Один из ускоренных методов диагностики in vitro возбудителей газовой гангрены основан на явлении изменения морфологии и характера роста анаэробов при культивировании в полужидкой среде в присутствии специфических антитоксических сывороток (О. А. Комкова, 1958).

С этой целью используется специальная среда, состоящая из бульона Поупа с 0,1% агара, 0,4% желатины и 0,5% глюкозы. Среду разливают в пробирки по 10 мл и стерилизуют

текучим паром 2 раза по 20 минут с суточным перерывом. Исследуемый материал — инфицированные кусочки тканей — раскладывают по нескольку кусочков в 10 пробирок с полужидкой средой; из них 5 пробирок прогревают в водяной бане при 80° 20 минут. После этого в каждую пару пробирок (гретую и негретую) добавляют различные моновалентные противогангренозные сыворотки с таким расчетом, чтобы в 1 мл среды содержалось антитоксической сыворотки Cl. perfringens типа А не менее 200 АЕ, Cl. oedematiens — не менее 300 АЕ, Cl. septicum и Cl. hystoliticum — не менее 50 АЕ. В последние две пробирки сыворотку не добавляют. Содержимое каждой пробирки тщательно перемешивают и все пробирки помещают в термостат при 37—38°. Через 10 и 18 часов читают результат.

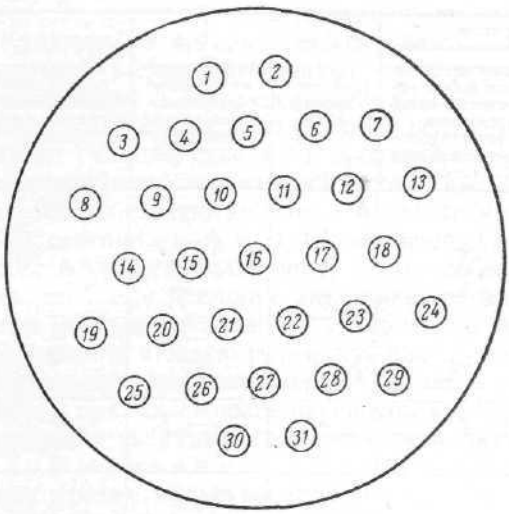


Рис. 132. Чашка Петри с желточным агаром для проверки содержания лецитиназы в культуральных жидкостях (цифрами обозначены колодцы).

Обнаружение стрептобациллярной формы и роста изолированными колониями в пробирках с какой-либо антитоксической сывороткой и отсутствие этих явлений в остальных пробирках указывают на наличие в исследуемом материале возбудителя газовой гангрены, соответствующего данному виду сыворотки.

Если стрептобациллярная форма обнаруживается в пробирках с разными сыворотками, то это указывает на присутствие в исследуемом материале возбудителей газовой гангрены нескольких видов.

Способность штамма возбудителя анаэробной инфекции Cl. perfringens A к продукции лецитиназы проверяется в реакции с лецитовителлином (5% эмульсия куриного желтка в физиологическом растворе) и реакции гемолиза эритроцитов мыши или человека.

Простейший метод качественного определения лецитиназы — посев Cl. perfringens A на желточный агар (агар + 5% эмульсии куриного желтка + 1% глюкозы) и глюкозный кровяной агар. Колонии Cl. perfringens A, вырабатывающие лецитиназу на желточном агаре, окружены зоной перламутрового преципитата, а на кровяном агаре — неполной зоной гемолиза.

Для количественного определения лецитиназы готовят последовательно уменьшающиеся в 2 раза разведения культуральной жидкости Cl. perfringens A в однокубиковых объемах физиологического раствора, содержащего 0,005 М раствора $CaCl_2$. В отдельную контрольную пробирку вносят 0,9 мл культуральной жидкости + 0,1 мл специфической диагностической сыворотки Cl. perfringens типа А. Смесь выдерживают 40 минут при 20°. Затем к каждой пробирке (включая контрольную) добавляют по 0,2 мл лецитовителлина (5% эмульсия желтка куриного яйца в физиологическом растворе 0,005 М раствора $CaCl_2$, прогретая при 60° 20 минут и профильтрованная через фильтр Зейтца или тальковый фильтр до получения прозрачной опалесцирующей жидкости). Смесь инкубируют в течение 2 часов в термостате при 37°. Помутнение жидкости с образованием белого облачка у поверхности свидетельствует о наличии лецитиназы, при отрицательной реакции в контрольной пробирке. Последнее разведение исследуемой жидкости, вызывающее расщепление лецитовителлина, принимается за титр лецитиназы.

При большом количестве исследуемых культур для определения лецитиназы удобно пользоваться следующим методом.

Готовят желточный агар (в 0,005 М растворе $CaCl_2$) и разливают его по чашкам Петри слоем в 2 мм. После охлаждения агара стерильной металлической трубочкой с заостренным краем и диаметром наружного края 0,5 см выкалывают в нем симметрично расположенные отверстия по рисунку, предложенному Oakley (рис. 132).

Для этого чашку ставят дном на рисунок и соответственно кружкам трубочкой выкалывают колодцы. Исследуемыми центрифугатами культур Cl. perfringens A заполняют колодцы, каждый из которых обозначают соответствующей цифрой или буквой. Закрытую чашку помещают в термостат на 2 часа, а затем оставляют при комнатной температуре на 24 часа.

Активность лецитиназы измеряют в миллиметрах по величине зоны перламутрового преципитата. Специфичность реакции может быть проверена с помощью антитоксической сыворотки Cl. perfringens типа А, предварительно добавленной к агару или в соответствующие колодцы.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Эпидемиология анаэробной инфекции является малоизученной областью. Отсутствие обязательной регистрации, а в связи с этим и статистики не дает возможности определять ежегодное число заболевших и летальных исходов. У большинства врачей создалось представление, что это довольно частая раневая инфекция военного времени, когда бывают значительные вспышки анаэробной инфекции, выливающиеся в настоящую эпидемию этого тяжелого заболевания. Эпидемии анаэробной инфекции в первую мировую и во вторую мировую войну привели к потере значительного числа солдат, многие умерли, а еще большее число раненых остались калеками после ампутации руки или ноги, а иногда и обеих ног.

Совершенно неправильно рассматривать анаэробную инфекцию как инфекцию, присущую только военному времени. Хорошо известно, что она бывает у людей при различных ранениях в мирное время. Частота случаев анаэробной инфекции среди гражданского населения не очень велика, но она все же настолько значительна, чтобы держать врачей, фельдшеров и медицинских сестер в постоянном к себе внимании.

Однако, как показывают случаи анаэробной инфекции после операций или инъекций различных лекарств, это, к сожалению, не всегда бывает. Об анаэробной инфекции в мирное время иногда забывают и тогда наступает тяжелая расплата. Это происходит потому, что возбудители заболевания широко распространены в окружающей среде.

Почва. Местом постоянного обитания возбудителей анаэробной инфекции является почва. При наличии питательных веществ, влажности и необходимой температуры анаэробные бактерии могут размножаться в некоторых почвах. Это подтверждается исследованиями Е. Н. Мишустина и М. И. Перцовской (1954), К. И. Матвеева (1959, 1960), К. П. Соболевой (1963) и др.

Наиболее широкое распространение в почве имеет Cl. perfringens. Zeissler и Rassfeld (1928), исследовавшие почву различных участков прифронтовой полосы Германии во время первой мировой войны, обнаруживали Cl. perfringens в 100% исследованных проб; Cl. oedematiens — в 64%; Cl. septicum — в 8%; Cl. histolyticum — в 2%. По данным этих авторов, даже в девственной почве обнаруживается Cl. oedematiens. Л. М. Горовиц-Власова и сотр. (1928) в почве Днепропетровска находили во всех пробах наряду с кишечной палочкой Cl. perfringens. В отдельных пробах почвы кишечная палочка отсутствовала, а Cl. perfringens обнаруживался. Она объясняла это различной выживаемостью кишечной палочки и Cl. perfringens в условиях почвы. И. Е. Минкевич (1928, 1949) изучал почвы Крайнего Севера, средней полосы, Кавказа и установил, что распространение Cl. perfringens совпадает с районами фекального загрязнения почв; особенно много этого микроба в почве окрестностей населенных пунктов. В зависимости

от степени загрязнения почв титр микроба в почве может значительно изменяться. По данным С. И. Наследышевой (1935), в тяжелом черноземе Харькова неудобренного и удобренного обнаруживались токсические культуры Cl. perfringens от 71,4 до 79,3%; в легком черноземе, неудобренном — всего 28,3% токсических культур, а в удобренном — 70%. В супесчаной почве неудобренной находили всего лишь 39,1% токсических культур. Bessemans и Monteny (1938) в почве Бельгии нашли Cl. perfringens в 96% взятых проб. Wilson и сотр. (1940) из 43 образцов почвы выделили 196 штаммов Cl. perfringens, из них 7 типа D, а остальные типа A. С. И. Наследышева и сотр. (1946) из 173 проб почвы выделили 168 штаммов типа А этого микроба; токсины других штаммов нейтрализовались сыворотками Cl. perfringens типа B, C и D. О. И. Левкович (1947) исследовала 27 штаммов Cl. perfringens, выделенных из почв, из них 25 оказались вирулентными для морских свинок. Smith и Gardner (1949) выясняли, в какой форме существует Cl. perfringens в почве — в теплоустойчивой или же нет. Известно, что споры этого микроба значительно устойчивы к температуре. Они установили, что большее количество штаммов его существует в почве в термочувствительной форме. По-видимому, микроб может находиться в почве в своей вегетативной форме. Как показали исследования Е. А. Гильгут (1952) в нашей лаборатории, Cl. perfringens способен размножаться в песке, если последний подвергнут увлажнению и содержится при температуре 37°. Высушивание песка в дальнейшем приводит к превращению вегетативных клеток в споровые формы. Е. Н. Мишустин и М. И. Перцовская (1954) исследовали выживаемость Cl. perfringens в почве, загрязненной фекалиями и мочой. В качестве контроля была использована почва без загрязнения. По мере самоочищения почвы титры бактерий резко снижались. Через 3½ месяца было отмечено исчезновение кишечной палочки, в то время как Cl. perfringens еще обнаруживался в почве, загрязненной фекалиями, но в значительно меньшем количестве, чем вначале. Wijewanta (1964) из 252 проб почвы Цейлона выделил 21 терморезистентный штамм Cl. perfringens, переносивший нагревание при 100° в течение часа и более. Два штамма выдерживали прогревание при 100° в течение 3½ часов. Это необходимо учитывать при стерилизации разных материалов и инструментов.

Животные. Возбудители анаэробной инфекции, будучи широко распространенными в почве, при поедании животными растений попадают к ним в кишечник и там размножаются. А. П. Васильев (1956) исследовал сено, солому, зеленый корм, отруби, фуражное зерно и корнеплоды на содержание анаэробов. Из 218 проб кормов Cl. perfringens А был выделен в 66,6% и только 3 штамма — близких к типам В и С. Поэтому животные со своими испражнениями способствуют широкому рассеиванию анаэробов в окружающей среде. У каждого травоядного и других животных в кишечнике можно обнаружить Cl. perfringens, а нередко Cl. oedematiens, Cl. septicum, Cl. histolyticum и других анаэробов.

Cl. perfringens наиболее часто является возбудителем злокачественного отека у животных. Однако и другие анаэробы нередко встречаются при этом заболевании у животных. К. И. Цветков и В. З. Решетняк (1941) описали вспышку злокачественного отека у 75 жеребят после вакцинации. Она была вызвана Cl. histolyticum, 18 жеребят пало и 4 были уничтожены как безнадежные. И. Г. Тупицин (1954) наблюдал вспышку злокачественного отека с высокой летальностью у крупного рогатого скота, также вызванную Cl. histolyticum. A. Prévot (1961) и сотр. сообщают, что Cl. perfringens A вызвал диарею у 680 норок, погибло 620 животных. Bozeman, Lindley и Branson (1962) отмечают, что в США широко встречается энтеротоксемия

у коров, вызываемая Cl. perfringens. Crane и Poulos (1962) из ткани органов быков и жеребят постоянно выделяли Cl. perfringens, Cl. septicum, Cl. sordellii и Cl. oedematiens. Обсемененность органов животных зависела от гигиены кормления. Были случаи инфекции со смертельным исходом. После потребления мясного паштета наблюдалась летальная кишечная токсикоинфекция у 20 собак одной своры, вызванная Cl. perfringens A (Boulay P. и Bouley G. 1963).

По сообщению Weinberg, Nativelle, Prévot (1937), Cl. oedematiens у овец часто является сапрофитом. Polning исследовал 20 разных проб сушеного кишечника баранов, применявшегося для изготовления кетгута и 16 раз выделил Cl. oedematiens.

Здоровые овцы в местностях, где встречается «черная болезнь», нередко являются носителями этого микроба. Cl. oedematiens — один из возбудителей брадзота у овец, острого воспаления слизистой оболочки сычуга и двенадцатиперстной кишки. У разных животных он вызывает злокачественный отек. Cl. septicum очень часто встречается в кишечнике травоядных животных; он обнаружен у быка, лошади, овцы и других животных. По Rupper и Rottgardt (1926), этот микроб всегда присутствует в кишечнике овец, проникая после смерти животного в кровь и мышцы. Cl. septicum является возбудителем злокачественного отека у крупного рогатого скота, лошадей, овец, свиней. Он был обнаружен в мышцах через час после смерти у 10% овец, через 2—6 часов у 26%, через 7—12 часов у 32%, а после 12 часов у 56% овец. Среди домашних животных овцы наиболее чувствительны к Cl. septicum, у них он вызывает брадзот. Здоровые и больные животные являются постоянными носителями возбудителей анаэробной инфекции, широко обсеменяя ими окружающую среду (почву, воду, воздух, растения).

Человек. Еще И. И. Мечников (1908) обратил внимание на сильное обсеменение пищеварительного тракта человека анаэробами. Из кишечника человека им были выделены и изучены Cl. perfringens, Cl. bifermentans, Cl. sporogenes, Cl. putrificus и др. Он пришел к выводу: «Таким образом, надо признать, что бациллы гниения нашего пищеварительного тракта являются источником аутоинтоксикации, против которой организм должен бороться всеми способами, которыми он только располагает».

В данное время хорошо известно значительное обсеменение кишечника человека анаэробными бактериями, в частности Cl. perfringens, Cl. sporogenes и Cl. putrificus. Имеются также сообщения о выделении из кишечника человека Cl. oedematiens, Cl. septicum, Cl. histolyticum и других анаэробов. Е. А. Лебедева (1940) наблюдала в течение 5½ месяцев за титром Cl. perfringens у 2 людей, взрослого и 2-летнего ребенка. При запоре титр этих бактерий в кале увеличивался, и при поносе сильно уменьшался. С наступлением выздоровления титр бактерий увеличивался до исходного. М. С. Сегаль с сотрудниками (1946) выделили из 173 проб испражнений людей и животных 173 штамма Cl. perfringens, из них 54,5% были сильнотоксигенными, 45,5% слаботоксигенными. Meisel, Trembowler и Pogorzelska (1960) у 43 здоровых и 73 больных в 93,3% выделяли из кишечника Cl. perfringens. Споры бактерий от здоровых людей были в 85%, а от больных в 74% штаммов высокотерморезистентны.

Turner и Wong (1961) в Гонконге исследовали кишечник 364 трупов, в 55% они обнаружили терморезистентные штаммы Cl. perfringens. Пробы фекалий 83 больных дали 52 терморезистентных штамма этого микроба, а пробы фекалий 57 больных в Лидсе (Англия) дали только 9 терморезистентных штаммов Cl. perfringens. Эти авторы предполагают, что в теплом климате продукты более обсеменены терморезистентными анаэробами.

Необходимо отметить, что вегетирование анаэробов в кишечнике человека изучено мало. Еще не известно, какова обсемененность кишечника человека анаэробами в различные периоды года в зависимости от условий питания, местности, соприкосновения с животными и других факторов.

Совершенно ясно, что человек, как и животные, будучи частым носителем в кишечнике анаэробов, со своими выделениями способствует их широкому распространению в окружающей среде. Обычно, кроме кишечника, и некоторые другие органы человека, а также загрязненная одежда содержат Cl. perfringens А и других возбудителей анаэробной инфекции. Khreninger-Guggenberger (1933) во влагалище 20 беременных женщин обнаружил Cl. perfringens 7 раз, у 2 рожениц 1 раз, а у 75 небеременных женщин 8 раз. Л. А. Бергольцева (1949) из 79 больных нагноительными процессами в легких обнаружила анаэробов в мокроте у 54 больных. Было выделено 38 штаммов Cl. perfringens и 3 штамма Cl. sordellii и другие анаэробные бактерии. Hartles и McDonald (1951) из 252 кариозных зубов человека выделили Cl. perfringens в 60%, а из 48 здоровых зубов только в 10%. Chosson и Ruf (1961) исследовали остатки плаценты и мочу у 343 женщин. Из 303 исследований остатков плаценты в 203 (66,99%) и из 234 исследований мочи в 51 (21,79%) были выделены бактерии, значительная часть были анаэробы, в частности Cl. perfringens. У 82 женщин, у которых аборт был вызван механическими средствами, Cl. perfringens был выделен из остатков плаценты в 68,35%, а из мочи в 27,5% случаев. Следовательно, организм здорового человека обсеменен возбудителями анаэробной инфекции. Интенсивность обсеменения зависит от санитарно-гигиенических условий, а также от качества пищи и условий ее приготовления.

Анаэробная микрофлора огнестрельных ран. В связи с широким распространением анаэробов в окружающей среде, присутствием их на теле человека и в полостях его организма, а также на одежде при нарушении кожного покрова они очень быстро проникают в рану. Обсеменение ран анаэробной микрофлорой происходит в зависимости от обширности ранений, личной гигиены раненого и скорости оказания медицинской помощи. В первую мировую войну анаэробная микрофлора ран была изучена недостаточно. Имеются лишь отдельные сообщения, дающие некоторое освещение этого вопроса. Так, И. И. Шукевич (1915) указывает, что наиболее частым возбудителем газовой гангрены был Cl. perfringens, однако заражение ран этим микробом не всегда сопровождалось развитием данного заболевания. Weinberg и Seguin (1917) исследовали микрофлору ран 126 случаев анаэробной инфекции, они обнаружили Cl. perfringens в 72%, Cl. sporogenes в 27%, Cl. oedematiens в 26%, Cl. septicum в 9,5%, Cl. histolyticum в 8%, Cl. fallax, Cl. putrificus, Cl. bifermentans, Cl. tertium все вместе вызывали инфицирование ран в 30% случаев. Кроме того, были обнаружены во многих ранах стрептококки, стафилококки, протей, кишечная палочка и другие бактерии. Подобед [1], бактериологически обследовавший 132 раненых, нашел в ранах, вызванных пулями, Cl. perfringens в 55,3%, в ранах, вызванных осколками снарядов, в 83%. А. Е. Бурова[1] находила Cl. perfringens в 81% свежих ран и повреждений и в 100% гноящихся ран. М. М. Цехновицер (1944) сообщает, что, по данным различных авторов, в первую мировую войну анаэробные и аэробные виды бактерий выделялись из ран в следующих количествах: Cl. perfringens 67—82%, Cl. oedematiens 39—48%, Cl. septicum 10—28%, Cl. histolyticum до 6%, Cl. tetani до 9%, Cl. sporogenes до 27%, стрептококки в 43%, стафилококки в 60%.

[1] Цит. по Д. А. Арапову. Раневая анаэробная инфекция. Медгиз. М., 1950.

Проведение обширных бактериологических исследований микрофлоры огнестрельных ран и случаев заболевания анаэробной инфекцией во вторую мировую войну позволило более точно определить, какова обсемененность этих ран анаэробами и аэробами. При более совершенной технике исследования микрофлоры ран были выяснены иные количественные соотношения между видами анаэробов и аэробов, обнаруживаемых в ранах, чем это наблюдалось в первую мировую войну. Как видно из табл. 17, преобладающими анаэробными бактериями в инфицировании ран, а также при заболевании анаэробной инфекцией во время второй мировой войны были Cl. perfringens A и Cl. oedematiens. Другие патогенные анаэробы, такие, как Cl. septicum и Cl. histolyticum, Cl. sordellii и Cl. fallax, встречались значительно реже, а некоторыми исследователями выделялись в единичных случаях. Обращает внимание обильное обсеменение ран Cl. sporogenes, причем были случаи газовой гангрены, когда другие анаэробы из раны не выделялись. Это указывает на необходимость тщательного изучения роли данного микроба при анаэробной инфекции. Из приведенных исследований также стало ясно, что присутствие патогенных анаэробов в ране не всегда ведет к развитию газовой гангрены или столбняка, на что указывал еще И. И. Шукевич (1915). Кроме присутствия анаэробов в ране, при наличии еще и других мало выясненных факторов развивается заболевание. Одним из них, по-видимому, является постоянное присутствие в ранах аэробов. Все микробиологи отмечают обильное обсеменение огнестрельных ран военного времени различными аэробами. Так, Н. П. Трещевский и И. Р. Гринсберг (1943) отмечают, что при исследовании ран и отмороженных конечностей 210 больных был обнаружен 21 вид микробов. При ранениях наиболее часто выделялись такие аэробы, как стафилококки, протей, сенная, синегнойная палочки; при отморожениях преобладали протей, стрептококк, дифтероиды. Наряду с аэробными патогенными бактериями в ранах были обнаружены анаэробные стрептококки: Strep. micros, Strep. putridus, Strep. evolutus и Strep. anaerobius (П. Ф. Самсонов и Т. И. Медведева, 1943). По данным Н. Д. Свищевой, из 50 случаев газовой гангрены у 34 больных был выделен один возбудитель (25 — Cl. perfringens, 7 — Cl. oedematiens, 2 — Cl. septicum), у 14 больных — два, а у 2 больных — три возбудителя анаэробной инфекции. Во всех случаях в ранах обнаруживались также аэробы: стафилококк в 80%, стрептококк в 44%, диплококк в 14%, протей в 30%, синегнойная палочка в 6% и кишечная палочка в 8% случаев. Ф. А. Черткова (1944) также отмечает, что кокки были обнаружены при ранах грудной клетки в 75%, при остеомиелитах в 74%, в инородных телах, удаленных из грудной клетки, в 45%. По материалам совещания по раневой инфекции М. М. Цехновицер (1944) сообщил, что полимикробность микрофлоры огнестрельных ран является твердо установленным фактом. В большинстве случаев в ране обнаруживаются различные анаэробные и аэробные бактерии. Однако в ряде случаев установлено длительное нахождение в ране одного из патогенных анаэробов. При клинически выраженной газовой гангрене наличие только одного Cl. perfringens обнаруживалось в 20—77% случаев, наличие только двух возбудителей (Cl. perfringens + Cl. septicum или + Cl. oedematiens или Cl. histolyticum) — в 23—34% случаев, наличие трех возбудителей Cl. oedematiens и + Cl. septicum или других анаэробов было установлено в 13—50% ран.

При изучении микрофлоры инфицированных ран необходимо учитывать значение не только одного какого-либо патогенного вида бактерий, но ассоциации анаэробов и аэробов, имеющихся в ране.

Анаэробная раневая инфекция в военное время. Точные суммарные данные о количестве случаев анаэробной раневой инфекции в первую и во

Таблица 17

Обсемененность огнестрельных ран возбудителями анаэробной инфекции во вторую мировую войну

№ п/п	Автор и место опубликования	Год	Количество ранений	Характер ранений	Процент или количество анаэробной инфекции	Процент или количество выделенных штаммов анаэробов									
						Cl. perfringens	Cl. oedematiens	Cl. septicum	Cl. histolyticum	Cl. sordellii	Cl. bifermentans	Cl. fallax	Cl. sporogenes	Cl. putrificus	Cl. tetani
1	Трещевский Н. П., Гринберг И. Р. ЖМЭИ, 1941, 10—11, 11—16	1941	143	Различные раны и отморожения		13									
2	Самсонов П. Ф. и др. Военная медицина глубокого тыла во вторую мировую войну . . .	1943	294			2,55%									
3	Морозенко М. А., Кирякова О. П.	1943	373		17%	246	10	4	0						15
4	Свищева Н. Д. ЖМЭИ, 1943, 9, 38	1943	50		50	72%	40%	16,5%	10%						
5	Гращенков Н. И. и Сахаров П. П. ЖМЭИ, 1943, 9, 24—32 . . .	1943		Ранения черепа		24%	4%			5%					
6	Сахаров П. П. и Гудкова Е. И. ЖМЭИ, 1943, 9	1943	75	Головной мозг		51	4	1	1	6					
7	То же		27	Грудная клетка		20	4			3		6			
8	» »		44	Позвоночник		13	6								
9	Черткова Ф. А. ЖМЭИ, 1944, 9, 61—63 . . .	1943	92	Грудная клетка		9		2					9	9	
10	То же		94	Инородные тела, удаленные из грудной клетки		13							4	10	
	» »	1943	31	Остеомиелит		10							8	7	

11	Цехновицер М. М. ЖМЭИ, 1943, 6, 1944, 9	1944	4000			79—91%	21—35%	4—12%	3—10%				10%		4%
12	Соок с соавторами. Lancet, 1945, 248, № 6347, 487—493	1945	2680		76	72									
13	Черная Л. А. ЖМЭИ, 1945, 7—8	1945	577			81							68		
	То же		164	Костные секвестры		16							18		
	» »		92	Инородные тела		13							9		
14	Нечаевская М. Р. Труды Украинского ин-та эпид. и микроб. им. Мечникова, 1946, т. 10, 205—212	1946	102		102	83,3%									
15	Smith и George. J Bact., 1947, 51, 3, 271—279	1946	110		110	39	32				54	3	54	2	4
16	Stock, J Bact., 1947, 54, 2 169—174	1947	30		30	30%	50%	1	0		1				
17	MacLennan. Цит. по J. D. Smith Clostridia *in gangrene Bacteriol.* Reviews, 1949, 13, 14, 233—254	1949	146			56	37	19	6		4	1	37	19	13
18	MacLennan		17			83	47	24	6		35		50		
19	Нечаевская М. Р. Значение анаэробных микробов в развитии огнестрельного остеомиелита. Дисс. докт. Харьков, 1949	1949	156	Остеомиелит		28	2	2		9			67		2
20	Заева цит. по Арапову Д. А. Раневая анаэробная инфекция. М., 1950		450			65%	1,7%	0,6%	0,4%				4,8%		

вторую мировую войну не опубликованы. Имеются лишь сообщения отдельных авторов, содержащие некоторые эпидемиологические данные.

По Ombredanne (1942)[1], в первую мировую войну во французской армии анаэробная инфекция наблюдалась в 13% случаев всех ранений, а по Chalier — только в 5,4%. Согласно английским и американским литературным данным, на различных участках фронта заболеваемость раненых газовой гангреной была от 22 до 15% всех ранений. В германской армии, по Haberland, в первые годы первой мировой войны анаэробная инфекция у раненых наблюдалась от 3,5 до 6,3%, к 1918 г. число случаев этого заболевания у раненых увеличилось до ужасающих размеров и германское правительство запретило опубликование этих сведений.

По данным А. П. Крымова и А. А. Опокина, в русской армии заболеваемость раненых анаэробной инфекцией во время первой мировой войны находилась в пределах 0,6%, а по данным А. Д. Павловского, она доходила до 4,9%; Н. Н. Бурденко (1934), наблюдавший лечение 2343 раненых, пишет, что газовая гангрена у раненых русской армии наблюдалась реже, чем в армиях Антанты и других государств.

М. Н. Ахутин (1939) во время боев у озера Хасан наблюдал анаэробную инфекцию в 1,5%, на реке Халхин-Гол в 1,4%, а во время войны с Финляндией в 1,2% всех ранений. П. А. Куприянов при военных действиях в Финляндии наблюдал газовую гангрену на ДМП у 0,08% раненых, в дивизионном госпитале у 0,22%, в ППГ у 1,2%, а на госпитальной базе фронта у 0,69% раненых (цит. по О. А. Левину, 1951).

Во время второй мировой войны, по М. Н. Ахутину, на Н-ском фронте заболевание анаэробной инфекцией наблюдалось у 0,4%, а по сообщению П. А. Куприянова — у 0,5% всех раненых. Примерно в таких процентах это заболевание выявлялось у раненых и на других фронтах (О. А. Левин, 1951). Эти данные указывают на резкое снижение заболеваемости раненых анароэбной инфекцией в Советской Армии по сравнению с первой мировой войной. Некоторые хирурги (Д. А. Арапов, Г. П. Ковтунович, А. П. Крымов и др.) высказали предположение, что заболеваемость раненых анаэробной инфекцией зависит от времени года; максимальная бывает в сырую погоду в осенние и весенние месяцы и наименьшая в зимние в летние месяцы. По мнению А. Н. Львова, С. М. Мясникова и др., частота заболеваемости газовой гангреной раненых зависит от боевой обстановки. Это подтверждается данными СЭГ Н-ского фронта, где анаэробная инфекция у раненых наблюдалась осенью в 2,2%, зимой в 1,9%, весной в 2,7%, летом в 2,3% случаев.

Многие авторы указывают, что ранение нижних конечностей осложняется наиболее часто анаэробной инфекцией (М. Н. Ахутин, 1939; И. Г. Туровец, 1941; Д. М. Брусиловский, 1943; М. Ю. Новиков, 1948; О. Г. Плисан, 1950, и др.).

Летальность от анаэробной инфекции в Советской Армии была довольно высокой, но не выше, чем в других армиях во время второй мировой войны. По сообщению Д. М. Брусиловского, из 151 больного летальность у 54 больных 11,1%, а у 97 больных с очень тяжелой формой этого заболевания летальность была 33%; М. Ю. Новиков у 168 больных отмечал летальность 17,2%; В. Н. Константинов (1945) из 400 больных наблюдал летальность в 28,12%; С. А. Айдинян (1947) из 500 больных с анаэробной инфекцией наблюдал летальность при ограниченной форме 1,4%, при прогрессирую-

[1] Цит. по О. А. Левину. Анаэробная инфекция. В кн.: Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941—1945 гг. Медгиз. М., 1951.

щей 10%, а при молниеносной форме 45%. Наибольшее количество случаев анаэробной инфекции было при ранениях осколками снарядов и значительно реже при пулевых ранениях.

Частота заболеваний раненых анаэробной инфекцией в зарубежных армиях во время второй мировой войны была в пределах, которые наблюдались в Советской Армии, или значительно выше (табл. 18).

Таблица 18

Частота заболеваний анаэробной инфекцией раненых в различных зарубежных армиях во время второй мировой войны (по К. И. Матвееву, Г. Е. Фрумкиной, Е. И. Рикман-Орловой, 1949)

Автор	Количество ранений	Количество случаев	Процент случаев
Альтмайер	71	3	4,2
Калландер и Каупель:			
ранения мягких частей	128 265	1 389	1,08
ранения мягких частей, включая перелом костей	25 272	1 329	5,26
Де-Вааль	708	3	0,42
Фишер, Флори, Гримсон и Вильямс	3 471	5	0,15
Джеффри	2 000	5	0,25
Ленгли и Винкельштейн	6 000	96	1,6
Линнер	750	18	2,4
Макленнан	6 800	44	0,6—0,8
Нил и Коле (Британская кампания в Триполитании и Тунисе)	984	7	0,71
Поуэр	6 000	20	0,3
Росс и Райен	1 815	82	4,5
Тагель и Каркамели	2 500	20	0,8
Ван	3 000	17	0,6
В процентах (в среднем)	187 136	3 038	1,62

Langley и Winkelstein (1945) отмечают, что во второй мировой войне заболеваемость раненых газовой гангреной была еще очень высока. Во время кампании 1942—1943 гг. в Африке заболеваемость этой инфекцией была такой же, как во время первой мировой войны, а во время боев в Италии (1943—1944) анаэробная инфекция составляла 20 случаев на 1000 раненых (2%). По данным этих авторов, в эвакогоспитале, где они работали, заболеваемость газовой гангреной была 16 на 1000 (1,6%) боевых ранений, у военнопленных она составляла 62 на 1000 (6,2%) раненых. Gledhill (1945) в Италии в 1944 г. наблюдал 11 случаев анаэробной инфекции на каждых 1000 раненых (1,1%); Conway (1946) во время кампании на Филлипинах — 37 случаев на 4040 раненых (0,99%); Snyder (1954) сообщает, что на 1450 раненых, умерших в госпиталях V армии в Италии, только от газовой гангрены умер 51 раненый, или 3,5%, а о количестве случаев этого заболевания не сообщается.

Летальность от анаэробной инфекции была очень высокой и, по данным MacLennan (1943), доходила до 50%, по данным Makfarlane (1945), среди 185 больных летальность наблюдалась в 40% случаев.

Анаэробная инфекция в мирное время. Эпидемии анаэробной инфекции, уносящие большое количество людей, наблюдались во время войн, в мирное же время встречаются лишь единичные, спорадические случаи этого заболевания.

В табл. 19 представлены далеко не полные данные, опубликованные в советской и зарубежной печати, о заболеваемости населения анаэробной инфекцией. Наиболее часто осложняются такой инфекцией уличные травмы, а также ранения сельскохозяйственными орудиями. А. Е. Мангейм и Б. И. Фотьберг (1934) за 1½ года наблюдали 13 случаев этого заболевания. Д. А. Арапов и Воронов на XXII съезде хирургов (1934) сообщили о 55 случаях анаэробной инфекции вследствие различных травм и повреждений, которые они наблюдали в течение 1½—2 лет. В. С. Гориневская (1937) за 6 месяцев наблюдала 10 случаев анаэробной инфекции после тяжелых ранений. А. А. Зимницкий (1940) — 48 случаев анаэробной инфекции, развившейся после травмы. В ранах обнаруживался лишь Cl. perfringens и очень редко — другие возбудители газовой гангрены. Carothers (1935) отмечает, что переломы, осложненные анаэробной инфекцией, представляют одну из наиболее трудных проблем хирургии; автор наблюдал 2 таких случая. Eliason, Erb и Gilbert (1937) сообщают о 43 случаях газовой гангрены в результате травм, инъекций, ампутаций, операций, абортов. Bates (1937) описал 32 случая этой инфекции, Collander с сотрудниками (1938) сделали анализ 109 случаев, наблюдавшихся за несколько лет в одной больнице, Coleman и Bennett (1939) описали 41 случай.

Warthen (1942) описал 71 случай газовой гангрены, наблюдавшейся в течение 10 лет в больнице при медицинском колледже в Виргинии: умерло 30,9% больных, несмотря на применение различных терапевтических средств. Lachs (1945) дает обзор 145 случаев этого заболевания, наблюдавшихся в течение 10 лет в Окружной больнице Сан-Франциско. Lodenkämper и Heinen (1956) в Гамбурге с 1947 по 1955 г. выявили 700 случаев анаэробной инфекции. Они отмечают, что в ФРГ эти заболевания распознаются не во всех случаях, т. е. врачи не имеют необходимых знаний для их диагностики.

О 14 случаях анаэробной инфекции после различных операций сообщают Mencher и Leiter (1938), о 2 случаях — Clute и Anglem (1939), о 4 случаях — Quin с сотрудниками (1942), об одном —Levitt (1953), о 2 случаях — Pyrtek и Bartus (1962), об одном случае в связи с наложением гипса — Kozinn (1962). По одному случаю газовой гангрены после операций наблюдали Dickinson и Edgar (1963), Mackay с сотрудниками (1963), Dietrich и Linzenmeier (1963).

Угнетающее впечатление производит развитие анаэробной инфекции у больных после взятия крови, внутривенных вливаний крови, растворов и инъекции различных лекарств в больницах. Junghanns (1933) приводит 60 таких случаев, из них 56 окончились летально. Д. А. Арапов (1936) собрал из разных источников 101 случай, из которых 90 также окончились летально. Lenoруг и Shafiroff (1936) отмечают, что газовая гангрена наблюдалась наиболее часто после инъекций кофеина, физиологического раствора, хлористого натрия, морфина и др. Л. К. Коровицкий с сотрудниками (1937) выявил 6 случаев столбняка с летальным исходом и 7 случаев анаэробной инфекции после инъекции раствора хинина, из них один также с летальным исходом. Langrot (1938) сообщает о 83 случаях газовой гангрены (из них 10 во Франции) после различных инъекций; в 33 случаях заболевание развилось после инъекции адреналина, который, по мнению этого автора, способствует развитию газовой гангрены. По одному случаю анаэробной инфекции после инъекций лекарств наблюдали следующие авторы: Ratt (1942) — адреналина, Mitchell с сотрудниками (1946) — пенициллина, Yu с соавторами (1952) — переливания крови, Shan и Evans (1953) — 33% раствора сульфатиазола натрия (больной умер через 24 часа), Mrocrek и Molenda (1960) — лекарства, причем причиной инфекции в данном случае была

Таблица 19

Краткие данные о заболеваемости анаэробной инфекцией гражданского населения по сообщениям советской и зарубежной печати

№ п/п	Причина развития анаэробной инфекции	За какой период	Количество случаев	Летальность (количество случаев)
1	Различные уличные и другие травмы, переломы Сообщения советских авторов	1934—1940	127	—
2	Различные уличные и другие травмы, переломы, операции Сообщения зарубежных авторов	1935—1939	228	—
3	Различные ранения, осложнения злокачественных опухолей и др. Сообщения зарубежных авторов	1942—1947	219	68
4	Различные ранения, осложнение рака прямой кишки, ранение глаза и др. Сообщения зарубежных авторов	1947—1956	705	—
5	После падения, острого холецистита, ранения глаза кусочком металла Сообщения зарубежных авторов	1961—1963	3	1
6	После различных операций, ранение ноги, удаление саркомы Сообщения советских авторов	1926—1937	4	2
7	После операции мочевого пузыря, рака толстой кишки, желчных путей, экстракции зубов Сообщения зарубежных авторов	1938—1947	26	9
8	После операции по поводу перелома, непроходимости кишечника, наложения гипса, холецистита, рака простаты, хирургического исследования желчных путей и др. Сообщения зарубежных авторов	1955—1963	11	5
9	Заболевание анаэробной инфекцией после различных инъекций (мышьяк, физиологический раствор, камфара, хинин, адреналин, новокаин, глюкоза) Сообщения советских и зарубежных авторов	1933—1939	269	149

Продолжение

№ п/п	Причина развития анаэробной инфекции	За какой период	Количество случаев	Летальность (количество случаев)
10	Заболевания анаэробной инфекцией после различных инъекций (адреналин, пенициллин, сульфатиазол, переливания крови и др.) Сообщения зарубежных авторов	1942—1960	11	5
11	Менингит, вызванный анаэробной инфекцией (Cl. perfringens) после травмы Сообщения зарубежных авторов	1954—1964	3	2
12	Анаэробная инфекция при воспалении червеобразного отростка Сообщения советских и зарубежных авторов	1926—1940	69	—
13	Анаэробная инфекция как причина возникновения сепсиса Сообщения советских и зарубежных авторов	1936—1952	21	19
14	Анаэробная инфекция при пуэрперальных заболеваниях Сообщения советских и зарубежных авторов	1938—1960	215	—

недостаточная стерилизация шприца и иглы. Blakemore (1953) с сотрудниками сообщает о 2 таких случаях после переливания крови, одному больному пришлось ампутировать руку, Marshale и Lims (1960) — о 3 случаях после инъекции адреналина в масле, двое больных погибло.

Приведенные данные показывают ответственность для медицинского персонала и опасность для больных процедур переливания и взятия крови, вливания растворов внутривенно, инъекции под кожу или внутримышечно различных препаратов.

Описаны случаи анаэробной инфекции после родов и криминальных абортов. П. И. Фомина (1938) при бактериологическом обследовании выделений из матки у 187 больных с септическим состоянием обнаружила анаэробы в 44,5% (Cl. perfringens, Cl. oedematiens, Cl. septicum, Cl. sporogenes). В статье редакции журнала американской медицинской ассоциации (1943) отмечается, что газовая гангрена матки — редкое заболевание, однако одновременно указывается, что Toombs и Michelson (1928) сообщили о 45 случаях этого заболевания, Falls (1933) описал 6 случаев, Lasli (1933) — три, Marchetti (1934) собрал 56 случаев по литературным данным, Russel и Boach (1937) описали 17 случаев, которые они наблюдали лично. Cl. perfringens может находиться во влагалище, не вызывая заболевания, для его развития необходимо занесение возбудителя в матку; без механического повреждения тканей или операционного вмешательства заражение матки происходит, по-видимому, редко. Rendle-Short описала 6 случаев анаэробной инфекции после родов, 2 больных погибли. Harris и Benjamin (1960) отмечают, что Cl. perfringens является причиной большого количества анаэробной инфекции после абортов, они наблюдали 10 случаев этого заболевания, причем 2 больные умерли.

ПРОФИЛАКТИКА И ТЕРАПИЯ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)

Экспериментальные и клинические наблюдения по серопрофилактике и серотерапии

Серопрофилактика. Многочисленные исследования ряда авторов на экспериментальных животных показали, что антитоксические сыворотки обладают способностью защищать животных против анаэробной инфекции, вызванной вирулентными возбудителями. Так, в опытах Г. П. Ковтуновича (1935) при введении смеси сывороток — противоперфрингенс, противоэдематиенс и противосептикус — морским свинкам за 24 часа до заражения все свинки остались живы (заражение производилось путем введения инфицированной земли в кожный «карман» на задней конечности животного). Такой же профилактический эффект наблюдался при введении смеси тех же сывороток одновременно с заражением и хирургической обработке раны через 24 часа. Однако если хирургическая обработка раны не производилась, то противогангренозные сыворотки, введенные одновременно с заражением, не предохраняли животных от гибели.

И. Л. Кричевский и М. М. Баскин в ряде работ (1936) показали, что противогангренозные сыворотки оказывают выраженный защитный эффект, но полного освобождения организма животного от возбудителя не наступает. Эти опыты производились на мышах, противогангренозные сыворотки вводились в смеси с культурами бактерий.

В экспериментах Ф. А. Чертковой и Ф. Б. Генкиной (1946) сыворотки против Cl. perfringens и Cl. septicum также проявляли выраженное защитное действие, но при условии обеспечения достаточной концентрации антитоксина (1—2 АЕ/мл крови).

Т. И. Медведева (1946), В. Л. Долинин (1951) отмечали отсутствие лечебного эффекта противогангренозных сывороток при заражении животных возбудителями анаэробной инфекции в ассоциации с другими микробами. В этих случаях хорошие результаты наблюдались, если наряду с противогангренозной сывороткой применялись дополнительные лечебные средства (пенициллин, противококковая сыворотка), губительно действующие на сопутствующую микрофлору.

В опытах Л. А. Черной (1939) морские свинки, получившие по 100 АЕ сыворотки антиперфрингенс подкожно, погибали от газовой гангрены, если заражение производилось одновременно с введением сыворотки либо через 6 часов, либо через 9 и 12 суток после инъекции сыворотки, но все выживали, если заражение производилось спустя 2—3 суток после введения сыворотки.

При изучении динамики содержания антитоксина в крови пассивно иммунизированных животных Л. А. Черная показала, что максимальное содержание антитоксина обнаруживается через 48 часов после подкожного и внутримышечного введения сыворотки. При внутривенном введении сыворотки этот максимум наблюдается сразу же после инъекции. При введении одного и того же количества сыворотки концентрация антитоксина в первые 6 часов после внутривенного введения больше чем в 2 раза по сравнению с внутримышечным и в 10 раз по сравнению с подкожным ее введением. У кроликов, зараженных вирулентной культурой Cl. oedematiens и получивших одновременно с этим 30 000 АЕ сыворотки антиэдематиенс внутривенно, не наблюдалось клинических проявлений газовой инфекции. При этом титры антитоксина в крови резко снижались (по сравнению с колебаниями антитоксина в организме незараженных кроликов). Это можно

объяснить тем, что антитоксин у зараженных кроликов принимал участие в нейтрализации циркулировавшего в организме токсина, т. е. введенная сыворотка оказывала реальную помощь организму в борьбе с инфекцией.

Интересно, что у здоровых людей концентрация антитоксина при внутримышечном введении 3000 АЕ сыворотки антиперфрингенс достигала максимального уровня на 3-и сутки и была равна 1 АЕ, концентрация антитоксина в инфицированном Cl. perfringens организме (гангренозный аппендицит) при введении того же количества сыворотки не превышала 0,05 АЕ (Л. А. Черная).

Вывод, сделанный из этих экспериментальных работ Л. А. Черной, о том, что внутривенный метод введения сыворотки обеспечивает самое быстрое и максимальное поступление антитоксина в ток крови, в результате чего антитоксин сразу же может принять участие в нейтрализации токсина, был подтвержден данными ряда хирургов (М. Г. Милославский, 1944; Г. И. Мухамедьяров, 1944, и др.) и является в настоящее время общепризнанным.

Таким образом, бесспорным является тот установленный во многих экспериментах факт, что антитоксические противогангренозные сыворотки, если их вводят за 1—2 суток до заражения или в достаточном количестве одновременно с заражением, защищают животное от инфекции или гибели. Титры в крови пассивно иммунизированных животных должны быть при этом не ниже 1—2 АЕ (Л. А. Черная, 1939; Ф. А. Черткова и Ф. Б. Генкина, 1946, и др.). Однако с точки зрения практики особый интерес представляют те эксперименты, в которых антитоксическая сыворотка была введена спустя определенный срок после заражения. Так, например, доза антитоксина перфрингенс 10 АЕ, введенная морским свинкам одновременно с заражением или через 6—8 часов после заражения, была неэффективна; 30—145 АЕ сыворотки, введенные в те же сроки, предохраняли от гибели бóльшую часть животных, эти же дозы сыворотки, примененные через 12 часов после заражения, были уже неэффективны: все зараженные свинки пали (И. В. Силанова, 1936).

В опытах Evans (1945) при введении морским свинкам антитоксина перфрингенс через 6 часов после заражения Cl. perfringens A высокую степень защиты обеспечивали 25 АЕ, а доза в 2500 АЕ полностью предохраняла животных от гибели. При введении 2500 АЕ через 16 часов после заражения эффект был хуже, а через 20 часов после заражения любое количество антитоксина обусловливало лишь незначительную защиту.

Г. П. Ковтунович (1935) показал, что в тех опытах, в которых сыворотку вводили через 7—8 часов после заражения и при этом производили хирургическую обработку раны, все свинки остались живы, введение тех же доз сыворотки в более поздние сроки после заражения не спасало животных от гибели, несмотря на то что рана подвергалась аналогичной хирургической обработке. Приведенные выше данные, а также аналогичные результаты, полученные рядом других исследователей, свидетельствуют о том, что решающее значение для эффективности серопрофилактики и серотерапии анаэробной инфекции имеет количество введенного антитоксина, срок введения сыворотки после заражения, а также метод введения сыворотки.

В соответствии с экспериментальными данными в условиях клиники также было подтверждено, что своевременное введение сыворотки в больших количествах в совокупности с хирургическим вмешательством ведет во многих случаях анаэробной инфекции к выздоровлению.

Однако многие хирурги не смогли отметить положительного эффекта серопрофилактики во время боевых действий у озера Хасан и во время

войны с Финляндией [подробнее см. стр. 662 раздела Д. А. Арапова (VII том)]. Убедительных данных о профилактическом значении введения противогангренозных сывороток не дала и практика Великой Отечественной войны. А. В. Мельников, А. А. Троицкий, О. А. Левин и др. не наблюдали положительных результатов при профилактическом введении противогангренозных сывороток и считают более целесообразным применение их в качестве лечебного средства (О. А. Левин, 1951).

Частично это объясняется тем, что серопрофилактика на всех фронтах применялась избирательно при особенно тяжелых видах ранений (и именно у этой группы раненых наблюдались худшие показатели по сравнению с другими группами: более высокий процент ампутаций, более высокая общая летальность). Безусловно, не во всех случаях сыворотка могла быть введена раненым во время боевых действий своевременно, т. е. в первые часы после ранения (как указывалось выше, в экспериментах на животных было показано, какое большое значение имеет введение сыворотки именно в первые часы после заражения). Во многих случаях доза профилактически вводимой сыворотки была недостаточной.

Так, перед Великой Отечественной войной и в первые годы войны в Советском Союзе было принято вводить с целью профилактики анаэробной инфекции у людей 1500 АЕ сыворотки против перфрингенс, 2500 АЕ сыворотки против эдематиенс и по 500 АЕ сыворотки против вибрион септик и гистолитикус. Однако введение такого количества антитоксина не всегда оказывалось достаточным для предупреждения развития инфекции. В прямых экспериментах было показано, что для пассивного создания в крови людей достаточной защитной концентрации антитоксина (около 2 АЕ/мл) необходимо вводить не менее 10 000 АЕ сыворотки (А. В. Пономарев, Г. М. Давыдов, Л. И. Щербина; Л. А. Черная и Г. П. Ковтунович, 1950, и др.).

В связи с этим рекомендованные дозы были пересмотрены и по инструкции, действовавшей до 1964 г., для серопрофилактики газовой гангрены следовало вводить сыворотки против трех основных видов возбудителей газовой гангрены в следующих дозах:

сыворотка против перфрингенс — 10 000 АЕ
сыворотка против эдематиенс — 15 000 АЕ
сыворотка против вибрион септик — 5 000 АЕ

До 1963 г. активность этих сывороток выражались в антитоксических единицах, принятых в Советском Союзе. С 1963 г. активность сывороток, изготовленных в СССР, выражают в международных антитоксических единицах (МЕ). В связи с тем что 1 МЕ сыворотки против эдематиенс равна 3,5 АЕ советских, а 1 МЕ сыворотки против вибрион септик составляет 0,4 АЕ советской единицы, профилактические дозы этих сывороток получили следующее выражение: 4300 МЕ для сыворотки против эдематиенс и 12 500 МЕ для сыворотки против вибрион септик (1 МЕ сыворотки против перфрингенс, как известно, равна 1 АЕ советской). С 1965 г. решением СВК и Министерства здравоохранения СССР установлена единая доза для всех 3 противогангренозных сывороток (против перфрингенс, против эдематиенс, против септического вибриона), равная 10 000 МЕ каждой сыворотки, т. е. всего 30 000 МЕ.

Сыворотки в настоящее время выпускаются в виде препаратов, очищенных от балластных белков и концентрированных методом «Диаферм-3 ИЭМ АМН». Анафилактогенные свойства таких сывороток существенно ниже, чем нативных (А. В. Бейлинсон), а высокая дисперсность очищенных сывороток обусловливает их быструю всасываемость.

Сыворотку с целью профилактики вводят внутримышечно в возможно короткие сроки после ранения.

Серотерапия. При анаэробной инфекции основной причиной смерти больных является интенсивная токсемия. Поэтому введение специфических антитоксических сывороток, нейтрализующих токсин, принципиально оправдано и необходимо. Специфической серотерапии анаэробной инфекции посвящена обширная литература. Однако полной ясности в этом вопросе нет. В условиях многочисленных экспериментов лечебный эффект антигангренозных сывороток доказан, в условиях же клиники результаты серотерапии у ряда авторов были гораздо менее эффективны, чем в эксперименте.

Эта противоречивость результатов находит себе объяснение в том, что в ряде случаев сыворотка с целью лечения вводилась либо слишком поздно, либо в совершенно недостаточном количестве, либо путем слабо эффективного метода (подкожно, внутримышечно), в некоторых случаях причиной смерти больного являлась сопутствующая микрофлора.

Большинство хирургов являются сторонниками серотерапии (Н. Н. Бурденко, Д. А. Арапов, А. В. Мельников, А. Н. Львов, С. С. Юдин, Н. Н. Петров, О. А. Левин и др.), отмечая при этом, что в комплексе методов лечения анаэробной инфекции после хирургического вмешательства наиболее видное место принадлежит серотерапии (О. А. Левин, 1951). Подробнее о серотерапии см. стр. 669 раздела Д. А. Арапова.

В настоящее время антитоксические противогангренозные сыворотки (очищенные и концентрированные методом «Диаферм-3 ИЭМ АМН») применяют в основном с лечебной целью в случаях заболевания газовой гангреной после ранения, а также при других гангренозных заболеваниях (послеродовой анаэробный сепсис, гангрена легкого и др.). Количество сыворотки, применяемой с лечебной целью, зависит от клинического состояния больного. Рекомендуемая соответствующим наставлением доза сывороток для терапии при неидентифицированном возбудителе газовой гангрены составляет 150 000 МЕ (по 50 000 МЕ сыворотки против трех основных возбудителей анаэробной инфекции).

Сыворотку с лечебной целью вводят внутривенно, очень медленно, капельным методом, обычно в смеси со стерильным подогретым физиологическим раствором из расчета на 100 мл сыворотки 100—400 мл физиологического раствора. Вводят сначала 1 мл в течение 5 минут и в дальнейшем по 1 мл в минуту. Сыворотку вводит обязательно врач или медицинская сестра под наблюдением врача.

Имеются также отдельные сообщения о неспецифическом детоксицирующем действии, которое оказывают в экспериментах на животных в отношении токсинов патогенных клостридий такие препараты, как этилен-диамино-тетрауксусная кислота (Moskowitz с сотр., 1956; Bittner и др., 1959), поливинилпирролидон и декстран (Sanford с сотр., 1956).

Применение антивируса и бактериофага

Согласно экспериментальным данным М. Р. Нечаевской (1933), лечение газовой инфекции антивирусом путем орошения ран, компресса на рану или ее опрыскивания, производимое не позже 6—12 часов после заражения, давало положительные результаты. Однако Л. А. Черная и Г. П. Ковтунович (1937) не смогли подтвердить этих данных. Они установили, что антивирусы специфического действия на возбудителей газовой гангрены не оказывают; антивирусы при лечении газовой инфекции не изменяют ее течения и не оказывают заметного благоприятного действия.

Из клиницистов сторонником применения антивирусов был А. В. Мельников с сотрудниками. Однако и он, указывая на более выраженное профилактическое действие антивирусов

после оперативной обработки раны, считал, что ясного лечебного эффекта обнаружено не было (А. В. Мельников, 1945). Применение антивирусов при анаэробной инфекции распространения не получило.

Анаэробные бактериофаги были впервые изготовлены и предложены для профилактики и лечения анаэробной инфекции С. П. Заевой в 1940 г. и тогда же были применены во время войны с белофиннами А. П. Цулукидзе и др.

В опытах С. П. Заевой наибольшая эффективность фагов наблюдалась при одновременном применении фагов и возбудителей. В этих случаях фагопрофилактика обеспечивала полную выживаемость животных, зараженных одновременно с введением фагов. Введение фагов через несколько часов после заражения не защищало бо́льшую часть животных от гибели.

О хороших результатах фаготерапии при лечении больных газовой гангреной людей сообщали А. П. Цулукидзе, Г. А. Кокин, П. М. Журавлев и др. Фаги применялись в виде смоченных фагом тампонов, введенных в рану, в виде опрыскивания места ранения, путем внутримышечного и внутривенного введения. Препараты фагов были совершенно безвредны и не вызывали побочных явлений. Однако при этом наряду с фагами применялись и другие методы лечения (хирургическая обработка ран, введение антитоксических сывороток), что затрудняет объективную оценку роли и значения применения фагов. В дальнейшем фагопрофилактика и фаготерапия анаэробной инфекции широкого распространения не получили.

Экспериментальные исследования по химиопрофилактике[1] и химиотерапии анаэробной инфекции

Антисептики

Многочисленные попытки применения антисептических веществ для борьбы с анаэробной инфекцией были начаты давно. К этим веществам предъявляли следующие основные требования: они должны были, с одной стороны, подавлять рост или уничтожать возбудителей раневой инфекции и, с другой — способствовать очищению раны и развитию грануляций.

Как известно, еще Н. И. Пирогов пытался применить для лечения газовой гангрены липовый уголь с хиной, танином и камфарой, креозот, а также растворы солей железа в ароматических жидкостях. В дальнейшем, особенно в период между первой и второй мировой войной, было предложено большое количество антисептических веществ как для местного применения, так и для так называемой глубокой антисептики. С переменным успехом применяли йодную настойку, риванол, эйкупин, вуцин, перуанский бальзам, сулему, карболовую кислоту, салициловую кислоту, ксероформ, танин, скипидар, хлорацид и др. Особую группу среди них составляли вещества-окислители: перекись водорода, перекись цинка, марганцовокислый калий и др. Многие из этих веществ были в большей или меньшей степени эффективны в экспериментах на животных. Так, из испытанных Г. П. Ковтуновичем антисептических веществ наиболее эффективным для профилактики газовой гангрены при применении через 5—7 часов после заражения оказался перуанский бальзам, затем йодоформ; йодная настойка и хлорацид были неэффективны.

Танин (водный раствор 1:1000—1:5000) в опытах in vitro проявлял бактерицидное действие на Cl. perfringens, Cl. septicum и Cl. sporogenes. При местном введении 1% раствора танина было отмечено терапевтическое действие этого препарата в тех случаях, когда морских свинок заражали 2 смертельными дозами Cl. perfringens и танин применяли не позже 3 часов после заражения. При увеличении заражающей дозы в 2—2½ раза применение 5% раствора танина несколько задерживало срок гибели животных

[1] Здесь и ниже под химиопрофилактикой авторы понимают введение соответствующих препаратов животным, которые были заражены анаэробными возбудителями, но у которых клинические явления анаэробной инфекции еще не развились. Безусловно, различие в этом плане между химиопрофилактикой и химиотерапией весьма относительно.

по сравнению с контрольными, но не предохраняло от инфекции и гибели (В. Н. Космодамианский, 1941).

Перекись цинка, примененная местно во время заражения мышей Cl. perfringens, оказывала определенный эффект, но не проявляла никакого бактериостатического действия, если возбудитель проникал в ткани (Mac Intosh и Selbie, 1942). В опытах Reed и Orr (1942) все морские свинки, зараженные вегетативными формами Cl. perfringens и Cl. oedematiens, выздоравливали, если лечение перекисью цинка начиналось сразу после заражения. Из животных, зараженных вегетативными формами Cl. septicum и Cl. sordellii, выжило при этих условиях 50%, если же морские свинки заражались спорами Cl. sordellii, выживало 80% животных. Если лечение перекисью цинка начиналось спустя 3 или 6 часов после заражения, то эффективность терапии резко снижалась. Эти авторы, а также Deno (1942), Нас (1944) и др. указывали, что перекись цинка оказалась намного менее эффективным препаратом, чем сульфатиазол.

Большое количество предложенных антисептических веществ уже само по себе говорит об их недостаточной эффективности. Эффективность этих веществ при профилактике и лечении анаэробной инфекции у людей оказалась значительно ниже, чем в экспериментах на животных. Так, например, выяснилось, что перекись водорода не задерживает развитие анаэробов. Рекомендованный в свое время метод введения перекиси водорода (так же как и чистого кислорода) внутримышечно вблизи очага поражения не получил распространения ввиду опасности воздушной эмболии (Н. Н. Бурденко, Н. Н. Петров).

В последние годы появились сообщения об успешном лечении больных газовой гангреной с помощью камер с повышенным давлением кислорода (Brummelkamp, 1963, и др.).

Раствор марганцовокислого калия как дезодорирующее средство при местном применении не утратил своего значения. Внутривенное введение этого вещества, предложенное Криворотовым, поддержки не получило, так как были отмечены тромбозы вен на месте введения (А. Н. Львов, 1946).

Некоторые хирурги (М. Н. Ахутин и др.) указывали, что 2% раствор хлорамина может с определенным успехом применяться как дополнительное средство к основному хирургическому и сывороточному лечению.

Д. А. Арапов (1950) считает, что если антисептические средства и применяются при лечении газовой гангрены, то только с целью предохранения раневой поверхности от вторичной инфекции.

Анализ собранных материалов по применению антисептических веществ во время Великой Отечественной войны не дает права сделать вывод о том, что антисептические вещества, вводимые в рану с профилактической целью, в какой-то степени вели к снижению процента осложнений ранений анаэробной инфекцией. То же следует сказать и в отношении течения и исходов анаэробной инфекции. Данных о том, что введение в рану антисептических веществ способствует менее тяжелому течению анаэробной инфекции и уменьшению летальности, получить не удалось (О. А. Левин, 1951).

Сульфаниламидные препараты

Со времени внедрения в практику лечения инфекционных болезней сульфаниламидных препаратов появилось много данных, свидетельствующих об определенной эффективности этих препаратов при профилактике и терапии анаэробной инфекции. В то же время оказалось, что многочислен-

ные препараты этого ряда обладают различной активностью (в том числе и по отношению к разным возбудителям газовой гангрены).

Либов (1939) в опытах in vitro показал, что белый стрептоцид в разведении 1:200—1:400 оказывал бактерицидное действие на Cl. perfringens типа А. Местное применение порошка препарата одновременно с заражением (морским свинкам вводилась инфицированная земля) или через 3—6 часов после заражения давало благоприятный лечебный эффект.

Однако, по данным Rosenthal (1943), такие препараты, как сульфапиридин, сульфаниламид (стрептоцид), сульфадиазин и др., обладали весьма слабыми бактериостатическими свойствами в отношении Cl. perfringens типа А, Cl. oedematiens, Cl. histolyticum, Cl. sporogenes, но задерживали рост Cl. septicum. Нитропроизводные этих же препаратов обладали значительно более выраженным бактериостатическим действием, хотя это действие в отношении патогенных клостридий было меньшим по сравнению с действием на гемолитические стрептококки.

Г. П. Ковтунович (1942) в опытах на кроликах, морских свинках и белых крысах, которых заражали инфицированной землей, отмечал весьма слабое профилактическое и лечебное действие стрептоцида (леченые животные погибали, но в более поздние сроки по сравнению с контрольными). Автор рекомендовал применять стрептоцид с профилактической и лечебной целью в первой (инфекционной) фазе развития анаэробной инфекции и считал противопоказанным его применение в токсической фазе.

Kendrick (1939) не наблюдал существенного различия в смертельных исходах в группе морских свинок, леченных сульфапиридином, сульфаниламидом или неопронтозилом при экспериментальной анаэробной инфекции, вызванной Cl. perfringens, по сравнению с контрольной, нелеченой группой (89,5 и 94,3% соответственно). Автор показал, что сыворотка антиперфрингенс была гораздо более эффективной, чем эти сульфаниламидные препараты.

Экспериментальная анаэробная инфекция, вызванная Cl. perfringens типа А, легче поддается, по данным Deno (1942), лечению сульфаниламидными препаратами, чем инфекция, вызванная Cl. septicum и Cl. oedematiens. Reed и Orr (1941) нашли, что Cl. oedematiens более устойчив к действию сульфапиридина и сульфаниламида, чем Cl. perfringens типа А, Cl. septicum и Cl. sordellii. Вместе с тем лечение животных, зараженных Cl. oedematiens, было успешным, если применялся препарат сульфатиазол.

По данным ряда авторов, сульфатиазол и сульфадиазин оказывались наиболее эффективными препаратами среди испытанных сульфаниламидных препаратов; менее эффективными были сульфаметилтиазол и сульфапиридин, самым неэффективным при профилактике и лечении экспериментальной анаэробной инфекции оказался сульфаниламид (Sewell, Dowdy и Vincent, 1942; Deno, 1942; Reed и Orr, 1941; Hac и Hubert, 1944, и др.). Однако даже наиболее эффективные препараты оказывали лечебное действие главным образом при условии применения этих препаратов сразу после заражения. Уже через час после заражения их защитное действие существенно снижалось, а препараты, примененные через 3 часа после заражения и позже, не оказывали почти никакого защитного действия (Hac и Hubert, 1944).

А. А. Смородинцев и А. И. Дробышевская (1943) подчеркивали, что сульфазол, сульгин, сульфидин, стрептоцид проявляли выраженный лечебный эффект, если экспериментальных животных (белых мышей) заражали дозами культуры Cl. perfringens, Cl. oedematiens или Cl. septicum, не превышающими 1 Dlm. При бо́льших дозах культуры действие препаратов ухудшалось. Экспериментальная инфекция, вызванная Cl. histolyticum, не поддавалась воздействию этих химиотерапевтических препаратов.

Что касается сульфидина, то было установлено, что этот препарат, не влияя на токсины возбудителей газовой гангрены, препятствовал их развитию (П. П. Гончаров и А. С. Видманова, 1948). Однако в опытах А. Н. Чистовича (1948) эффект в результате применения сульфидина был непостоянен. Кроликов и морских свинок заражали чистой культурой Cl. perfringens и Cl. septicum, в части опытов производилось загрязнение ран землей. При местном и внутривенном введении сульфидина несколько уменьшалась интенсивность воспалительного процесса, но он не купировался. В опытах с загрязнением ран землей и очень тяжелым течением инфекции сульфидин не оказывал заметного действия.

О слабом терапевтическом действии сульфидина при экспериментальной инфекции, вызванной Cl. septicum, сообщила также В. Ф. Кондратьева (1948). Такой препарат, как марфанил (р-амино-метил-бензосульфамид), в опытах in vitro обладал бактерицидными и бактериостатическими свойствами в отношении всех основных возбудителей анаэробной инфекции и был эффективнее ряда других сульфаниламидных препаратов при экспериментальной анаэробной инфекции (Evans с сотр., 1944; Siebenmann и Plammer, 1945; Н. Я. Денисова с сотр., 1948, и др.). Так, например, по данным Siebenmann и Plammer (1945), марфанил при раннем местном применении при лечении анаэробной инфекции, вызванной Cl. perfringens штамм BP_6K, был в 4 раза эффективнее сульфатиазола, сульфамеризина и других аналогичных препаратов. В то же время при комбинированном лечении марфанилом и антитоксином результаты были значительно лучше, чем при лечении только марфанилом или только сывороткой. Те же авторы, а также К. И. Германова (1946) отмечают, что пенициллин оказался более эффективным препаратом, чем марфанил, наилучшие результаты при лечении газовой гангрены были ими получены при использовании пенициллина и сыворотки.

Таким образом, многочисленные исследования на животных указывают на определенное значение таких сульфаниламидных препаратов, как сульфадиазин, сульфатиазол, марфанил и др., в профилактике и лечении анаэробной инфекции. Эффективность сульфаниламидных препаратов зависит от вида возбудителя и величины заражающей дозы, от сроков, прошедших с момента заражения до начала применения препаратов, от кратности введения препарата и метода его применения. Наилучший эффект был отмечен при местном применении препаратов (путем инъекции в толщу зараженных тканей или введения непосредственно в рану). Энтеральное введение препаратов одновременно с их местным применением заметно усиливало профилактический и лечебный эффект этих препаратов.

Наряду с положительными сторонами местного применения порошка сульфаниламидных препаратов отмечались и некоторые отрицательные качества (сухость тканей в ране, задержка раневого отделяемого и др.). Реверзибельная (озвученная) эмульсия сульфаниламидных препаратов получила высокую оценку как в опытах на животных (П. Сахаров), так и на тысячах раненых (Банайтис). Применение такой формы препаратов позволило исключить некоторые отрицательные стороны применения сульфаниламидных препаратов местно в виде порошка.

Клинические наблюдения, особенно в период Великой Отечественной войны, также свидетельствуют о том, что сульфаниламидные препараты могут оказывать некоторый лечебный эффект при анаэробной инфекции.

Ряд авторов (А. В. Мельников, 1945; А. Н. Львов; Д. А. Арапов, 1950; О. А. Левин, 1951, и др.) считает, что сульфаниламидные препараты предупреждают развитие анаэробной инфекции или оказывают благоприятный терапевтический эффект не столько благодаря своему действию на анаэроб-

ную флору, сколько благодаря задержке развития или уничтожению сопутствующей аэробной флоры и в первую очередь стрептококков и стафилококков.

Наиболее эффективным является комбинированное применение сульфаниламидных препаратов, антитоксических сывороток и антибиотиков (Mac Intosh и Selbie, 1943, и др.).

Антибиотики

Пенициллин явился первым антибиотиком, широко примененным для борьбы с анаэробной инфекцией как в экспериментах на животных, так и в клинике.

Большинство исследователей (К. И. Германова, 1946; В. В. Акимова и К. И. Матвеев, 1949; К. И. Матвеев, В. В. Акимова, 1949; А. К. Агеев, 1950; Н. Г. Черникова, 1950; А. Н. Беркутов, 1952; Chain с сотр., 1940; Mac Intosh и Selbie, 1941, 1943; Mac Kee с соавторами, 1943; Hac и Hubert, 1943; Taylor и Novak, 1951, и многие другие) сообщали об успешном применении пенициллина при профилактике и лечении экспериментальной газовой гангрены, но лишь в тех случаях, когда он применялся одновременно с заражением или в первые часы после заражения, причем в достаточных дозах.

Пенициллин в опытах in vitro обладает способностью подавлять рост всех основных возбудителей газовой гангрены: Cl. perfringens, Cl. oedematiens, Cl. septicum, Cl. histolyticum (З. В. Ермольева, 1946; Н. Г. Черникова, 1950; Mac Kee с сотр., 1943; Kiser с сотр., 1952, и др.). Однако в инфицированном организме важно учитывать также воздействие пенициллина на сопутствующую микрофлору. Так, пенициллин явился высокоэффективным средством лечения газовой гангрены, вызванной у животных путем заражения их анаэробами (Cl. perfringens, Cl. oedematiens или Cl. septicum) в ассоциации с золотистым стафилококком или гемолитическим стрептококком (В. В. Акимова и К.И. Матвеев, 1949). (Антибиотик вводили внутримышечно по 1000 ОЕ через 2, 5, 24 и 30 часов после заражения, из 90 леченных пенициллином мышей погибло только 6 мышей при полной гибели в контрольной, нелеченой группе.) Совсем иные результаты были получены этими авторами при лечении пенициллином газовой гангрены, вызванной анаэробами в ассоциации с грамотрицательной микрофлорой (кишечной палочкой или вульгарным протеем), не чувствительной к этому антибиотику. В этих опытах леченные пенициллином животные погибали одновременно с контрольными нелеченными, причем местные явления у животных этих двух групп были выражены одинаково.

При заражении животных (морских свинок) чистой культурой Cl. perfringens типа А (1 Dlm) пенициллин в дозе 500—1000 ЕД предохранял от гибели 90—95% свинок в том случае, если лечение начиналось одновременно с заражением; эффективность пенициллина значительно снижалась, если лечение начиналось через 1½—3 часа после заражения, через 4—5 часов антибиотик был совсем неэффективен (М. Р. Нечаевская и М. Д. Петренко, 1954). В опытах К. И. Германовой (1946) также наиболее эффективным было применение пенициллина одновременно с заражением или в первые часы после заражения. Однократное введение 100 ЕД антибиотика предупреждало развитие инфекции у 100% животных, зараженных Cl. oedematiens или Cl. septicum, и у 70%, зараженных Cl. histolyticum. Для предупреждения инфекции, вызванной Cl. perfringens, требовались более массивные дозы

пенициллина и при его применении одновременно с заражением выживало 60—100% зараженных животных.

В опытах Taylor и Novak (1952) при внутримышечном введении 150 ЕД пенициллина сразу при заражении или через 3 часа после заражения Cl. perfringens типа А (LD_{100}) смертность снижалась до 33,3%, но при введении антибиотика через 6 часов после заражения смертность составляла уже 55,5%, хотя леченые животные погибали не через 1—2 дня (как в контрольной группе), а на 9—10-й день. Пенициллин в дозе 150 и 300 ЕД не предотвращал от гибели мышей, зараженных LD_{100} Cl. septicum даже при одновременном с заражением введении антибиотика, хотя время до гибели удлинялось.

Наилучшим способом применения пенициллина (К. И. Германова, 1946; А. К. Агеев, 1950, и др.) считают его внутримышечное введение вблизи очага поражения.

Под влиянием пенициллина изменяется патологоморфологическая картина в очаге инфекции, резко уменьшаются воспалительные явления, некроз и деструкция тканей, очаг инфекции отграничивается (К. И. Германова, 1946; В. В. Акимова и К. И. Матвеев, 1949; А. К. Агеев, 1950, и др.). Однако глубокие патологоанатомические изменения в очаге, очень быстро развивающиеся при заражении, препятствуют проникновению пенициллина в очаг инфекции при его более позднем применении, чем и объясняется его меньшая эффективность в этих случаях.

Кроме того, пенициллин не обладает свойством детоксицировать уже образовавшиеся токсины анаэробных возбудителей (Н. Г. Черникова, 1950; Н. Ф. Калиниченко и О. И. Зимина, 1954, и др.). Поэтому наибольшая эффективность отмечается при комбинированном использовании пенициллина и специфической антитоксической сыворотки (К. И. Германова, 1946; А. Н. Львов, 1946; М. Р. Нечаевская и М. Д. Петренко, 1954; Mac Intosh и Selbie, 1941, 1943; Nagler, 1945; Taylor и Novak, 1951, и др.).

Клинические наблюдения, касающиеся применения пенициллина при газовой гангрене, также свидетельствуют о его эффективности в случаях раннего введения после ранения, когда еще не успели развиться тяжелые местные поражения и интоксикация организма (подробнее см. стр. 663 раздела Д. А. Арапова).

Стрептомицин. Стрептомицин оказался значительно менее активным антибиотиком в отношении возбудителей анаэробной инфекции, чем пенициллин, как в опытах in vitro (Garrd, 1958), так и в опытах на животных (Altemeier и сотр., 1947), хотя Ryan и сотр. (1946) отмечали, что при лечении стрептомицином несколько продлевалась жизнь животных, зараженных Cl. perfringens. Однако стрептомицин может давать хороший лечебный эффект при экспериментальной газовой гангрене, вызванной ассоциацией Cl. perfringens с микрофлорой, чувствительной к этому антибиотику,— E. coli, Proteus vulgaris (В. В. Акимова и К. И. Матвеев, 1949).

Хлоромицетин (хлорамфеникол). Хлоромицетин (советский аналог — синтомицин, левомицетин) — антибиотик широкого спектра действия —оказался при экспериментальной анаэробной инфекции более эффективным препаратом, чем стрептомицин.

Sandusky и соавт. (1950) отметили бактериостатическое действие хлоромицетина на Cl. perfringens в опытах in vitro. Морские свинки, зараженные этим возбудителем в травмированные мышцы, получали хлоромицетин из расчета 50—400 мг/кг, препарат вводили в 50% пропиленгликоле в противоположную конечность. Из 104 леченых животных пало 20 (19%), из 92 контрольных пало 82 (89%).

В опытах Altemeier и соавт. (1950) из 8 высоковирулентных штаммов Cl. perfringens 5 штаммов были чувствительны к хлоромицетину. В экспериментах на 250 морских свинках препарат, введенный в дозе 50—100 мг сразу после заражения Cl. perfringens, предохранял всех леченых животных от гибели; при меньших дозах процент защиты колебался от 50 до 75. Если лечение начиналось через 4—8 часов после заражения, то выживаемость животных колебалась от 40 до 70% в зависимости от величины введенной дозы антибиотика.

По данным Н. Ф. Калиниченко и О. И. Зиминой (1954), при лечении синтомицином белых мышей и морских свинок, зараженных Cl. oedematiens или Cl. septicum, выживало 60—70% животных (в аналогичных опытах при лечении пенициллином выживало 80—90%, а саназином — 10—20% животных).

О хорошем терапевтическом действии синтомицина (левомицетина) при экспериментальной газовой гангрене, вызванной ассоциацией микроорганизмов, сообщали О. Р. Немирович-Данченко (1954), С. В. Соловьев и К. И. Матвеев (1960) и др.

Антибиотики группы тетрациклинов и другие антибиотики. Altemeier и сотр. (1950), Taylor и Novak (1952), Ф. И. Каган (1955) и другими авторами показана бо́льшая эффективность антибиотиков группы тетрациклинов (ауреомицина, биомицина, террамицина и других препаратов, обладающих широким спектром действия) по сравнению с ранее применявшимися препаратами.

В опытах К. А. Пономарева (1956) однократное введение биомицина спасало белых мышей от смертельной инфекции, вызванной Cl. perfringens или Cl. septicum, а также этими анаэробами в ассоциации с гноеродными кокками, в том случае, если антибиотик вводили не позднее 1 часа после заражения. Выздоровление морских свинок, зараженных как монокультурами указанных анаэробов, так и их ассоциацией с гемолитическим стрептококком, достигалось повторными пероральными введениями биомицина (сразу после заражения и далее каждые 4—5 часов).

Г. Н. Першин и сотр. (1956) нашли, что ауреомицин и биомицин предохраняли белых мышей от гибели в дозе 0,03—0,1 мг при заражении их смертельной дозой культуры Cl. perfringens или Cl. septicum и в дозе 1—5 мг на мышь при заражении Cl. oedematiens или Cl. histolyticum.

По данным И. А. Лариной, З. М. Волковой и С. А. Зелевинской (1958) биомицин подавлял рост всех основных возбудителей анаэробной инфекции в опытах in vitro и защищал от гибели морских свинок, зараженных 10—100 Dcl соответствующих культур этих возбудителей в том случае, если вводили внутримышечно не позднее 3—6 часов после заражения в ту же конечность, в которую вводили возбудитель. У животных, получавших биомицин, имел место гангренозный процесс в виде ограниченного участка некроза, который постепенно переходил в рубец. Общая интоксикация отсутствовала, однако при этом из крови, печени и мышц удавалось выделить соответствующие анаэробные возбудители в течение 15 дней, а из местного некротического мышечного очага — в течение 30 дней. Эти данные показывают, что лечение только антибиотиками недостаточно для борьбы с инфекцией.

С помощью флуоресцентного метода было показано, что антибиотики этой группы (тетрациклин) фиксируются в мышцах по периферии мионекроза, вызванного анаэробными возбудителями, но не проникают в отечную жидкость в центре очага инфекции (Malek и сотр., 1962).

Как сообщили Sandusky, Keeble и др. (1952), антибиотик террамицин также проявлял выраженное профилактическое действие. Все морские свин-

ки, зараженные внутримышечно культурой Cl. perfringens A, не заболевали анаэробной инфекцией, если антибиотик вводили в дозе 3 мг и больше через 10 минут после заражения. У всех контрольных животных развились явления газовой гангрены и 85% из них погибли.

Kiser и сотр. (1952) также нашли, что ауреомицин и террамицин, обладая бактериостатическим действием на возбудителей газовой гангрены in vitro, предупреждали развитие смертельной анаэробной инфекции в опытах in vivo и были более эффективны, чем пенициллин.

По данным Willick (1953), наиболее выраженное бактериостатическое действие в опытах in vitro на Cl. perfringens и другие возбудители газовой гангрены оказывали террамицин (в концентрации 1 мг/мл), ауреомицин (1—3 мг/мл), хлорамфеникол (9 мг/мл). Для сравнения приведем данные этих же авторов о бактериостатическом действии стрептомицина, который подавлял рост микробов в концентрации 250—300 мг/мл.

Taylor и Novak (1953) по эффективности профилактического действия антибиотиков в опытах на мышах также выдвигают на первое место террамицин, затем (в убывающем порядке) ауреомицин, пенициллин и хлоромицетин. Garrd (1958) указывал, что из 16 изученных антибиотиков наиболее активными по отношению к основным возбудителям газовой инфекции были хлортетрациклин и пенициллин.

Такие антибиотики, как полимиксин B (Taylor и Novak, 1953), фрамицетин и неомицин (Lavergne, 1957), гриземин (*И. А. Ларина и др.*, 1958) и некоторые другие являются неэффективными в отношении возбудителей анаэробной инфекции.

Таким образом, профилактический и лечебный эффект активных в отношении возбудителей анаэробной инфекции антибиотиков (так же как и при применении сульфаниламидных препаратов) находится в прямой зависимости от времени, прошедшего с момента заражения, от величины инфицирующей дозы и от количества примененного антибиотика.

Определенный профилактический и лечебный эффект антибиотиков связывают не только с его способностью задерживать развитие анаэробных возбудителей, но и с подавлением сопутствующей чувствительной к данному антибиотику аэробной флоры, а также с усилением фагоцитоза.

Лечение экспериментальной газовой гангрены, обусловленной определенными возбудителями, было наиболее успешно при комбинированном применении антибиотиков (пенициллин + хлоромицетин или тетрациклин) (Lavergne и сотр., 1957). По данным Bittner и сотр. (1961), наиболее эффективной комбинацией по отношению к Cl. perfringens является сочетание пенициллина с хлорамфениколом или бацитрацином; для Cl. septicum — хлорамфеникола с бацитрацином; для Cl. histolyticum — хлортетрациклина с хлорамфениколом, стрептомицином или бацитрацином.

Особенно необходимо применение комбинаций антибиотиков при профилактике и лечении газовой гангрены, вызванной ассоциацией микроорганизмов, обладающей синергидным действием. Все же рациональную профилактику и лечение анаэробной инфекции трудно строить без учета микрофлоры ран и чувствительности микроорганизмов к антибиотикам.

Большой экспериментальный материал свидетельствует также о целесообразности совместного применения антибиотиков и противогангренозных антитоксических сывороток.

Следует еще раз подчеркнуть, что применение в клинических условиях антибиотиков, сульфаниламидных препаратов, антитоксической сыворотки и других лекарственных средств не заменяет, а дополняет радикальное хирургическое вмешательство.

Активная иммунизация

Активному иммунитету должно принадлежать, с нашей точки зрения, очень большое значение в предупреждении анаэробной инфекции, особенно в условиях массового поражения людей, когда специализированная врачебная помощь может запаздывать. Однако в целом проблема активной иммунизации людей еще не вышла за пределы экспериментального изучения.

Первые попытки по активной иммунизации людей были предприняты еще в 1915 г. Weinberg, который пытался с помощью вакцин (отмытых и убитых путем нагревания микробных тел Cl. perfringens) лечить раны при газовой флегмоне с вялым течением.

Нативный анатоксин Cl. perfringens и Cl. septicum вызывали образование иммунитета, однако напряженность его была совершенно недостаточной. Нативный анатоксин Cl. oedematiens оказался более иммуногенным препаратом (С. А. Зелевинская и М. К. Эберт, 1944; О. А. Комкова, 1946; С. А. Зелевинская, Т. И. Булатова и К. И. Матвеев, 1949, и др.). Затем было выяснено, что иммуногенные свойства анатоксина Cl. perfringens, а также анатоксинов других возбудителей этой группы удается существенно усилить, если применять для иммунизации антиген, очищенный и концентрированный (сульфатом аммония, уксусной кислотой, солями кадмия и другими методами), и вместе с веществами, являющимися депонентами или неспецифическими раздражителями — квасцы алюмокалиевые, гидроокись алюминия и др. Упомянутыми авторами и многими другими было доказано, что между уровнем антитоксина в крови активно иммунизированных животных и их резистентностью к последующему заражению культурой имеется прямая зависимость, при этом иммунизированные животные устойчивы ко всем штаммам данного вида возбудителя.

Что касается так называемых защитных титров, т. е. того минимального содержания антитоксина, которое достаточно для защиты от инфекции, то следует сказать, что этот вопрос еще не получил своего окончательного разрешения. Рядом авторов в экспериментах на животных было найдено, что уровень антитоксина перфрингенс при активной иммунизации, равный 0,1 АЕ, является достаточным для защиты животных при введении вирулентной культуры вместе с $CaCl_2$ в нормальные мышцы (Stewart, 1943; Robertson и Keppi, 1943; Titl, Logan и др., 1947). Однако Altemeier с сотрудниками (1947) показали, что эти титры совершенно недостаточны при условии введения культуры Cl. perfringens в травмированные мышцы. Так, при введении вирулентной культуры в размозженные мышцы (вместе с автоклавированной землей) содержание антитоксина в крови активно иммунизированных животных, равное 1—10 АЕ/мл, не защищало животных от гибели, при титрах 10—20 АЕ/мл была отмечена полная защита животных.

Все последующие исследования по созданию активного иммунитета как у экспериментальных животных, так и у людей осуществлялись в основном по пути получения и применения высокоантигенных и иммуногенных препаратов анатоксинов.

Ввиду полимикробного характера газовой гангрены весьма необходимой была разработка ассоциированных препаратов, способных создать иммунитет одновременно против нескольких основных возбудителей.

Adams (1947), Tytell и Logan (1947) в результате бивалентной иммунизации и ревакцинации добровольцев анатоксинами перфрингенс+эдематиенс обнаружили в крови привитых от 0,05 до 2 АЕ антитоксина перфрингенс и от 0,1 до 1 АЕ антитоксина эдематиенс. Bernheimer (1947) в результате

проведения комплексной иммунизации анатоксинами перфрингенс, эдематиенс и септикус получил после ревакцинации в крови привитых титры антитоксина перфрингенс от 0,1 до 2 АЕ, антитоксина эдематиенс — от 0,2 до 1 АЕ и антитоксина вибрион септикус — от 0,1 до 1АЕ.

Многочисленные эксперименты показали, что при такой би- и тривалентной активной иммунизации наиболее «отстающим» компонентом почти всегда оказывался анатоксин Cl. perfringens.

В настоящее время использование менее сложных (немясных) питательных сред с основой из гидролизата казеина позволяет закономерно получать токсины Cl. perfringens (а также и других основных возбудителей анаэробной инфекции) достаточно высокой силы. Эти токсины быстрее обезвреживаются и переходят в анатоксины. В то же время разработанные методы очистки и концентрации позволяют получать препараты высокой степени очистки, которые оказываются в небольших дозах достаточно иммунногенными и нереактогенными.

К. И. Матвеев, Е. А. Щекочихина и др. (1953—1956) изучали иммуногенные свойства анатоксинов Cl. perfringens и Cl. oedematiens (в смеси со столбнячным анатоксином) в опыте на 40 добровольцах. Иммунизацию проводили двукратно с интервалом в 30 дней. Для первой инъекции брали 0,5 мл анатоксина Cl. perfringens, 0,3 мл анатоксина Cl. oedematiens и 0,1 мл столбнячного анатоксина; для второй инъекции — соответственно 0,6, 0,5 и 0,2 мл. Через месяц после последней инъекции у всех добровольцев было 0,01 — 0,1 АЕ антитоксина перфрингенс и 0,5—1,0 АЕ антитоксина эдематиенс (К. И. Матвеев, 1959).

В 1955 г. коллективом сотрудников под руководством проф. Г. В. Выгодчикова был разработан и предложен комплексный препарат — трианатоксин для активной иммунизации против газовой гангрены и столбняка. Препарат готовился из очищенных, концентрированных и сорбированных на гидрате окиси алюминия анатоксинов, полученных на казеиновых средах. В 1 мл препарата содержалось 25 ЕС анатоксина перфрингенс, 40 ЕС — эдматиенс и 20 ЕС (по отношению к 1 АЕ) столбнячного анатоксина. Широкое испытание на лабораторных животных показало, что двукратная первичная иммунизация с отдаленной ревакцинацией обеспечивает хороший иммунологический эффект в отношении всех трех компонентов, иммунологическая конкуренция между компонентами при таких сбалансированных дозах отсутствовала (Г. В. Выгодчиков, З. М. Волкова, С. А. Зелевинская, И. А. Ларина, Е. В. Власова, Н. С. Кашинцева и др.). Хорошие иммуногенные свойства трианатоксина были подтверждены в опытах на обезьянах (И. А. Ларина и сотр., 1961; С. А. Зелевинская, Т. И. Булатова, И. А. Ларина, 1962).

При испытании этого препарата на людях также были получены положительные результаты. Так, при проведении иммунологических наблюдений на людях (было привито 100 человек) было найдено, что в результате первичной иммунизации (2 инъекции сорбированного трианатоксина по 1 мл с интервалом в 20 дней) продукция антитоксинов через 15 дней после второй инъекции достигала максимального уровня: антиперфрингенс 0,5 АЕ, антиэдематиенс 2 АЕ, однако содержание их быстро снижалось. Ревакцинация, произведенная через 10 месяцев после первичной иммунизации, обусловила не только достаточно напряженный (0,75 АЕ антитоксина перфрингенс и 2,9 АЕ антитоксина эдематиенс), но и устойчивый иммунитет. Препарат не вызывал у людей патологических общих или местных реакций (А. В. Пономарев и В. А. Брызгалова, 1960).

И. И. Дааль-Берг, В. А. Кондратьев и О. В. Обухова (1960) при аналогичной проверке иммунологической эффективности трианатоксина на

людях получили сходные результаты в отношении реактогенности препарата и образования антитоксина. Авторы считают особенно ценным то, что в результате иммунизации совершенно не было рефрактерных лиц, однако наряду с этим полагают, что иммунитет к Cl. perfringens необходимо усилить.

Установленные в результате этих исследований факты отсутствия иммунологической конкуренции между компонентами, входящими в состав трианатоксина, хорошая иммунологическая эффективность комбинированного препарата и переносимость его в опытах иммунизации людей позволили Г. В. Выгодчикову и сотр. (1960) при использовании и совершенствовании разработанной методики изучить и предложить для активной иммунизации против столбняка и возбудителей газовой гангрены препарат тетраанатоксин (в составе препарата компоненты трианатоксина в тех же дозах + анатоксин Cl. septicum в дозе 15 ЕС). Эффективный препарат концентрированного и сорбированного дианатоксина (перфрингенс + эдематиенс) был разработан Г. П. Черкас (1958). Содержание антитоксина перфрингенс в сыворотках привитых людей (всего было привито 98 человек) после троекратного введения препарата достигало максимально 5,0 АЕ/мл (в среднем 1,5 АЕ/мл), антитоксина эдематиенс 8,0 АЕ/мл (в среднем 3,5 АЕ/мл).

К. И. Матвеевым, А. Т. Кравченко, З. М. Волковой, В. А. Благовещенским, К. К. Ивановым, Т. И. Булатовой и др. в течение 1951—1956 гг. был разработан и предложен концентрированный адсорбированный анаэробный полианатоксин, включающий ботулинические анатоксины типов А, В, С и Е, анатоксины перфрингенс, эдематиенс и столбнячный. С целью более широкого изучения реактогенности и иммуногенности препарата было вакцинировано две группы по 27 человек. Одна группа прививалась однократно, другая — двукратно с интервалом в 30 дней, иммунизирующая доза 1,3 мл. У всех привитых почти отсутствовала общая реакция. Местная реакция выражалась в незначительной болезненности и разлитой припухлости на месте инъекции антигена в первые 1—2 дня и образовании в последующие дни плотного ограниченного инфильтрата, который постепенно рассасывался в течение 1—1½ месяцев. Изучение содержания антитоксинов в крови привитых показало, что эффективность ревакцинации при двукратной иммунизации значительно выше, чем при однократной. Большинство компонентов полианатоксина (кроме анатоксина Cl. perfringens) обладало достаточно хорошими иммуногенными свойствами. Так, титры анатоксина эдематиенс через 3 месяца после двукратной иммунизации были в пределах 0,1 АЕ и резко повышались через 2 недели после ревакцинации ($\geqslant$2,5 АЕ); через 3 месяца после ревакцинации в крови привитых еще содержалось $>$ 0,25 $<$1,0 АЕ антитоксина. Титры антитоксина перфрингенс даже после ревакцинации были ниже 0,1 АЕ.

В последнее время коллектив сотрудников под руководством проф. Г. В. Выгодчикова разработал новый ассоциированный препарат — октаанатоксин, включающий, кроме анатоксинов перфрингенс, эдематиенс и столбнячного, анатоксины пяти типов Cl. botulinum.

Все исследователи, изучавшие активный иммунитет при газовой гангрене, считают, что отдаленная ревакцинация должна быть признана обязательной при практическом применении как моно-, так и комбинированных препаратов против анаэробной инфекции, так как первичная вакцинация (даже двукратная), по-видимому, не может обеспечить достаточно надежного и продолжительного иммунитета при этой инфекции. Таким образом, активная иммунизация против анаэробной инфекции, безусловно, перспективна, препараты для активной иммунизации в значительной степени разработаны, но эта проблема окончательно еще не разрешена.

ЛИТЕРАТУРА

Агеев А. К. О влиянии пенициллина на течение анаэробной инфекции. Дисс. докт. Л., 1950.

Айдинян С. А. Анаэробная инфекция огнестрельных ран конечностей. Дисс. канд. Ереван, 1947.

Акатов А. К. Ж. микробиол., 1958, № 3, стр. 71.

Акимова В. В. и Матвеев К. И. Хирургия, 1949, № 1, стр. 3.

Арапов Д. А. Нов. хир. арх., 1936, т. 37, кн. 2, стр. 169.

Арапов Д. А. Раневая анаэробная инфекция. М., 1950.

Ахутин М. Н. Хирургия, 1939, № 9, стр. 3.

Благовещенский В. А. и Исполатовская М. В. Ж. микробиол., 1958, № 5, стр. 91.

Благовещенский В. А., Кузьмина А. П. В кн.: Ассоциированные профилактические препараты против раневых инфекций. М., 1959, вып. 1, стр. 141.

Борисова Л. В. В кн.: Вакцины и штаммы. М., 1960, вып. 1, стр. 81.

Бурденко Н. Н. В кн.: Протоколы 22-го Всесоюзного съезда хирургов. М., 1934, стр. 119.

Быченко Б. Д. Изучение свойств Cl. perfringens типов A, B, C, D, E и F в связи с идентификацией этих микроорганизмов. Дисс. канд. М., 1961.

Виноградова И. Н., Власова Е. В., Палкина Н. А. Материалы по обмену опытом Главного управления ин-тов вакцин и сывороток Минздрава СССР. М., 1956, т. 2/52, стр. 61.

Виноградова И. Н., Петренко В. А., Палкина Н. А. и др. В кн.: Анаэробные инфекции. Труды межинститутских конференций. М., 1960, т. 9, стр. 101.

Виноградова И. Н., Волкова З. М., Самсонова В. С. и др. В кн.: Вопросы биологии микроорганизмов и прикладной иммунологии. Кишинев, 1963, стр. 83.

Власова Е. В., Виноградова И. Н., Палкина Н. А. Ж. микробиол., 1960, № 2, стр. 108.

Власова Е. В., Зелевинская С. А., Волкова З. М. Материалы по обмену опытом Министерства здравоохранения СССР. М., 1958, т. 1/53, стр. 75.

Власова Е. В., Кузьмина А. П. Ж. микробиол., 1964, № 2, стр. 76.

Власова Е. В., Цуриков Ф. Ф. Ж. микробиол., 1963, № 4, стр. 83.

Выгодчиков Г. В., Волкова З. М., Зелевинская С. А. и др. Ж. микробиол., 1957, № 10, стр. 120.

Выгодчиков Г. В., Воробьев А. А., Салтыков Р. А. и др. Ж. микробиол., 1961, № 1, стр. 28.

Выгодчиков Г. В., Воробьев А. А., Салтыков Р. А. и др. Ж. микробиол., 1961, № 7, стр. 74.

Выгодчиков Г. В., Зелевинская С. А., Волкова З. М. и др. В кн.: Анаэробные инфекции. Труды межинститутских конференций. М., 1960, т. 9, стр. 3.

Выгодчиков Г. В., Ларина И. А., Воробьев А. А. и др. Ж. микробиол., 1962, № 8, стр. 79.

Германова К. И. Пенициллин при газовой инфекции (экспериментальное исследование). Дисс. канд. М., 1946.

Гильгут Е. А. Спорообразование у B. perfringens. Дисс. канд. М., 1951.

Зелевинская С. А. Ж. микробиол., 1935, т. 14, вып. 2, стр. 232.

Зелевинская С. А. Ж. микробиол., 1937, т. 18, в. 1, стр. 65.

Зелевинская С. А., Булатова Т. И., Ларина И. А. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1962, т. 53, № 6, стр. 59.

Зелевинская С. А., Волкова З. М., Константинова В. И. Ж. микробиол., 1944, № 9, стр. 10.

Иванова Л. Г., Сергеева Т. И., Плоскирев Н. В. и др. Лабор. дело, 1962, № 4, стр. 39.

Исполатовская М. В. и Власова Е. В. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1961, № 3, стр. 67.

Коваленко Я. Р. Анаэробные инфекции сельскохозяйственных животных. М., 1954.

Ковтунович Г. П. и Черная Л. А. Хирургия, 1939, № 2—3, стр. 37.

Комкова О. А. Ж. микробиол., 1958, № 5, стр. 40.

Комкова О. А. и Матвеев К. И. Ж. микробиол., 1943, № 6, стр. 52.

Ларина И. А. и Волкова З. М. Материалы по обмену опытом. М., 1957, т. 1/53, стр. 64.

Ларина И. А. и Волкова З. М. Ж. микробиол., 1958, № 3, стр. 77.

Ларина И. А., Волкова З. М. и Зелевинская С. А. Ж. микробиол., 1958, № 1, стр. 119.

Левин О. А. В кн.: Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941—1945 гг. М., 1951, т. 2, ч. 1, стр. 51.
Левкович О. И. Ж. микробиол., 1945, № 10—11, стр. 43.
Львов А. Н. Газовая инфекция. М., 1946.
Майорова И. П. и Ларина И. А. Ж. микробиол., 1959, № 1, стр. 51.
Мармалевская Л. Я. Методы получения анатоксинов перфрингенс для активной иммунизации против газовой гангрены и их иммунохимическое изучение. Автореф. дисс. канд. М., 1959.
Матвеев К. И. Ботулизм. М., 1959.
Матвеев К. И. Эпидемиология и профилактика столбняка. М., 1960.
Матвеев К. И. и Быченко Б. Д. Материалы по обмену опытом. М., 1960, т. 2(58), стр. 81.
Матвеев К. И. и Быченко Б. Д. В кн.: Руководство по микробиологической диагностике инфекционных болезней. М., 1964, стр. 555.
Матвеев К. И., Кравченко А. Т., Волкова З. М. и др. В кн.: Анаэробные инфекции. М., 1960, т. 9, стр. 293.
Матвеев К. И., Фрумкина Г. Е. и Рикман-Орлова Е. И. Ж. микробиол., 1949, № 11, стр. 5.
Мельников А. В. Клиника газовой инфекции огнестрельных ран. М., 1945.
Мещеринова А. И. Изучение штаммов B. perfringens различного происхождения. Дисс. канд. М., 1947.
Мишустин Е. Н., Перцовская М. И. Микроорганизмы и самоочищение почвы. М., 1954.
Нечаевская М. Р., Бергольцева Л. А., Сегаль М. С. и др. Сборник трудов Харьковского науч.-исслед. ин-та вакцин и сывороток. Харьков, 1955, т. 21, стр. 43.
Пономарев А. В. и Брызгалова В. А. В кн.: Анаэробные инфекции. М., 1960, т. 9, стр. 14.
Пономарев К. А. Эффективность биомицина при профилактике экспериментальной газовой инфекции. Дисс. канд. Л., 1955.
Самсонова В. С., Даванков А. Б. и Лауфер В. М. Ж. микробиол., 1964, № 2, стр. 98.
Свищева Н. Д. В кн.: Вакцины и штаммы. М., 1960, вып. 1, стр. 75.
Сегаль М. С. и Дударенко Г. В. Труды Украинского ин-та эпидемиологии и микробиологии им. Мечникова. Харьков, 1947, т. 13, в. 1, стр. 57.
Соловьев С. В., Матвеев К. И. Ж. микробиол., 1959, № 5, стр. 126.
Углева А. И., Хаустова И. М., Рождественская В. О. Материалы по обмену опытом Главного управления ин-тов вакцин и сывороток Минздрава СССР. М., 1958, т. 1/54, стр. 71.
Цехновицер М. М. Ж. микробиол., 1944, № 9, стр. 3.
Черкас Г. П. Активная иммунизация против газовой гангрены дианатоксином перфрингенс и эдематиенс. Автореф. дисс. докт. Харьков, 1958.
Черная Л. А. и Ковтунович Г. П. Газовая инфекция. Киев, 1950.
Черникова Н. Г. и Семыкина Т. Г. Труды Московского науч.-исслед. ин-та вакцин и сывороток. М., 1961, т. 17, стр. 91.
Черткова Ф. А. Ж. микробиол., 1944, № 9, стр. 61.
Черткова Ф. А. и Генкина Ф. Б. Ж. микробиол., 1946, № 10, стр. 54.
Черткова Ф. А., Кожевникова Т. П., Гродко Н. С. Бюлл. по обмену опытом, 1952, № 3/41, стр 18.
Щенетов Ф. Н. Ж. микробиол. 1945, № 7—8, стр. 29.

Adams M. H. J. Immunol., 1947, v. 56, p. 323.
Altemeier W. A., McMurrin J. A. a. Alt L. P. Surgery, 1950, v. 28, p. 621.
Altemeier W. A. a. oth. Arch. Surg., 1952, v. 65, p. 633.
Batty J. a. Walker P. D. J. Path. Bact., 1964, v. 88, p. 327.
Bernheimer A. W. J. Immunol., 1947, v. 56, p. 317.
Bidwell E. Biochem. J., 1950, v. 46, p. 589.
Bittner J., Voinesco V., Antoni S. Arch. roum. path. exp. microbiol., 1961, v. 20, p. 63.
Blakemore W. S., Dumke P. R., Rhoads J. E. J. Am. Med. Ass., 1953, v. 151, p. 988.
Bowen H. Yale J. Biol. Med., 1952, v. 25, p. 124.
Brooks M. E. a. Epps H. B. G. J. Gen. Microbiol., 1959, v. 21, N 1, p. 144.
Brummelkamp W. H., Boerema J. a. Hoogendyk L. Lancet, 1963, v. 1, p. 235.
Burrows W. J. Infect. Dis., 1951, v. 89, p. 233.
Chosson J., Ruf H. Rev. franc. gynec. obstet., 1961, v. 56, p. 653.

Dickinson K. M., Edgar W. M. Lancet, 1963, v. 1, p. 1139.
Evans D. G. J. Path. Bact., 1943, v. 55, p. 427.
Evans D. G. Brit. J. exp. Path., 1947, v. 28, p. 24.
Guillaumie M., Kreguer A., Geoffroy M. et Ventre F. Rev. immunol., 1962, v. 26, p. 132.
Hac L. R. a. Hubert A. C. J. Infect. Dis., 1944, v. 74, p. 150.
Harris J. W. S. Afr. med. J., 1960, v. 34, p. 529.
Henderson D. W. Brit. J. exp. Path., 1935, v. 16, p. 393.
Howard J. G. Brit. J. Exper. Path., 1953, v. 34, p. 564.
Katitch R. V. Rev. immunol., 1963, v. 27, p. 21.
Macfarlane M. G. Biochem. J., 1950, v. 47, p. 270.
Macfarlane M. G. Biochem. J., 1955, v. 61, p. 308.
Macfarlane M. G. a. Knight B. C. J. G. Biochem. J., 1941, v. 35, p. 884.
MacIntosh J. a. Selbie F. R. Lancet, 1943, v. 1, p. 793.
MacLennan J. D. Bact. Rev., 1962, v. 26, p. 177.
Mandl I., Zipper H. a. Ferguson L. T. Arch. Biochem., 1958, v. 74, p. 465.
Marshall V. a. Sims P. Med. J. Aust., 1960, v. 47 (2), p. 653.
Meisel H., Albrycht H. a. Rymkiewicz D. Bull. Acad. Polon. Sci., 1962, v. 10, N 7, p. 239.
Miles E. M. a. Miles A. A. J. Gen. Microbiol., 1950, v. 4, p. 22.
Moussa R. S. J. Path., Bact., 1959, v. 77, p. 341.
Mroczek R. a. Molenda R. Pol. Tyg. lek., 1960, v. 15, p. 556.
Nagler F. P. Nature, 1944, v. 153, p. 496.
Oakley C. L. a. Warrack G. H. J. Path. Bact., 1951, v. 63, p. 45.
Oakley C. L. a. Warrack G. H. J. Path. Bact., 1959, v. 78, N 2, p. 543.
Penfold W. J., Tolhurst J. C. a. Wilson D. J. Path. Bact., 1941, v. 52, p. 187.
Prevot A. R. Biologie des maladies duex aux anaerobies. Paris, 1955.
Prevot A. R. Techniques pour le diagnostic des bacteries anaerobies. St. Mande, 1960.
Pyrtek L. J. et Bartus S. H. New Engl. J. Med., 1962, v. 266, p. 689.
Roth F. B. a. Pillemer L. J. Immunol., 1955, v. 75, p. 50.
Sandusky W. R., Keeble C. F., Wharton W. P. a. Taylor R. N. Surgery, 1952, v. 31, p. 365.
Shaw S. a. Evans W. E. Brit. Med. J., 1953, v. 1, p. 429.
Smith L. a. Claus K. J. Bact., 1957, v. 73, N 3, p. 445.
Sterne M., Warrack G. H J. Path. Bact., 1962, v. 84, p. 277
Taylor W. I. Antibiotics a. Chemother., 1954, v. 4, p. 673.
Taylor W. I. a. Novak M. Antibiotics a. Chemother., 1952, v. 2, p. 639.
Tytell A. A. a. Hewson K. Proc. Soc. exper. biol. a. med., 1950, v. 74, p. 555.
Tytell A. A., Logan M. A., Tytell A. G. a. Tepper J. J. Immunol., 1947, v. 55, p. 233.
Warrack G. H., Bidwell E. a. Oakley C. L. J. Path. Bact., 1951, v. 63, p. 293.
Weinberg M., Nativelle R. et Prevot A. R. Les microbes anaerobies. Paris, 1937.
Weinberg M., Seguin P. La gangrene gazeuse. Paris, 1918.
Wijewanta E. A. J. Path. Bact., 1964, v. 88, p. 339.
Willis A. T. a. Hobbs G. J. Path. Bact., 1959, v. 77, N 2, p. 511.
Zeissler J. u. Rassfeld L. Die Anaerobe sporenflora der europäischen Kriegsschauplätze 1917. Jena, 1928.

ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ АНАЭРОБНОЙ ИНФЕКЦИИ

Д. А. Арапов

Чаще всего анаэробная инфекция является грозным осложнением раневого процесса и встречается, как правило, в военное время. Анаэробная инфекция в мирное время наблюдается редко. Описана анаэробная инфекция после криминальных абортов, в редких случаях она развивается после инъекций, в большинстве случаев у сильно ослабленных основным заболеванием больных с пониженной сопротивляемостью. Анаэробная инфекция после

операций также является редким и неожиданным осложнением. Инфекция при этом в одних случаях заносится инструментом, в других — попадает при вскрытии желудка, кишки и т. д. В некоторых случаях причиной развития процессов является инфекция, находившаяся до операции в латентном состоянии. Анаэробная инфекция после операции, так же как и после инъекции, развивается у истощенных тяжелобольных с нарушенным кровообращением. В военное время следующие моменты благоприятствуют развитию анаэробной инфекции.

1. Ранение осколками артиллерийских снарядов, авиационных бомб и ручных гранат, которые вызывают обширные повреждения тканей и загрязнение их землей, обрывками амуниции, белья и пр.

2. *Нарушение кровообращения, наступающее вследствие тугой повязки*, наложение на длительный срок жгута, перевязки сосудов на протяжении.

Анаэробная инфекция часто распространяется к периферии, так как при сдавлении сосудов отеком или газом циркуляция в конечности страдает главным образом в периферической части. Повреждение костей не только активирует анаэробную инфекцию, но и осложняет прогноз. По данным Д. А. Арапова, при ранениях мягких тканей анаэробная инфекция развивалась в 4 раза реже, чем при ранениях, сопровождавшихся переломами костей.

3. Многими авторами отмечено (особенно при анализе смертности от огнестрельных переломов бедра) большое значение шока и кровопотерь.

По данным Д. А. Арапова, рост случаев шока всегда сопровождался увеличением количества анаэробной инфекции. Шок и кровопотери не только благоприятствуют развитию инфекции, но и ухудшают прогноз.

4. Ослабление организма переутомлением, болезнями и различными лишениями способствует развитию анаэробной инфекции. Н. И. Пирогов ставил в связь раневые «заразы» с длительностью войны, которая сама по себе ввиду неизбежных лишений ослабляет организм солдата.

5. *Имеет значение локализация.* Анаэробный процесс развивается чаще всего при ранениях конечностей, особенно нижних. Это объясняется тем, что нижние конечности легче загрязняются и содержатся в меньшей чистоте; на них наиболее развита мускулатура, а мышечная ткань, особенно поврежденная, является излюбленной питательной средой для анаэробов вследствие богатого содержания гликогена.

6. Пагубное влияние транспортировки на характер течения ран отмечал еще Н. И. Пирогов (1870—1871). В первую мировую войну роль транспорта в развитии тяжелых раневых осложнений анаэробной инфекции подчеркивали многие авторы, особенно В. А. Оппель.

7. Анаэробная инфекция наблюдалась чаще в сырое осеннее и весеннее время и реже в летнюю или сухую зимнюю погоду. Еще в русско-турецкую войну Н. И. Пирогов ставил раневые осложнения в связь с погодой. М. Н. Ахутин (1939, 1940) отмечал, что в Монголии после дождей заболеваемость анаэробной инфекцией резко повышалась.

8. Зависимость частоты заболевания анаэробной инфекцией от загрязнения ран землей была отмечена в первую мировую войну (Н. М. Волкович, А. А. Опокин, 1916, и др.).

9. Одной из непосредственных причин возникновения анаэробной инфекции в первую мировую войну считали обрывки одежды, попавшей в рану. Flemming (1915) при исследовании одежды и белья солдат обнаруживал Cl. perfringens в 73—100% случаев. В английской армии была сделана попытка с целью профилактики стерилизовать одежду и белье, однако эта попытка была вскоре оставлена, так как одежда быстро вновь инфицировалась.

Анаэробная инфекция среди летчиков и моряков на корабле, по опыту прежних войн и Великой Отечественной войны, наблюдалась в десятки раз реже, чем в сухопутных войсках.

ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Вслед за внедрением в ткани при наличии благоприятных условий анаэробы начинают размножаться и развивать свою разрушительную деятельность. Благоприятной средой является мертвая или поврежденная мышечная ткань, при этом чем интенсивнее повреждение, тем быстрее развивают свою разрушительную деятельность анаэробы.

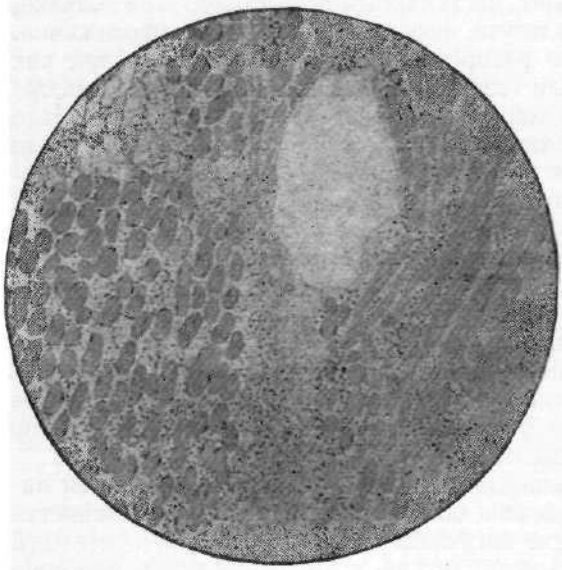


Рис. 133. Отек, некроз мышц при анаэробной инфекции, лейкоцитарный инфильтрат. Пузырь газа (по А. Н. Чистовичу, 1951).

Они повреждают ткани своими токсинами и подготовляют себе тем самым подходящую питательную среду. Процесс в своем развитии не знает никаких пределов.

Можно различить две фазы действия микробов и их токсинов. В первой фазе происходит накопление жидкости, во второй фазе развивается газовая гангрена мышц и соединительной ткани.

Тканевой некроз является первичным проявлением действия микробов. По мнению Weinberg, Nativele и Prévot (1937), токсины возбудителей анаэробной инфекции вызывают тканевой некроз и могут привести к смерти. Под влиянием токсинов, даже при отсутствии анатомических изменений может наступить смерть тканей. В действии микробов и их токсинов различают: 1) отек, за которым следует изменение окраски кожи; 2) образование газа; чем больше газа, тем суше кожа; 3) некроз и размягчение мышц (рис. 133).

Первая фаза — образование отека — возникает при деятельности любого из патогенных анаэробов.

Вторая фаза — газообразование — может быть выражена очень слабо при поражении одним из анаэробов отечной группы. В некоторых случаях наличие газа установить не удается.

Токсины действуют не только местно, приводя к разрушению мышечной и соединительной ткани, но и на весь организм, вызывая сильную интоксикацию и расстройства межуточного обмена. К специфическому бактериальному токсикозу присоединяется и отравление продуктами тканевого разложения — гистогенными ядами. Отсюда понятно, что чем больше зона поражения, тем сильнее и разнообразнее интоксикация.

Отек и газ, распространяясь в межмышечной, подкожной и околососудистой клетчатке, увлекают с собой микробов, продвигая их далеко в здо-

ровые ткани. В некоторых случаях микробов можно обнаружить в еще совершенно здоровых мышцах.

Инфекция быстро распространяется внутри мышечного пучка, с трудом проходя через фасцию, которая служит некоторым барьером для ее распространения. Отдаленные же мышцы инфицируются по пути нервных и сосудистых влагалищ. Перенос бактерий может происходить иногда и по лимфатическим и кровеносным путям.

О т е к. Отек является первой фазой деятельности микробов. То, что отек является реакцией тканей на бактериальные токсины, сейчас не вызывает разногласий. Чем ближе к очагу расположен отек, тем сильнее он выражен.

Вследствие действия токсинов на сосудистую стенку последняя делается проходимой для плазмы и форменных элементов. Сосуды, суживаясь от токсинов, вытесняют сыворотку и составные части крови в ткани. Отек надо рассматривать как стремление организма к защите, так как вследствие отека происходит разбавление концентрации токсинов.

Доказано, что в отечных тканях содержатся токсины. Conradi и Bieling (1916), вводя отмытые тела бактерий в солевом растворе, развития инфекции не получили; при введении такого же количества тел с фильтрованной отечной жидкостью возникала смертельная газовая гангрена.

Таким образом, отек играет роль не только в механизме продвижения инфекции, но и сам, в силу наличия в нем токсинов, повреждает ткани, которые становятся доступными для развития в них анаэробов. Отечная жидкость в зависимости от фазы, индивидуальности возбудителя и состояния очага бывает различной окраски — от бесцветной, розоватой до шоколадной. Мутный вид жидкости может служить доказательством примеси гноеродной инфекции.

Чем дальше от очага расположен отек, тем реже в нем встречаются бактерии. В периферических частях отека возбудителей обнаружить трудно.

Г а з о о б р а з о в а н и е. В результате ферментативного действия анаэробов на ткани начинается газообразование. Этой способностью расщеплять сахар с образованием газа обладают все анаэробы. Особенно бурно газообразование происходит при разложении мышечного гликогена и белков.

В зависимости от флоры и среды образуются газы то без всякого запаха, то с сильным путридным запахом гниения.

При распространении процесса в подкожной или забрюшинной клетчатке ввиду относительно малого количества в ней углеводов и белков количество газа, продуцируемого бактериями, обычно невелико.

ИЗМЕНЕНИЯ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ

Кожа

При развитии анаэробного процесса происходят характерные изменения кожи. В начальной стадии кожа всегда бледная, так как токсин сильно сужает сосуды. Вследствие напряжения от отека и газообразования кожа приобретает блеск. Этот блестящий бледный вид кожи дал повод выделить специальную форму газовой гангрены под названием «белой рожи».

Начальные изменения цвета кожи, которая, как правильно заметил Н. И. Пирогов, никогда не бывает покрасневшей, сопровождаются и изменениями ее температуры. Точно так же, как никогда не бывает воспалитель-

ного покраснения, не бывает и повышения температуры кожи в зоне поражения; опять-таки благодаря сужению сосудов, температура здесь всегда значительно ниже температуры здоровых областей.

Подкожные вены уже в начальной стадии ясно просвечивают сквозь бледную лоснящуюся кожу. Вены расширены, наполнены кровью, напряжены, как будто на конечность наложен жгут. Это переполнение поверхностных вен происходит вследствие стаза от уменьшения артериальной проходимости, с одной стороны, и в результате сильного сдавления глубоких вен — с другой.

Вследствие сдавления глубоких вен отток происходит главным образом по венам поверхностным; отсюда и это парадоксальное явление — расширенные венозные стволы на фоне мертвенно-бледной кожи.

То, что стаз и сдавление играют роль в этом феномене, доказывают случаи, в которых просвечивание расширенных поверхностных вен наблюдается не только на конечностях, но и на туловище; это было нами отмечено не только при глубоких формах поражения, когда можно было бы думать о сдавлении глубоких вен, но и при поверхностных поражениях.

Мертвенная бледность кожи быстро сменяется окраской, которая на фоне этой бледности выступает большей частью в виде пятен разнообразной величины, с неправильными очертаниями, несколько выступающими краями. Кожа приобретает пятнистый мраморный вид. В некоторых случаях пятна имеют сливной характер. Место поражения кажется окрашенным в один тон. Это явление было описано Вельпо в 1844 г. под названием бронзовой рожи. Цвет пятен на коже имеет самые разнообразные оттенки — сине-багровый, бронзовый, зеленый, черный, коричневый, голубой и т. д. Бронзовая желто-шафранная, зеленая, лимонная рожа — определения, которые многие авторы (А. Д. Павловский, 1917; В. А. Оппель, 1917, и др.) давали этому заболеванию. А. Д. Павловский бронзовую рожу относил к поражениям, вызванным Cl. perfringens. Действительно, различная кожная окраска вызывается различными возбудителями: коричневая окраска — группой газообразующих бактерий, а голубая или синяя окраска — группой отечных.

При поражении Cl. perfringens у одного и того же больного на разных стадиях мы наблюдали самые различные оттенки пятен — от розовато-коричневых до багрово-синих, шафранно-желтых и зеленых; равным образом этот же возбудитель был причиной самых разнообразных пятен у различных больных.

Окраска пятен зависит от тонкого слоя вышедшей крови, расположенного в подкожной клетчатке, почти на фасции. От глубины залегания этого слоя зависит интенсивность окраски; чем ближе слой крови к поверхности, тем голубая окраска интенсивнее и т. д. Интенсивность окраски зависит от многих компонентов, и генез ее в поражении крови внутри сосудов и в поражении сосудистой стенки, которая благодаря расширению щелей между капиллярным эндотелием становится проходимой для кровяных телец и сыворотки. Из погибших эритроцитов кровяная краска диффундирует в ткани. При этом отечное пропитывание имеет серозно-геморрагический характер. Так как диффузия происходит быстро, иногда бурно, красящие вещества крови не успевают проделать процессы превращения. Остается след, как от кровоподтека. Кожа имеет при этом голубоватую окраску, как синяк; такие пятна трудно дифференцировать от кровоподтека травматического происхождения. В дальнейшем благодаря действию бактерий на вышедшую из сосудов кровь происходит превращение гемоглобина в гематоидин и гематин; красноватое окрашивание уступает место коричневатому, желтому и т. д.

В зависимости от степени разложения красящего вещества крови изменяется и окраска кожи. Интенсивность окраски в свою очередь зависит от глубины процесса. Эти изменения кожной окраски происходят не только в окружности очага, но иногда на значительном протяжении и в центральном, и в периферическом направлении, распространяясь иногда с молниеносной быстротой (рис. 134, 135, 136, см. на цветной вклейке между стр. 640—641).

В некоторых случаях при глубоком распространении процесса, цвет кожи может оставаться неизмененным. Ни в одном из случаев анаэробной инфекции, развившейся в грудных мышцах, пятен на коже мы не обнаруживали до производства нарушающих фасцию разрезов. Только после того, как была вскрыта фасция и процесс распространился также и на поверхностные слои, появились характерные бронзовые пятна на коже. Связи между цветом пятен и определенными возбудителями нам установить не удалось.

При микроскопическом исследовании кожи долго не обнаруживается изменений, что заставляет многих авторов думать о стойкости ее в отношении разрушительного действия анаэробов. В пятнах в некоторых случаях можно обнаружить диффузные интерстициальные кровотечения.

Кроме описанных изменений в кожной окраске в области очага, окраска всей кожи приобретает землистый, иногда желтушный оттенок; в желтушный цвет окрашены и склеры. Возникает картина гемолитической желтухи от распада эритроцитов уже в сосудистом русле (Н. М. Волкович, 1917; А. П. Крымов, 1916; А. Д. Павловский, 1917; Н. Н. Петров, 1917, и др.).

В месте наибольшего напряжения от отека, главным образом в ближайшей окружности очага, иногда возникают пузыри на коже, наполненные жидкостью различного цвета.

Подкожная клетчатка

При вскрытии кожи обнаруживаются значительные изменения в подкожной клетчатке. Эти изменения зависят главным образом от формы развивающегося процесса. В одних случаях клетчатка содержит значительное количество отечной жидкости, в других — отечная жидкость смешана с пузырьками газа и вытекает в виде пены, в третьих — подкожная клетчатка суха и вся пронизана газовыми пузырьками, которые выделяются с шипением. Ткани «кипят» под ножом, как крутой кипяток (А. Д. Павловский).

Так же, как и окраска кожи, окраска подкожной клетчатки зависит от количества разрушенных эритроцитов, содержания в ней красящего вещества крови.

Чем ближе к очагу, тем окраска интенсивнее, так как в очаге находится более концентрированный токсин. Чем дальше от очага, тем светлее и менее интенсивнее становится окраска.

Вследствие того, что давление в подкожной клетчатке всегда меньше, чем в сосудах, отек ее может достигать чрезвычайно большой степени, пропитывание клетчатки газом также может быть очень велико, причем газ может свободно перемещаться с одного места на другое.

Микроскопическое исследование клетчатки показывает наличие в ней большого количества бактерий, которые располагаются в межтканевых и лимфатических щелях. Чем ближе к очагу, тем их больше; в периферических частях бактерии трудно обнаружить.

Мышечная ткань

Под влиянием газовой инфекции мышцы делаются вначале бледно-красными, сухими; пронизаны газовыми пузырьками. В дальнейшем окраска мышц становится коричневатой или черноватой с зеленоватым оттенком. В конце концов мышечная ткань превращается в кашицеобразную консистенцию черно-коричневого цвета, из которой выделяется газ.

У разных авторов имеется различное определение цвета мышечной ткани при газовой гангрене. Действительно, в одних случаях цвет мышцы пепельно-серый, в других — бледно-серый, который можно сравнить с цветом вываренного мяса, телятины, ветчины, в третьих — интенсивно красный, в четвертых — коричневый, черный, черновато-зеленый и т. д. Такое различие в окраске может зависеть от многих причин; среди них несомненную роль играет и воздействие на мышечную ткань не только микробов, но и их токсинов.

Бледность и вываренность мышц зависят единственно от происходящего в них под влиянием токсинов процесса гемолиза. Это подтверждается следующим опытом. Если взять кусочек мышечной ткани и опустить в среду Тарощи с газовыми бациллами, то через 1—3 часа мышца делается бледно-серой, как бы вываренной, в то время как бульон окрашивается в красный цвет. Бледность мышц в начальной стадии зависит также и от сильного сужения сосудов, из которых вытесняется кровь: возникает анемия, которая в свою очередь поддерживается сдавлением сосудов от наступающего отека и газообразования. Эта анемия в результате сильного нарушения питания может повести к гангрене.

Кровоизлияния, появляющиеся при травме, некротические изменения тканей, застойные кровотечения, изменения содержания гемоглобина под *влиянием токсина ведут в свою очередь к изменению окраски*. Мышцы приобретают самые разнообразные оттенки — от пепельно-серого до черного. Чем дальше идет разложение, тем чернее окраска.

При осмотре мышечных пучков в пораженной конечности обращает на себя внимание их пятнистый пестрый вид. В свое время на это указывал Голяницкий (1917). Имеется как бы гнездное, очаговое, а не сливное поражение мышцы. Это обстоятельство имеет большое значение при выборе места для операции, так как выше видимо здоровых частей может находиться такой очаг. Отсюда стремление многих хирургов оперировать как можно выше и предложение Голяницкого — удалять пораженную мышцу на всем протяжении.

Вместе с изменением окраски в мышцах происходит и изменение ее консистенции. При обильном газообразовании мышца делается ломкой, легко рвется от прикосновения пинцетом.

Ломкую, сухую, пронизанную газовыми пузырьками мышцу можно сравнить с губчатой тканью.

С увеличением отека мышца из сухой и ломкой делается рыхлой, отечной, кашицеобразной.

Отечная мышца при кажущейся нормальной окраске и консистенции настолько пропитывается кровянисто-серозной жидкостью, что при разрезе виден лишь отделяющийся (иногда в большом количестве) сок красновато-розоватого оттенка. Само собой понятно, что чем ближе к очагу, тем интенсивнее выражены микроскопические изменения.

Так же, как и в подкожной клетчатке, в мышцах раньше всего возникает отек, а так как распространение его ограничено плотными фасциями и апоневрозом, то при повреждении или при разрезе последних мышцы всегда

выпячиваются из отверстия — диагностический признак, на который указывали многие авторы.

Еще более характерные изменения в мышцах обнаружены при микроскопическом исследовании.

Различают четыре стадии этих изменений: в первой стадии микроскопических изменений еще не заметно, микроскопически наблюдается лишь расслоение волокон и лейкоцитов; во второй стадии расслоение охватывает все волокна; в третьей стадии происходит разрыв сарколеммы и аутолиз и, наконец, в четвертой — от мышечной ткани почти ничего не остается; большое количество лейкоцитов имеется во многих стадиях.

Эти исследования стоят в противоречии с исследованиями других авторов, которые или совсем не наблюдают лейкоцитов, или наблюдают незначительный лейкоцитоз.

При чистой форме газовой гангрены под микроскопом не видно ни одного лейкоцита (А. Д. Павловский), и только в подострых случаях видны широкие поля инфильтрации лейкоцитами. Н. Н. Петров (1917) отмечал ничтожную клеточную инфильтрацию или полное ее отсутствие. О полном отсутствии инфильтрации говорят А. Д. Павловский и др. На клеточную инфильтрацию смотрят как на процесс благоприятный, ведущий к демаркации. Наличие в глубоких слоях небольших количеств лейкоцитов еще далеко недостаточно, чтобы говорить о нагноении. Примесь лейкоцитов обусловливается токсинами и возбудителями газовой инфекции, но не смешанной инфекцией.

Гистологические изменения в мышцах характеризуются следующим образом (А. Д. Павловский, 1927): мышечные волокна распадаются на сеть продольных фибрилл, теряют поперечную исчерченность, распадаются на комочки, глыбки, зерна или же превращаются в маркую кашицу — белковый и жировой некроз. Разрыхление — только начальная стадия изменений в мышцах, причем всегда можно установить в них наличие отека, а выемки между волокнами указывают на наличие газовых пузырей. В ядрах начинается просветление хроматиновой сетки—хромолиз. Ядра атипичной формы складываются длинными рядами. В одних местах происходит скопление ядер, в других — пикноз. Длинные ряды ядер имеют на конце нитеобразные светлые промежутки, доходящие до близлежащего ядра. Эти явления заставляют подозревать увеличение числа ядер там, где видны отчетливые отшнурования. Сысоев в свою очередь, описывая септический случай газовой гангрены, указывает, что он наблюдал палочкообразную форму ядер сердечной мышцы. Haberland (1929) первым признаком поражения мышц считает потерю способности клеточных ядер к окраске. Изменения в ядрах начинаются раньше, чем изменения в продольной и поперечной полосатости. При дальнейшем распаде мышечных волокон исчезает продольная полосатость, волокна распадаются на монетные столбики в поперечном направлении. Малейшие кусочки распада могут иметь безупречную поперечную полосатость. В дальнейшем исчезает и поперечная полосатость. Мышечная ткань превращается в гомогенные глыбки.

Кроме этих изменений, в некоторых мышечных волокнах иногда отмечается наличие коричнево-черной пигментации. Эта пигментация обусловливает коричнево-красную окраску мышц. Предположение, что пигментация вызывается наличием сернистого железа, как в мышцах гниющего трупа, не подтвердилось.

При микроскопическом исследовании мышц поражает огромное количество в них бактерий (Н. Н. Петров, 1917). Палочки размножаются в жировой и межмышечной соединительной ткани, по лимфатическим путям проникают

между отдельными пучками мышечных волокон, в сарколемму между мышечными волоконцами и разрушают последнюю (А. Д. Павловский).

Гладкая мускулатура в противоположность поперечнополосатой долго противостоит анаэробной инфекции.

Сосуды

Нарушение целости сосудов является первым условием для развития гангрены.

Однако анаэробная инфекция может развиваться и без повреждения сосудистой стенки. Неоднократно наблюдали это и мы.

Под влиянием токсинов артерии становятся настолько узкими, нитевидными, что при перевязке даже крупных стволов не приходится пользоваться кровоостанавливающими пинцетами.

Артерии являются барьером для бактерий. В отношении вен действие бактерий иное. На серийных срезах вен установлена возможность проникновения возбудителей сквозь венозную стенку, так как в ней мало эластических и мышечных элементов.

Капилляры подвергаются значительным изменениям. Они повсюду своеобразно извиты и напоминают шнурки от бича. При анаэробной инфекции чаще, чем при других флегмонозных заболеваниях, имеет место попадание в кровяное русло возбудителей, которые выдавливаются туда из пораженных мышц и соединительной ткани.

Периферическая нервная система

Вначале отеком поражается периневрium. Отек в нем располагается кольцами; отек в осевых цилиндрах не бывает, так как здесь, очевидно, играют роль коллоидно-химические процессы. Богатая липоидами нервная субстанция реагирует на внедрение анаэробов иначе, чем мышечная ткань. Начало распада можно распознать под микроскопом. Осевой цилиндр как будто истлевает. Самые мельчайшие нервные волокна показывают явные дегенеративные стигматы при еще сохранившейся мускулатуре с хорошей поперечной полосатостью. Прежде чем появляется распад, в волокнах наблюдается сильная извитость, связанная со сглаживанием мелкой структуры. Наибольшие изменения и притом самые ранние наблюдаются в конечном аппарате, который подвергается некрозу. Шванновы оболочки поражаются мало. Описанные изменения объясняют большую болезненность, которую больные испытывают при газовой гангрене.

Однако многочисленные исследования мозга в наших случаях наряду с различными находками заставляют нас не согласиться с этим мнением, так как 1) постоянных, специфических для газовой гангрены изменений в центральной нервной системе нами обнаружено не было; 2) по изменениям мозга ни макро-, ни микроскопическим судить о причине смерти нельзя.

Органы внутренней секреции

Изменения в тимусе, щитовидной железе и гипофизе при газовой гангрене не являются характерными.

Наибольшие изменения можно видеть в надпочечнике. В нем наблюдается большой отек, вакуолизация эпителия и прогрессирующая потеря липоидов. Во всех случаях, более или менее сильно выраженных, наблюдается

уменьшение содержания липоидов. Кроме того, исчезает холестерин и имеются кровоизлияния и перерождение в клетках коркового и мозгового слоя. В ядрах уменьшается количество хроматина и появляется дегенерация клеток. Уменьшается образование адреналина.

Внутренние органы

На аутопсии в зависимости от срока вскрытия мы находим различные макроскопические изменения сердечной мышцы. При поздних вскрытиях нередко мышцы пронизаны пузырьками газа. Чем раньше произведено вскрытие, тем меньше отмечается изменений.

Большинство патологических находок — явления посмертные. Так, отмечают зернистый распад мышечных волокон и умеренную жировую дегенерацию; в некоторых случаях — отек мышечных волокон с исчезновением поперечной и полосатой исчерченности.

Печень. Пенистая, гнилостная, расползающаяся, дряблая — вот как можно макроскопически определить состояние печени на аутопсии при анаэробной инфекции.

Микроскопически Лавров находил расширение и переполнение кровью капилляров и центральных вен, умеренный миело- и эритропоэз, инфильтрацию воспалительными клетками междольковых пространств, утолщение, гиалинизацию, воспалительную инфильтрацию стенок центральных вен, ветвей воротной вены, печеночной артерии и жировую дегенерацию.

Находки газовых бацилл в печени непостоянны и могут отсутствовать даже при бурно текущих формах; то же относится и к пенистому состоянию. Чем раньше производится вскрытие, тем реже наблюдаются эти изменения.

При газообразовании в печени нет структурных клеточных изменений и ядерного некроза, почему эти явления надо отнести к посмертным; здесь имеется только механическое сдавление газом паренхимы.

То, что пенистое состояние печени есть результат посмертного действия анаэробов, сейчас не вызывает разногласий. Это явление наблюдается не только у больных, погибших от газовой гангрены, но и у погибших от других заболеваний. Несколько раз мы наблюдали пенистое состояние печени после резекции желудка, после холецистэктомии, заворота кишок и т. д. Нередко наблюдается пенистая печень и при септических абортах.

Почки. В почках находят паренхиматозное набухание; мочевые канальцы часто бывают расширены и наполнены осадком. В некоторых случаях имелись гемоглобиновые цилиндры.

На основании клеточной инфильтрации и скопления бацилл вокруг гломерул и особенно мочевых канальцев некоторые авторы считают, что патологические изменения вызваны инвазией бактерий.

Лавров находил гиперемию коркового и мозгового слоев, белок в боуменовой капсуле, дегенеративные изменения в эпителиальных клетках различных канальцев, преимущественно извитых и генлевских петель, а также незначительную жировую инфильтрацию, особенно в собирательных канальцах. Он считает эти изменения характерными для анаэробной инфекции.

Селезенка. Изменения в селезенке непостоянные. Макроскопически она не увеличена, капсула не утолщена. Соскоб небольшой.

Лавров находил расширение и переполнение синусов красной пульпы, гиперплазию белой пульпы; небольшой миело- и эритропоэз и бактерии в красной пульпе.

При вскрытии умерших от анаэробной инфекции наблюдается самая разнообразная картина. В одних случаях встречаются пенистые орга-

ны, позволяющие говорить о непрекращающейся жизнедеятельности анаэробов и после смерти, в других—дегенерация внутренних органов, свидетельствующая о токсикозе; иногда никаких ни макро-, ни микроскопических изменений не обнаруживается.

А. В. Русаков (1941) на основании большого опыта пришел к выводу, что анаэробная инфекция — это очаговое заболевание, при котором смерть наступает в результате отравления токсинами. Она может наступить и в первые часы после ампутации. На вскрытиях в таких случаях никаких специфических изменений в органах не встречается. Если заболевание затягивается, то анаэробная инфекция может ликвидироваться, и смерть наступает от сопутствующей гнойной инфекции. В таких случаях наряду с местными изменениями в виде гнойных затеков и гнойного расплавления тромбов находят дегенеративные изменения в органах, присущие длительно существующей инфекции.

Как было сказано, газовая гангрена развивается главным образом в мышечной ткани, однако разные авторы наблюдали поражения в различных органах.

А. В. Мельников считает, что газовая инфекция может развиваться во всех органах и тканях.

На основании данных А. В. Мельникова (1945), Б. В. Пунина (1940), А. Н. Беркутова (1955) и многих других анаэробная инфекция редко развивается на туловище — при изолированном ранении. Она поражает главным образом конечность. Однако отдельные сообщения говорят о газовой инфекции и мозгового отдела черепа, лицевого отдела черепа, грудной клетки, плевры, легкого, живота, желудка, кишечника и т. д.

При исследовании бактериальной флоры содержимого полостей при гангрене легкого в 43,3% случаев обнаружена анаэробная флора, но поставить ее в прямую связь с возникновением гангрены С. И. Спасокукоцкий не мог.

Анаэробный плеврит является осложнением ранений легкого. Симанштейн сообщил, что при ранениях легких в 42% случаев плевра была инфицирована, а в 20% случаев была обнаружена анаэробная флора. Ф. А. Черткова приводит больший процент случаев. При исследовании флора смешанная, клиническое течение, по данным А. В. Мельникова, отличается своей тяжестью и быстротой течения. Как правило, это бывает при открытом крупном бронхе, особенно в сочетании с ранением пищевода.

Анаэробная пневмония развивается по ходу раневого канала, а также при открытых бронхах. Она может привести к развитию и плеврита, и флегмоны грудной стенки, а также медиастиниту при повреждении медиастинальной плевры.

Анаэробный перитонит — следствие ранения кишечника. Он наблюдается в мирное время после аппендэктомий и операций, связанных со вскрытием кишечной стенки. Обычно анаэробная инфекция в сочетании с Bact. coli и смешанной кокковой флорой отличается тяжелым течением. Образования газа в свободной брюшной полости обычно не наблюдается.

Анаэробная инфекция головного мозга

К чрезвычайно редким, казуистическим случаям относятся сообщения о поражении мозга анаэробной инфекцией. Все опубликованные случаи (Heide, 1909; Tietze, 1914; Korbsch, 1914; Ritter, 1916; Riechlik, 1916; Payr, 1915; Bier, 1916; Wolfsohn, 1929; Wolf, Jacobsohn, 1917; Pettermand, 1927) касались абсцессов мозга вследствие ранений, главным образом слепых, в ко-

торых было обнаружено вокруг инородного тела или в месте травматического поражения наличие газа.

Бактериологическое исследование было произведено только в 4 случаях.

Heide (1909) — стенки абсцесса, содержащего газ, черного цвета аналогично почернению мозговой среды Mieller. Бактериологическое исследование дало анаэробный возбудитель, образующий газ, но не сходный с прежде описанными возбудителями. Riechlik (1916) описывает 2 случая после слепых ранений черепа. Оба случая протекали с явлениями мозгового поражения. После хирургического вмешательства наступило выздоровление. При бактериологическом контроле в одном случае была выделена чистая культура Cl. perfringens, в другом — Cl. perfringens в смешанной культуре.

Wolfsohn (1929)— после ранения головы больной через несколько дней погиб при картине тяжелых мозговых явлений. На вскрытии был обнаружен некроз мозгового вещества величиной с кулак с аррозированным сосудом, кровотечение из которого привело к смерти.

Из других опубликованных случаев, в которых бактериологического исследования сделано не было, наиболее достоверным надо считать случай Якобсона, когда у раненого одновременно наблюдалась истинная газовая гангрена на локте после ранения осколком снаряда. Лишь на 5-й день у этого больного развились мозговые явления: рвота, замедленный пульс, расстройство со стороны центральной нервной системы.

Этими случаями ограничиваются более или менее достоверные сообщения, по которым можно сделать вывод о том, что если поражение мозга анаэробной инфекцией и бывает, то оно выражается в форме ограниченного абсцесса, в который вовлекаются пораженные травмой части мозговой субстанции. В здоровые части мозга инфекция не проникает, а если и встречаются нарастающие мозговые явления, то они происходят не за счет разрушения, а за счет сдавления мозговой ткани.

После вскрытия абсцесса бесследно проходят и наблюдавшиеся явления выпадений. Об этом говорит Pittermand (1927). «Восстановление функций мозга зависит от того, насколько было велико давление на мозг отеком, инфильтратом и т. д.

Не восстанавливается лишь то, что окончательно разрушено имеющейся травмой и абсцедированием».

В остальных опубликованных случаях диагноз газовой гангрены мозга не был подкреплен бактериологическим контролем и ставился лишь на основании присутствия газовых пузырьков в различных отделах мозга, находимых на аутопсии. Так, Tietze и Korbsch (1914) нашли в венах мягкой мозговой оболочки газовые пузырьки.

Payr (1915) наблюдал присутствие газа в мозгу при ранениях.

Bier (1916) описывает случай, когда после слепого ранения осколком гранаты с входным отверстием около уха на 3-й день наступило тяжелое состояние. Из раны вытекало грязное мозговое содержимое с пузырьками газа. В препарате были недифференцированные бациллы. Смерть наступила на 5-й день. На вскрытии был обнаружен гнойный менингит, вызванный газовой бациллой.

Таким образом, газовая гангрена мозга наблюдалась только в виде абсцесса. Газовой гангрены мозга с тенденцией к распространению, как это наблюдается в мышечной ткани, до сих пор не описано.

Бактериологическое исследование если и дает некоторые опорные пункты, то все же не может полностью убедить в способности анаэробных бактерий самостоятельно вызывать специфическое поражение мозга, так как анаэробные бактерии могут попасть из раны мягких частей или находятся при инородном теле.

Другого мнения придерживается Н. И. Гращенков (1942, 1944), приводя многочисленные случаи анаэробной инфекции мозга. По его данным, картина заболевания проходит аналогично заболеванию в мышцах. Однако ни

в мирной обстановке, ни во время войны случаев гангрены мозга нам наблюдать не удалось. То, что анаэроб может развиваться и образовывать газы в мозговом веществе, лишенном связи с мозгом, нет никакого сомнения. То, что это развитие сопровождается токсемией и даже бактериемией и то, что это развитие может послужить причиной гибели, тоже не вызывает сомнений. Речь идет о прогрессирующем некрозе в неповрежденных частях мозга, и именно этого прогрессирующего некроза наблюдать нам не удалось.

На основании данных Н. И. Гращенкова газовая гангрена наблюдалась на стенках черепа, мозговых оболочках, на веществе мозга.

Газовая инфекция стенок и свода черепа. Это очень редкое осложнение. Такую локализацию наблюдал Н. Н. Бурденко. Это доброкачественно текущие заболевания, при которых достаточно разреза для выздоровления.

По-видимому, неточность бактериологического исследования повела к неправильной оценке случая. Анаэробный менингит описан Н. И. Гращенковым. Им же дана клиническая картина заболевания: повышение внутричерепного давления, умеренное повышение белка в спинномозговой жидкости, цитоз от 100 до 1000 и слабо выраженная ксантохромия.

Газовая гангрена мозга (Н. И. Гращенков) — это осложнение ранения черепа и мозга. По его мнению, это процесс встречается не так редко. Он отличается тяжестью течения. По данным Н. И. Гращенкова, из 26 умерло 8 раненых. Симптомы: оглушенность раненого, безынициативность, маскообразное выражение лица, головные боли распирающего характера. Местно обнаруживается расплавление мозга, отек, иногда распад тканей и образование газа.

Н. И. Гращенков различает следующие варианты: а) острую газовую инфекцию мозга, смерть наступает через 5—9 дней; б) подострую газовую инфекцию с длительным течением, иногда с выздоровлением; в) хроническую или скрытую газовую инфекцию при хорошем состоянии раны, из которой выделяются анаэробы (а они могут высеваться из любой раны; В. А. Арапов).

И, наконец, анаэробный абсцесс мозга. Это вызывается смешанной гнойной и анаэробной инфекцией.

Анаэробная инфекция матки

Анаэробная инфекция матки поражает бурным проявлением всех признаков. Интоксикация, гемолиз, гемоглобинурия и в конечном счете анемия нарастают с катастрофической быстротой. Внешний вид больной не оставляет сомнения в диагнозе. Кожа быстро приобретает резко выраженную бронзовую окраску. Иногда кожа имеет желтушный оттенок или становится кирпично-красного цвета.

Бурно развивающаяся инфекция носит молниеносный характер и в короткий срок ведет к смертельному исходу.

А. П. Воротынцев (1951) отмечает, что если больная переживет острую фазу интоксикации, то на первое место выступает блокада выводящих канальцев почек гемоглобиновыми шлаками. Это часто кончается азотемической уремией.

Бурное развитие патологического процесса позволяет думать, что при анаэробной инфекции матки имеет место анаэробный сепсис. Однако А. В. Русаков (1951), А. П. Воротынцев считают, что послеабортная анаэробная инфекция ничего общего с сепсисом не имеет. Она, как и раневая анаэробная инфекция, ведет к тяжелому отравлению организма бактериальными и гнилостными ядами, которые всасываются из матки.

По мнению А. В. Русакова (1951), причины интенсивного гемолиза при анаэробном поражении матки следует искать в особенностях развития инфекционного очага. Инфекция развивается тогда, когда происходит длительная задержка омертвевшего плода и мертвых оболочек в полости матки. Инфекция чаще всего ограничивается омертвевшей плацентой и не имеет тенденции к распространению на стенки самой матки (А. П. Воротынцев, А. В. Русаков).

А. П. Воротынцев подчеркивает, что диагностика послеабортной газовой инфекции нередко представляет трудности. Это связано, по-видимому, с тем, что данное заболевание имеет сходство с клинической картиной пищевого отравления (отравление грибами) и отравления гемолитическими ядами (бертолетова соль, мышьяковистый водород и др.), так как при газовой инфекции тоже довольно часто наблюдаются, кроме гемолиза, рвота, понос и другие кишечные явления, а сами больные нередко пытаются скрыть бывшее вмешательство, предпринятое с целью прерывания беременности.

В акушерско-гинекологической литературе описаны единичные случаи газовой инфекции, которая сопровождалась развитием газовых метастазов (И. С. Лебедев, А. Попов, А. П. Воротынцев).

Для объяснения причины послеабортной смерти больных газовой инфекцией наиболее распространенной является теория токсемии. Лечение послеабортной газовой инфекции должно заключаться в раннем оперативном удалении из полости матки частей плодного яйца, а при генерализации процесса — в тотальной резекции матки. Массивное применение антибиотиков при рациональном хирургическом лечении позволило резко снизить летальность при этом грозном осложнении.

Газовая гангрена других внутренних органов, перитониты

Вопрос о том, может ли быть прижизненное поражение газовыми бациллами брюшных органов, до сих пор остается открытым.

Каждый автор считает вправе цитировать опубликованные сообщения о газовых перитонитах и газовых поражениях внутренних органов как случаи достоверные, без попытки подвергнуть их критическому разбору. В каждой современной монографии и диссертации на тему об анаэробах фигурируют сообщения Fraenkel, Hitsdman, Lindenthal, Flechtenmacher, Micheijda и др. как не подлежащие критическому разбору. При тщательной же проверке оказывается, что ни одного достоверного наблюдения не было, и все описанные случаи относятся или к данным аутопсии, т. е. находкам посмертным (Fraenkel, Lamprecht и др.), или изменениям в органах, не имеющим ничего общего с газовой гангреной, хотя при бактериологическом исследовании в числе возбудителей находили анаэроб (Brütt, Jippson). Сюда же вошли случаи, в которых найденный при бактериологическом исследовании органов брюшной полости анаэроб считался причиной возникновения газовой гангрены где-нибудь на периферии, т. е. случаи, которые надо скорее всего отнести к метастазам. Все это собиралось в одну главу под названием газовой гангрены внутренних органов.

При ряде заболеваний органов брюшной полости (аппендицит, прободная язва, холецистит, панкреатит, внутренние ущемления), исследуя экссудат, мы находим среди других возбудителей и патогенные анаэробы. Так, при аппендиците мы их выделили 50—60%, при прободных язвах — до 18%, точно так же нередко они встречаются при холециститах, панкреатитах и т. д.

Как известно, все анаэробы являются обитателями кишечника и в нормальном состоянии от них свободна только верхняя часть тонких кишок (Zeissler, 1928). Следовательно, и при каждом вскрытии желудочно-кишечного тракта брюшная полость инфицируется анаэробом. Таким образом, можно было бы ожидать возможность возникновения как газовых перитонитов, так и газовой гангрены внутренних органов.

На самом деле это не так. Ни разу на много тысяч лапаротомий мы не встретились с прижизненным газообразованием ни в печени, ни в желудке, ни в кишках. Ни разу мы не наблюдали перитонита с наличием газа, который был бы вызван действием анаэробов. Газ был только при наличии перфорации в каком-либо полом органе. Fraenkel считает, что все случаи газовой гангрены внутренних органов покоятся на неверных исследованиях.

Прекрасное снабжение кровью печени, желудка и кишечника спасает от развития газовой гангрены, даже несмотря на наличие в них самих вирулентных анаэробов (Löhr).

Даже в печени, которая является прекрасной питательной средой для анаэробов, при жизни инфекция с газообразованием не развивается, несмотря на то, что Fraenkenthal и Schultze, пунктируя печень у больного с газовой гангреной конечности, получил Cl. perfringens.

Газовая гангрена в неповрежденной почечной ткани не развивается, она может вспыхнуть только в участке, лишенном питания, и тогда мы находим ограниченный газовый нарыв или ограниченную газовую гангрену без тенденции к распространению (как в мозгу). Schultze произвел следующий опыт на 4 кроликах. С помощью иглы в печень была введена культура B. perfringens, 3 кролика погибли. У них вокруг места укола возникло газообразование. У 4-го кролика, забитого на 4-й день, никаких следов. По мнению Marwedel (1915), Marx (1929), Löhr (1935), хорошее кровоснабжение печени избавляет от распространения инфекции.

Во время первой мировой войны Kolaczek (1917) сообщает о случае ранения печени гранатой. Осколок гранаты проник со спины, пробив легкое, и застрял в печени вместе с кусками одежды. Смерть наступила на 2-е сутки. На вскрытии были обнаружены пенистые органы.

Lieblein приводит собственное наблюдение, когда ранение было в области печени, откуда вытекала пенистая кровь. Вскоре после транспортировки наступила смерть. Аутопсии не было.

Во время войны с Финляндией прозектор N-ской армии Немилова сообщила нам о случае газовой гангрены печени.

У красноармейца, раненного в печень, развилась газовая гангрена грудной и брюшной стенки со смертельным исходом. К моменту вскрытия, до которого прошел значительный срок, газообразование развилось с такой быстротой, что труп представлял собой мешок, наполненный костями, и только при вскрытии был найден осколок гранаты в печени.

То, что осколок гранаты послужил источником газовой гангрены, нет сомнения, так же как нет сомнения и в случае, описанном Kolaczek. О том, что смерть последовать может в результате жизнедеятельности анаэробов даже при изолированном повреждении печени, также можно не сомневаться. Сомнение вызывает лишь возможность прижизненного газообразования в неповрежденных печеночных клетках. Этого никто при жизни не наблюдал.

Экскизитный случай анаэробной инфекции желудка, вызванный Cl. perfringens, наблюдал Д. А. Арапов (1932).

Не менее интересен и запутан вопрос об анаэробных газовых перитонитах. Многие авторы (Koenen, Haberland и др.) сообщают случаи, правда не подтвержденные микроскопическими исследованиями, послеоперационных газовых перитонитов, происхождение газа в которых объяснялось ими действием анаэробных возбудителей.

Mouclaire, обследовавший большое количество пневматозов, совершенно отрицает их бактериальное происхождение. При этом он получал стерильные посевы и чистый атмосферный воздух при химическом исследовании.

Исчерпывающие доказательства в невозможности образования бактериальных газовых перитонитов дают многочисленные экспериментальные данные Löhr.

Подопытным животным вводили в брюшную полость огромное количество спор всех патогенных анаэробных возбудителей, при этом не только развития газового, но и вообще перитонита не наступало. Споры быстро захватываются и фагоцитируются. Этим Löhr объясняет и хорошие результаты при прободных язвах, когда во время перфорации в брюшную полость попадают главным образом споры.

Другую картину он наблюдал при введении в брюшную полость вегетативных форм с готовым токсином. В этих случаях быстро наступал перитонит со смертельным исходом, сопровождавшийся кровянисто-серозной экссудацией, парличом и отеком кишечника.

Развитие газа в брюшной полости ни разу получить не удалось.

Эксперименты Löhr находят себе подтверждение и в жизни; если мы и встречались с тяжелейшими анаэробными перитонитами, то всегда без газообразования, которое может развиться только при переходе процесса на брюшную стенку или при повреждении брюшины в забрюшинной клетчатке. Таким образом, если и бывают анаэробные перитониты, то всегда без газообразования, газовые же перитониты, как правило, являются результатом перфорации полого органа, часто без всякого участия со стороны анаэробов.

Метастазы

Возможность распространения анаэробной инфекции не только per continuitatem, но и по лимфатическим путям и кровеносным сосудам доказывается многими случаями метастазов.

Не говоря о случаях, в которых распространение инфекции предполагается из очагов во внутренних органах (инфекция и газовая гангрена внутренних органов), случай Payrl, в котором инфекция развилась после вывиха колена, случай Фогеля при тромбозе подколенной артерии, имеется ряд сообщений, когда очаг с одной конечности переходит на другую, не имеющую наружных повреждений.

Квятковский, Fraenkel еще в прошлом столетии дали описание таких случаев, а Welch в 1900 г. сообщает о 3 подобных наблюдениях. А. А. Опокин в 1931 г. собрал 14 случаев, Haberland — около 20, Zeissler говорит о таких же данных. О метастатических формах упоминает и Weinberg. Все эти авторы сходятся на том, что метастазы бывают очень редко, протекают исключительно тяжело и сопровождаются большим процентом смертности.

Метастазы при газовой гангрене редки потому, что не успевают развиваться вследствие быстрой гибели больного (Н. И. Пирогов).

Однако на своем материале мы могли убедиться в том, что метастатическая форма заболевания не является большой редкостью. Встретилось оно нам 8 раз, и в 2 случаях мы были свидетелями ее при консультировании в других лечебных учреждениях. В 2% случаев мы встретились с метастатической формой и на военном материале.

Распространялись они в одних случаях по лимфатическим путям, в других — по кровеносным.

В одних случаях исходным пунктом был газово-гангренозный очаг, в других — хотя и загрязненная, но иногда даже не осложненная рана, в третьих —небольшая ссадина. Чаще всего метастазирование инфекции происходит из гангренозного очага.

Нередко метастатическая газовая гангрена развивается в месте, которое подвергается длительному давлению, вследствие чего там происходят нарушения циркуляции.

У лежачих тяжелобольных особенно часто метастатическая газовая гангрена вспыхивает на ягодице или на наружной поверхности бедра, при лежании больного на боку (Heydler, 1916; Fogel, 1916), на икрах, подвергающихся давлению (Zeissler), в области плечевого сустава. Это диктует особо тщательный уход за тяжелобольными, особенно при наличии анаэробного процесса. Микроб фиксируется в поврежденных или подвергающихся давлению тканях, в которых происходит стаз.

Эта теория объясняет частоту метастазов (Taylor, 1918).

Обычно метастаз обозначается уже в первые дни после заболевания или ранения, но есть случаи, когда инфекция в новом месте вспыхивала, когда казалось, что всякая опасность миновала. Так, Бингольд наблюдал вспышку процесса на 8-й день, Rupp (1916) у одного и того же больного один метастаз через 8 дней, другой — через 4 недели, в обоих случаях выявлен был Bac. perfringens.

Haberland (1920), А. А. Опокин (1923) говорят о метастатической форме как о тяжелой смертельной, которая развивается обычно у слабых истощенных больных. Способствующими причинами А. А. Опокин считает длительный наркоз, кровопотерю, травму сосудов и оперирование в инфицированных областях.

КЛИНИКА

Клиническая картина газовой гангрены отличается чрезвычайным разнообразием, которое зависит от степени вирулентности анаэробных микробов, от глубины распространения процесса, а также от совместного действия анаэробов и постоянно присутствующей аэробной флоры. Кроме того, разнообразие клинических проявлений еще более усложняется в результате кровопотери, шока, различных интоксикаций, которые могут предшествовать и сопутствовать заболеванию. Таким образом, клиническая картина заболевания под действием различных причин развивается в одних случаях по типу гангрены, в других — отека, в третьих — флегмоны и т. д. В одних случаях на первое место выступают общие явления в виде сильнейшей интоксикации с желтухой, малым частым пульсом, поражением нервной системы; в других — преобладают местные явления; в третьих — общие и местные явления развиваются параллельно.

Картина болезни будет неодинаковой и при различных локализациях процесса. При раневых анаэробных инфекциях конечностей и туловища заболевания протекают до известной степени типично, тогда как при поражении мозга, брюшины и внутренних органов они носят своеобразный характер. Своеобразно течение болезни при метастазах, а также при вспышках латентной инфекции.

Местные явления при классических формах. Местный отек тканей под влиянием бактерий и их токсинов быстро переходит в некроз с газообразованием. Рана делается сухой, отделяемого из нее почти нет. При надавливании из раны выделяются лишь пузырьки газа с небольшим количеством простой жидкости, выбухают клочья разорванных мышц, которые становятся ломкими и напоминают по цвету вареное мясо.

Некроз мышц и газообразование могут распространяться с чрезвычайной быстротой и захватывать всю конечность. Кожа вокруг очага делается холодной и покрывается бурыми, бронзовыми пятнами с неправильными контурами. Сквозь кожу просвечивают расширенные вены. Сильные боли в ране, которые возникают вследствие раздражения нервных стволов с переходом процесса в гангрену, могут сменяться парестезией; с дальнейшим развитием процесса мышцы приобретают черно-зеленый цвет, крошатся, как каша, серозно-кровянистое отделяемое сменяется отделяемым цвета мясных помоев. Клетчатка окрашивается в грязно-серый цвет, гноя не наблюдается. Ткани под ножом издают хрустящий звук. Кость обнажается от надкостницы, костный мозг серого цвета. Запаха нет, но как только мышцы начинают разлагаться, появляется тяжелый трупный запах.

Под влиянием сосудосуживающих свойств токсина и сдавления сосудов отеком и газообразованием в конечности происходит стаз, и периферический пульс в конце концов исчезает, несмотря на проходимость сосудов. Конечность омертвевает на всем протяжении.

Отечная, или токсическая, форма. При этой форме на первое место выступает отек. Газообразование очень незначительное или совсем отсутствует. Края раны отечны, отделяемое кровянисто-серозного характера. Клетчатка имеет вид желе или студня, желтого или желто-зеленого оттенка. Мышцы розового или красноватого цвета. Вдоль сосудисто-нервного пучка имеется студенистая клетчатка.

Отек быстро прогрессирует и достигает очень больших размеров. Вскоре мышцы под влиянием жизнедеятельности анаэробов, токсинов и сдавления отеком становятся бледными и выбухают из раны, закрывая выход для отечной жидкости. Кожа делается напряженной, блестящей, цвет кожи, сначала белый (белая рожа), становится синим, на ощупь кожа холодная; под влиянием отека периферический пульс исчезает и начинается некроз тканей.

Процесс протекает без газообразования или газа настолько мало, что его можно обнаружить только рентгенологически.

При чистой форме запах отсутствует. Боли в ране бывают гораздо интенсивнее, чем при гангренозной форме, держатся дольше.

Смешанная форма. При этой форме газообразование и отек развиваются параллельно. Вид клетчатки, мышц, костного мозга мало отличается от вида их при первой форме, но отделяемого бывает больше. Оно представляет собой пенистую жидкость красноватого цвета или лаковую кровь с блестками жира.

Процесс так же, как и в первых двух формах, протекает чрезвычайно бурно, быстро захватывая здоровые ткани.

Флегмонозная форма отличается менее бурным течением. Процесс не имеет тенденции к распространению и ограничивается небольшим участком, редко захватывающим целые группы мышц. При этой форме гораздо легче разграничить процесс на глубокий и поверхностный. Отделяемое гнойное, с пузырьками газа. Мышцы некротизируются незначительно, и процесс имеет распространение главным образом по межмышечным пространствам. Кожа на ощупь теплая, и кожные пятна выражены незначительно.

Путридная форма имеет бурное начало и быстрое распространение главным образом в клетчатке, а также в межмышечном и околососудистом пространстве.

При этой форме отделяемое из раны ихорозное, грязно-серого цвета с газом неприятного запаха. С отделяемым в обильном количестве отходят омертвевшая клетчатка, апоневроз и мышцы. Гнилостные возбудители обладают большими протеолитическими способностями и могут разрушить даже

сосуды. Нередко бывают кровотечения, о чем надо помнить, чтобы быть готовым во всякое время к их остановке, особенно если процесс локализуется вблизи крупных сосудистых стволов. Путридная форма газовой гангрены чаще бывает вблизи прямой кишки.

Общие явления. Газовая гангрена в какой бы форме она ни протекала, никогда не ограничивается местным процессом, а с первых же часов заболевания распространяется на весь организм. Анаэробные возбудители действуют главным образом своими сильными токсинами. Уже через несколько часов после внедрения возбудители начинают вырабатывать специфические токсины и наводнять ими организм. Вскоре к специфическим токсинам присоединяются токсины, образующиеся в результате разложения тканей,— протеины, гистогенные яды. Чем быстрее развивается инфекция, тем больше вовлекается в процесс тканей, тем быстрее происходит отравление организма. В молниеносных случаях смерть может наступить буквально в течение нескольких часов.

Общие явления и их интенсивность при классических отечных и смешанных формах имеют одни и те же общие черты. В отечных (токсических) формах эти черты выражены более резко, чем в классических.

При флегмонозных и путридных формах общие явления носят более мягкий характер и нарастание их идет не так бурно, как при первых трех формах.

Самочувствие больных не всегда одинаково. В некоторых случаях состояние бывает подавленным, больной беспокоен, мечется в тоске, постоянно меняет положение. В большинстве случаев, несмотря на тяжелую интоксикацию и плохое общее состояние, больной ни на что не жалуется.

При газовой гангрене обращает на себя внимание говорливость больных и возбуждение. Они очень охотно отвечают на вопросы и дают успокаивающие ответы, никогда не жалуются на свое состояние. Собственное заболевание отходит у них на задний план. Почти никогда они не отдают себе отчета в тяжести заболевания, а поэтому никогда сразу не соглашаются на ампутацию, заявляя, что чувствуют себя хорошо и в ампутации нет необходимости.

Подавленное настроение или возбуждение возникает очень рано — до проявления местных явлений. Сознание у больных всегда ясное до наступления смерти; только в случаях, когда к газовой гангрене присоединяется сепсис, больные, как говорил Н. И. Пирогов, погибают в бреду и горячке.

Сон у больных с газовой гангреной совершенно отсутствует. Даже под влиянием морфина больной не спит. Мучительная бессонница, от которой больной теряет последние силы, не исчезает до наступления смерти. Спокойный сон при газовой гангрене бывает только в легких случаях, когда явления общей интоксикации почти не выражены. В тяжелых случаях наступление спокойного сна — признак наступающего выздоровления.

Температура с самого начала заболевания повышена, иногда больше 38—39°. Некоторые авторы склонны по температуре судить о тяжести заболевания, считая, что температура 39—40° бывает в очень тяжелых случаях.

В первые дни и в разгаре болезни температура не имеет ремиссий. Внезапное падение ее до нормы и ниже часто бывает результатом коллапса и является признаком очень тяжелого состояния и близкого смертельного исхода. В очень тяжелых безнадежных случаях наблюдалась нормальная температура. Различная температура при газовой гангрене зависит от количества поступающих токсинов. При больших количествах происходит паралич мозговых центров и падение температуры; при малых количествах —

раздражение и повышение температуры. Однако температура не служит отправным пунктом для суждения о тяжести инфекции.

По нашим данным, температура при газовой гангрене никогда не падает критически; это наблюдалось только в тяжелых случаях, окончившихся летально. Иногда смерть наступала при наличии самой высокой температуры.

Пульс. Ускорение пульса до 140—150 ударов в минуту при газовой гангрене является постоянным признаком. По данным Н. И. Пирогова, при этом заболевании отмечается малый, дрожащий, чрезвычайно частый пульс.

Поражение токсинами вегетативных центров мозга ведет к падению сердечной деятельности.

Вследствие токсикоза и резкого обезвоживания организма наступает падение артериального давления до 80—90 мм рт. ст., несмотря на сосудосуживающие свойства токсина. Сердце вынуждено выполнять усиленную работу.

Некоторые хирурги *объясняют понижение* артериального давления выпадением функции надпочечников.

Дыхание, так же как и пульс, учащено. Быстрое разрушение красных кровяных телец и падение содержания гемоглобина ведут к уменьшению кислородного обмена.

Гистогенные яды обладают большой восстановительной способностью, что ведет в свою очередь к увеличению кислородного голодания. Дыхание делается частым, в начальных стадиях поверхностным, в конечных стадиях — углубленным, судорожным.

Картина крови при огнестрельных ранениях не имеет той закономерности, какая наблюдается при анаэробной инфекции в мирное время.

Большое физическое утомление, естественные лишения во время боевых действий, сильное нервное напряжение и тяжесть травм, сопровождающихся шоком и кровопотерей, не могут не угнетать такую чувствительную систему, как кровотворение. Поэтому естественно было ожидать некоторого различия в реакции кровотворных органов на анаэробную инфекцию в мирных условиях и во время войны.

Только со стороны красной крови при травме мирного времени и при ранениях во время войны обнаруживаются сходные изменения: резкое падение содержания гемоглобина, уменьшение количества эритроцитов. Эти явления сопровождаются анизоцитозом, полихромазией и гипохромией при отсутствии нормобластов и мегалобластов и вызываются анаэробными токсинами. В зависимости от силы токсина и резистентности организма эти изменения могут быть выражены или сильнее, или слабее. В некоторых случаях содержание эритроцитов и гемоглобина падает катастрофически быстро, и через 2—3 дня наблюдаются очень низкие показатели его. Гемоглобин падает до 20—15%, а количество эритроцитов — до 1 500 000. Разрушая красную кровь, токсины анаэробных возбудителей надолго отравляют кровотворные органы. Красная кровь приходит к норме, по нашим исследованиям, через 2—3 месяца. *Реакция оседания эритроцитов при анаэробной* инфекции всегда ускорена (50—70 мм в час).

Если в изменениях красной крови мы не видим разницы между анаэробной инфекцией мирного и военного времени, то в изменении картины белой крови разница очень велика. В мирное время мы всегда находили высокий лейкоцитоз, резкий сдвиг влево, отсутствие эозинофилов, падение количества лимфоцитов. В военное время эти, казалось бы, постоянные изменения часто отсутствуют. Прежде всего на нашем материале мы при военной травме не всегда наблюдали лейкоцитоз. Нам казалось вначале, что отсутствие

лейкоцитоза объясняется полярными условиями, в которых нам пришлось работать; этот признак у нас, как правило, отсутствовал и при остром аппендиците. Отсутствие лейкоцитарной реакции мы относили за счет авитаминоза. Однако, ознакомившись с работами А. В. Львова, Никольской и др., наблюдавших анаэробную инфекцию на различных фронтах, мы убедились, что лейкоцитоз не является постоянным признаком и по их данным. Лейкоцитоз ниже 10 000 нам встретился в 48% случаев.

Более постоянен в картине белой крови сдвиг влево за счет увеличения палочкоядерных нейтрофилов с появлением юных форм и миелоцитов при отсутствии эозинофилов.

Полную аналогию мы видим в уменьшении количества лимфоцитов, причем это явление может служить и для прогноза, так как увеличение числа лимфоцитов является хорошим признаком.

М о ч а. Вследствие низкого артериального давления резко страдает выделительная функция почек. Наступает олигурия, затем анурия.

Постоянных характерных изменений в моче при газовой гангрене не наблюдается. В тяжелых случаях наблюдается гематурия.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика, особенно ранняя, имеет исключительно важное значение при анаэробной инфекции, так как от нее зависит не только сохранение конечности, но и жизнь больного.

Неоднократно мы повторяли это в наших докладах и статьях по анаэробной инфекции. Об этом же говорят все авторы, изучавшие вопрос о газовой гангрене.

«Все случаи газовой гангрены, окончившиеся смертью, мы относим за счет позднего диагноза», — говорит В. В. Гориневская на основании собственного материала.

А. В. Мельников указывает, что не только случаи смерти, но и развитие анаэробной инфекции надо отнести за счет позднего диагноза, а следовательно, и позднего хирургического вмешательства.

Изучение наших историй болезни полностью подтверждает положение В. В. Гориневской и А. В. Мельникова. В виде исключения мы находим в истории болезни отметку о том, что «наличие анаэробной инфекции было обнаружено тотчас по прибытии раненого, а не в часы обычного утреннего обхода». Однако в подавляющем большинстве случаев диагноз ставился на следующий день, т. е. с большим опозданием.

Наше основное положение о том, что все раненые в первые 3 суток должны находиться под пристальным наблюдением врача, а не только квалифицированного и хорошо инструктированного среднего медицинского персонала, не всегда соблюдается. Между тем пристальное наблюдение за раненым, учет малейших изменений в его состоянии, учет его поведения и жалоб как раз наводят на мысль о правильном диагнозе, который в начальной стадии развития болезни часто не может быть установлен ни с помощью лабораторных методов исследования, ни с помощью рентгенологического исследования, а только на основании клинического обследования пострадавшего.

Первым сигналом анаэробной инфекции является боль в ране.

Обычно после обработки открытого перелома или размозженной раны болевой симптом должен отсутствовать. Наличие его уже указывает на неблагополучие, устранить которое хирург обязан немедленно. При анаэробной инфекции в одних случаях боли бывают так сильны, что они не уменьшаются

даже при применении наркотиков; в других случаях больные жалуются лишь на чувство давления или распирания в ране, говоря: «давит повязка», «повязка врезалась и мешает». Эти жалобы бывают и при свободно лежащей повязке.

Боли при газовой гангрене, возникая раньше газообразования, часто локализуются дистальнее раны. Такая локализация наблюдается в случаях, когда некроз тканей идет в периферическом направлении.

Болевой симптом мы отмечали во всех ранних случаях; он отсутствовал только в поздних случаях, когда не только исчезали боли, но конечность совершенно теряла чувствительность и разрезы можно было производить без всякой анестезии.

Таким образом, первым признаком и притом самым ранним, появляющимся вскоре после ранения или после обработки раны, будут боли, которые носят различный характер — от нестерпимых до малозаметных.

Следующим ранним признаком является отек, который появляется одновременно с болями или немного позднее. Если рана зашита наглухо, то при осмотре ее видно, что швы как бы врезались в кожу. Отечность легко обнаружить и при открытой ране, по тем следам, какие оставляет после себя повязка. А. В. Мельников для контроля над отеком предлагает метод «шелковинки», которую накладывают на конечность в поперечном направлении. Врезание ее в кожу свидетельствует о прогрессирующем отеке. А. В. Мельников придает этому методу большое диагностическое значение, особенно в военных условиях. Однако во время военных действий в Монголии, а также войны с Финляндией этот метод совершенно не применялся, так как наложение шелковинки почти на сплошь забинтованную конечность не является рациональным (М. Н. Ахутин, Я. Б. Рывлин). Редко приме - нялся метод шелковинки во время второй мировой войны. Действительно, этот метод не применим на этапах эвакуации, так как требует каждый раз снятия повязки для наблюдения за шелковинкой. Не применялся этот метод и в нашей стране в полярных условиях, где низкая температура воздуха не позволяла держать открытой конечность во время эвакуации.

Одновременно с болями в ране и отеком появляются признаки начинающейся интоксикации, которые выражаются в ускорении пульса, повышении температуры и изменении психики больного.

Больной беспокоен, возбужден, много говорит, часто меняет положение. В некоторых случаях психика больного, наоборот, подавлена, и он безучастен. Температура, вначале субфебрильная, вскоре делается высокой (38, 38,5°). Пульс ускоряется, всегда опережая температуру.

Таким образом, боли, отек, ускорение пульса, повышение температуры и изменение психики раненого являются самыми ранними признаками анаэробной инфекции. Этих признаков почти всегда бывает достаточно для постановки диагноза.

К ранним признакам мы относили и изменения картины белой крови, которая в первые же часы поступления токсинов дает чрезвычайно характерную картину, поражающую своим несоответствием с общим состоянием и наличием часто незначительного ранения; в таких случаях всегда наблюдался высокий лейкоцитоз, анэозинофилия, нейтрофилез со сдвигом влево и резкое падение лимфоцитов. Однако опыт военного времени показал, что лейкоцитоз, который, как правило, наблюдался в мирное время, довольно часто отсутствует при огнестрельных ранениях. Высокий лейкоцитоз (от 15 000 и выше) мы наблюдали в 15% случаев. У 30% больных лейкоцитоз был от 10 000 до 15 000 и у 55% ниже 10 000.

В начальной стадии характерных пятен в области очага еще нет, но кожа отличается бледностью и блеском — «белый отек». Рана, несмотря на отек, обычно сухая, только при надавливании из нее отделяется прозрачная красноватая жидкость без запаха с блестками растворенного жира, который плавает на ее поверхности.

В раннем периоде заболевания дыхание обычно соответствует температуре, но иногда бывает несколько учащено.

Изменений со стороны мочеотделения и состава мочи еще нет.

Наличие этих общих и местных явлений дает бесспорные доказательства начавшегося анаэробного процесса; эти доказательства особенно ценны тем, что могут быть обнаружены при любой обстановке. Рентгенологический и бактериологический контроль в большинстве случаев лишь подтверждает диагноз, который врач обязан поставить еще до выявления кардинальных признаков газовой гангрены; к последним относятся эмфизема, некроз, специфическая кожная окраска и явная интоксикация. Эти признаки являются бесспорными, но они указывают на уже начавшуюся катастрофу. Установлению этих, с нашей точки зрения, поздних признаков посвящена бóльшая часть предложений многих авторов, занимавшихся исследованием газовой гангрены.

Так, Н. Н. Петров для диагноза газовой гангрены считает необходимым наличие бронзовых пятен, газовых пузырьков, гнилостных пятен и пузырей, крепитации тканей, тимпанита, положительного симптома «бритвы». Голяницкий считает единственным бесспорным признаком мертвые мышцы на большом протяжении от раны; к ранним симптомам он относит беспокойство больного, неопределенные боли, чувство онемения и сведения конечности и несколько повышенную температуру, а также почти полную анурию и резкую лейкопению — 1500—2000. Два последних признака — анурию и лейкопению — в начальной стадии болезни при самом внимательном изучении мы не наблюдали ни разу.

Многие авторы для раннего диагноза часто пользовались каким-нибудь одним симптомом, например наличием в ране обильного секрета, который имеет стекловидный характер, легкой желтоватой окраски слоев повязки, коричневато-водянистых выделений или выделений в виде лаковой крови, цвета мясных помоев и т. д.

Из этого краткого перечисления видно, какими разнообразными признаками пользовались различные авторы для ранней диагностики и насколько получаемые данные могли быть несовершенны, а иногда и противоречивы.

Особенно много предложений было внесено для раннего обнаружения газа: его старались обнаружить при надавливании на края раны, а также при перкуссии тонким карандашом.

Некоторые авторы описывают симптом «бритвы», проведение которой по коже вызывает звонкий, пустой звук над местом поражения, резко меняющийся при переходе на здоровую ткань.

Определить газ в глубоких частях пытались при помощи пинцета или камертона. При колебании свободных концов пинцет, поставленный ручкой на пораженное место, дает своеобразный звук «треснувшего горшка».

Эти примеры рекомендованы для определения газа в глубоких тканях, когда его нельзя определить пальпаторно. При поверхностном же его расположении под пальцами возникает ощущение крепитации, которое многие сравнивают со звуком хрустящего снега.

Важное и существенное значение для определения присутствия газа в глубоких тканях имеет рентгенологическое исследование. Действительно,

минимальные количества газа, расположенного в глубоких мышечных слоях, легко обнаруживаются при рентгенографии (рис. 137).

Однако, стремясь как можно раньше уловить этот важный симптом, мы должны помнить, что присутствие газа в тканях, даже при наличии клинически выраженной анаэробной инфекции, — признак не постоянный и не безусловный. Газообразование при отечных формах может отсутствовать. Вместе с тем необходимо помнить, что газ может проникнуть в ткани при ранении, и тогда будет газ без анаэробного процесса. На это указывал Голяницкий, который наблюдал случаи, когда рентгенологически было установлено наличие газа, хотя газовой инфекции не было. О случае напрасной операции, сделанной на основании рентгенограммы, нам сообщил и Успенский.

При ранениях и открытых переломах мы неоднократно наблюдали механическое вхождение воздуха в клетчатку без всяких признаков анаэробной инфекции. О такой возможности нужно всегда помнить.

Точно так же надо помнить и о том, что ощущение крепитации может дать организовавшаяся в виде сгустков гематома.



Рис. 137. Рентгенодиагностика анаэробной инфекции. Резко выраженное разволокнение мышечных групп и отдельных мышц. В стопе—длинные полосы газа между обоими листками плантарной фасции, а также на тыльной стороне (по Д. Г. Рохлину, 1951).

Во избежание ошибок при рентгенологическом исследовании необходимо сделать снимок в двух плоскостях с учетом возможных воздушных прослоек в повязке.

М. Г. Гутман (1943) и В. И. Соболев вели специальные наблюдения по рентгенодиагностике анаэробных инфекций. Каждый случай ранения конечностей подвергался рентгеноскопии. На основании большого количества наблюдений авторы убедились в ценности ранней рентгенодиагностики. Во многих случаях рентгенодиагностика давала первый сигнал клиницисту. По данным М. Г. Гутмана, отрицательные ответы при наличии анаэробной инфекции составляли 8%. Такой же незначительный процент приходится на наличие газа при отсутствии анаэробной инфекции.

Кроме рентгенодиагностики, для раннего определения газообразования были предложены различные пробы.

Обычно запах при газовой гангрене называют гнилостным, приторно сладким, прогорклым, трупным и т. д. На это указывали как отечественные,

так и иностранные авторы. Этот признак встречается очень часто, хотя запах для возбудителей газовой гангрены не характерен и вызывает его обычно примесь гнилостных возбудителей.

Гнилостный, затхлый запах, почти как правило, бывает у больных газовой гангреной и исходит главным образом от повязки, пропитанной серозно-кровянистым отделяемым.

В результате соприкосновения с окружающими предметами повязка быстро загнивает и от нее исходит резкий запах даже без наличия в ране гнилостных микробов. Само собой разумеется, что запах не может быть ранним диагностическим признаком и имеет второстепенное значение, присущее скорее более позднему периоду заболевания.

В зависимости от стадии болезни происходят изменения в окраске кожи. Белая, напряженная, блестящая в начальной стадии кожа начинает покрываться вокруг очага бледновато-розовыми пятнами с едва заметным желтоватым оттенком, неясными контурами и несколько приподнятыми краями.

Эти пятна бывают самой разнообразной величины и очертаний (Д. А. Арапов). При надавливании пятна не исчезают и не бледнеют. Температура кожи вблизи очага в начальном периоде почти не отличается от остальных участков.

По мере развития болезни резко изменяются и кожные симптомы. Кожа на конечности становится холодной, температуру ее можно сравнить с ледяным холодом. Пятна делаются желтыми, коричневыми, бронзовыми, медно-красными, багровыми, синими и т. д., появляются фликтены, наполненные различного цвета жидкостью.

Кроме изменений цвета кожи на пораженном органе, часто изменяется окраска кожи лица и тела, приобретая желтоватый, бледно-землистый, пепельный оттенок. Эти явления говорят уже о значительной интоксикации всего организма.

Очень рано мы находим и признак, описанный Н. И. Пироговым, — отчетливо выраженные вены, которые в виде полос просвечивают через бледную кожу.

ПРОФИЛАКТИКА

Одной из главных причин возникновения анаэробной инфекции являлось несоответствие между характером ранений и организацией медицинской помощи при этих ранениях.

Впервые большое распространение анаэробная инфекция получила в Крымской войне. Ранения были тяжелыми и обширными. Организация медицинской помощи была на низком уровне. Отношение к ранам было активным без достаточных данных к этому — отсутствие асептики и антисептики, отсутствие иммобилизации при тяжелом транспорте и отсутствие заботы о раненом.

Во Франко-прусскую войну число пораженных анаэробной инфекцией было невелико. Ранения были легкими. Наносились они пулей с большой полетной силой и не вызывали тяжких нарушений в тканях. Отношение к ранам стало бережным, конечности начали иммобилизировать, транспорт обогатился железными дорогами, раненые начали рассредоточиваться и место антифлогоза заняло общеукрепляющее лечение — обильное питье, еда и вино.

Русско-турецкая война в организационном и лечебном отношении показывает современные образцы. Появилась антисептика. Ранения были

пулевыми. Охранительная терапия явилась лучшим профилактическим мероприятием, предупреждающим развитие инфекции.

В Балканских войнах при таком же характере ранений и при консервативном, уже антисептическом отношении было полное соответствие между ранениями и консервативной тактикой.

В первую мировую войну это соответствие сразу рухнуло. Консервативное отношение к ранам оказалось несостоятельным.

К событиям на озере Хасан этот разрыв был как будто восполнен. Отношение к ранам стало активным, но несоответствие оказалось в применении глухого шва. Частично, но в достаточной степени это наблюдалось и в Монголии.

В войну с Финляндией, так же как и в первый период Великой Отечественной войны, полного соответствия также не было, так как, согласно опыту М. Н. Ахутина и нашему, раны иссекались, но иссечение в подавляющем большинстве случаев было неправильное.

Несоответствие во вторую мировую войну было и в том, что хирурги были готовы к лечению ран свежих, а пришлось лечить раны несвежие. Кроме того, анаэробные инфекции возникали в результате следующих ошибок, допущенных в доврачебной и врачебной помощи.

Ошибки доврачебной помощи. 1. Неправильное наложение первичной повязки (случаи наложения непосредственно на одежду). 2. Неправильное и длительное наложение жгута. 3. Поздний вынос раненого с поля боя. 4. Отсутствие иммобилизации.

Ошибки врачебной помощи. 1. Отсутствие мероприятий против шока и коллапса. 2. Отсутствие первичной обработки там, где это необходимо, при ранних и поздних поступлениях. 3. Неполноценность обработки — вырезывание верхних отделов раны и оставление необработанными глубоких тканей. 4. Тугая тампонада ран. 5. Эвакуация без иммобилизации. 6. Многоэтапность. 7. Глухой гипс при плохой обработке.

Иммобилизация конечности, особенно при открытых переломах, предупреждает не только травму сосудов и мышц осколками костей, но и развитие болевого шока. Таким образом, предупреждение кровопотери и шока в свою очередь будет мероприятием, предупреждающим и развитие уже попавших в рану возбудителей инфекции.

Хирургическая обработка раны должна быть радикальной. О первичной эксцизии раны как о лучшем профилактическом методе против газовой гангрены, в настоящее время возражений нет. Всякая рваная, ушибленная, размозженная, загрязненная рана должна как можно скорее быть превращена в чистую резаную рану. В настоящее время ни у кого в этом сомнения нет и прекрасным доказательством сказанного служит огромный опыт современных войн. Для того чтобы предупредить развитие анаэробной и в том числе любой инфекции, необходимо обработку произвести в ранние сроки и при иссечении раны полностью удалить не только поврежденные ткани, но и все инородные тела и особенно осколки снарядов и пуль, которые часто служат источником инфекции. Одновременно надо убедиться и в целости сосудов, нарушение которых может сказаться не сразу.

Рана должна быть иссечена в пределах здоровых тканей. К сожалению, такое идеальное иссечение раны не всегда возможно, так как в данном случае наши действия ограничиваются не только анатомическими соотношениями, но и расположением раны и ее величиной. Решающим моментом будут и сроки, прошедшие с момента ранения.

В первую мировую войну сокращение сроков путем приближения квалифицированной хирургической помощи к раненым благодаря устройству

подземных фронтовых госпиталей сыграло колоссальную роль в отношении уменьшения развития анаэробных инфекций.

Влияние сроков с момента ранения и до получения хирургической помощи имело решающее значение в развитии газовой гангрены и на озере Хасан, и в Монголии. Значительную часть случаев развившейся инфекции можно поставить в связь с поздней доставкой раненых.

Антисептики. Наряду с хирургическими мероприятиями с целью профилактики рекомендованы многие химические, физические и биологические средства.

Еще в прошлом столетии стали применять окислители, и большую надежду возлагали на перекись водорода (H_2O_2) и кислород. Перекись водорода употребляли для поверхностной и глубокой терапии.

Simond полагает, что при применении перекиси водорода хотя микробы и не погибают, но все же это препятствует распространению газовой гангрены. Freifeld никакого эффекта в результате применения перекиси водорода не наблюдал.

Н. Н. Петров считает действие перекиси водорода проблематичным и особенно предостерегает от инъекций ее. По его мнению, если успеха и можно ожидать, то только при перманентном введении перекиси водорода в виде орошения. Данные Conradi и Bieling говорят о том, что перекись водорода даже при длительном воздействии на анаэробы не приводят к их гибели.

Подобно перекиси водорода, для окисления раны в большом количестве применялся марганцовокислый калий. Freifeld, опрыскивая окружность раны 1,0 × 200,0 $KMnO_4$, получил ободряющие результаты. Richter имел успех при опрыскивании 5, 1 и 0,5% раствором. Effkemann обрабатывал Cl. perfringens в течение 15 минут $KMnO_4$ в разведении 1 × 500 и не получил in vitro дальнейшего роста, но от развития инфекции при обработке раны марганцовокислый калий не предохранял. Для профилактики газовой гангрены Carrel предложил длительную дезинфекцию раны жидкостью Дакена. Длительное орошение механически вымывает грязь, раневой секрет и некротизированные ткани. Рана не подвергается высыханию, ткани не травмируются. Кроме того, содержащийся в жидкости хлор обладает значительными антисептическими свойствами.

На бактерицидное действие жидкости Дакена указывает и Effkemann, говоря, что рост Cl. perfringens при обработке в течение 15 минут жидкостью Дакена получается только в разведении 1 : 10 000. Н. Н. Петров относится к этому методу скептически и придает большее значение хирургической обработке раны, а Лориш прямо говорит, что ни хлорная вода, ни жидкость Дакена не в состоянии предупредить развития анаэробной инфекции.

Delbet в противоположность Effkemann, оставляя гной в жидкости Дакена в течение суток, отсутствие роста бактерий получил только в 2 пробирках из 12, а кровянистый гной в двойном объеме жидкости Дакена давал культуру стафилококка и стрептококка еще через 13 дней. Хорошие результаты, полученные Carrel, объяснялись не столько антисептическими способностями жидкости Дакена, сколько производимой попутно тщательной хирургической обработкой.

Во Франции этот метод получил в свое время широкое распространение. Аналогично жидкости Дакена в Америке употреблялась жидкость Хлизмского.

С целью профилактики были предложены и другие антисептические средства: 5% раствор йода, карболка, сулема, эфир, ихтиол, препараты серебра, хинин, эйкупин, вуцин, перувиамский бальзам, скипидар и др.

Антисептические средства предлагались как для поверхностной, так и для глубокой антисептики.

Delbet, изучавший действие 2% карболовой кислоты, эфира, сулемы, перекиси водорода и др. на бактерии, приходит к выводу, что микробы приспособляются к антисептическим средствам и редко погибают даже при длительном соприкосновении с антисептическими растворами. По его мнению, действие растворов в ране спорно, а вред при их применении заключается в понижении фагоцитарной деятельности и в повреждающем действии их на ткани.

Антисептическая профилактика мало оправдала себя в военное время; малодейственной она оказалась и в мирной обстановке. Употребление йода, перекиси водорода, $KMnO_4$, риванола, эфира в нашем институте не предупреждало полностью развития газовой гангрены (Д. А. Арапов).

Применение бактерицида при обработке загрязненных ран не дало ожидаемых результатов, а в одном из 36 случаев, в которых применялся бактерицид, наблюдалось развитие анаэробной инфекции, потребовавшее ампутации бедра. По наблюдениям Г. П. Ковтуновича, на Cl. perfringens бактерицид не действует даже in vitro.

Случаи развития газовой гангрены после обработки хлорамином и мазью Вишневского приходилось наблюдать Д. А. Мартынову, А. С. Шахбазяну, Д. А. Арапову.

Экспериментальные работы Г. П. Ковтуновича указывают на малую эффективность мазей, содержащих деготь, для профилактики анаэробных инфекций, а Rohde (1940) прямо предостерегает от них, считая их такими же опасными, как глухой шов.

Таким образом, в настоящее время мы не располагаем ни одним антисептическим средством, которое могло бы предупредить развитие инфекции.

Для усиления раневого оттока с успехом применялись концентрированные растворы поваренной соли, которые не только усиливают раневой ток, но и замедляют ферментативное разложение мышц.

Многочисленные антисептические средства, применявшиеся с переменным успехом для профилактики газовой гангрены, не могли удовлетворить хирургов в прошлом, они мало удовлетворяют хирургов и в настоящее время.

Стрептоцид. Работы французских авторов, а затем клиники, руководимой проф. С. С. Юдиным, определили ту огромную роль, какую стрептоцид может иметь в профилактике анаэробных осложнений. Успев только ознакомиться с первыми французскими работами, нам пришлось выехать на действующий флот. Первые опыты с аппликацией стрептоцида были сделаны на Карельском фронте Мурманского и Кандалакшского направлений во время осенних боев 1941 г., где сразу выявились особенности препарата. Оказалось, что анаэробная инфекция в ряде случаев развилась и несмотря на применение стрептоцида. При сравнительной оценке М. И. Кротова (1943) преимущество стрептоцида в отношении уменьшения анаэробных инфекций отметить не смогла. Наличие неудаленных мертвых тканей сводило на нет действие стрептоцида.

Таким образом, и в данном случае мы получили подтверждение того, что сульфаниламидные препараты оказывают профилактическое действие только при наличии хорошей обработки, когда нет в ране мертвых, некротизирующихся тканей. В статическом же действии стрептоцида мы убедились на большом материале Мурманского направления, когда в один из наших госпиталей поступали раненые, перенесшие тяжелейшую дорогу протяженностью в 60 км с перекладыванием на корабль и снова на машину. Все раны,

обработанные хирургически и присыпанные стрептоцидом, были в хорошем состоянии, без каких-либо признаков воспаления. Это обстоятельство послужило для нас поводом к введению и вторичных швов, и к поздней радикальной хирургической обработке ран.

О том, что без хирургической обработки раны применение стрептоцида не спасает от развития анаэробной инфекции, мы убедились на опыте одной крупной десантной операции. По ходу боевых действий первичная обработка ран непосредственно врачами, участвовавшими в десанте, производиться не могла. В таких условиях хирургическая помощь ограничивалась туалетом, присыпкой стрептоцидом, наложением повязки и шин. Затем раненых транспортировали на корабли и отправляли в базовые госпитали. Анаэробная инфекция была обнаружена в ряде случаев, несмотря на проведенную местную и общую сульфамидотерапию.

Серопрофилактика. Успехи, полученные при лечении газовой гангрены специфическими антианаэробными сыворотками, дали мысль применить их для профилактики газовой гангрены.

В первую мировую войну в английской, немецкой и французской армиях сыворотка применялась одновременно с хирургической обработкой. К концу войны были получены немногие и довольно противоречивые результаты. Произошло это потому, что применявшаяся сыворотка не была одинаковой. В английской и американской армиях применялась одновалентная сыворотка antiperfringens одновременно со столбнячной, в армии французской — поливалентная.

Flemming, суммировавший материал по английской армии, не мог отметить разницы в количественном отношении. Заболеваемость была, по его словам, одинаковой, но летальность значительно отличалась. Так, у получивших сыворотку смерть была в 11,6%, а у неполучивших сыворотку — в 22,8% случаев.

В Германии среди раненых, получивших сыворотку, заболеваемость снизилась до 0,6% (Rumpel). Кроме того, Rumpel отмечает, что среди легко раненых заболевших не было совсем.

При наличии же тяжелых повреждений с переломом конечностей и разрывом крупных кровеносных сосудов сыворотка своего влияния не оказывала, а Kraft сообщает о возникновении газовой гангрены на ягодице, в месте, куда была введена сыворотка с профилактической целью.

Во время боев на озере Хасан в результате профилактического применения сыворотки ясных впечатлений, по свидетельству М. Н. Ахутина, не было. Лишь тогда, когда была изменена хирургическая тактика и увеличена доза сыворотки, случаи возникновения газовой гангрены стали уменьшаться. Оказала ли влияние сыворотка или изменение хирургической тактики, или то и другое вместе, сказать трудно. По-видимому, второе вернее.

Во время войны с Финляндией профилактическое введение сыворотки применялось довольно широко. С. С. Утешев в МСБ применял сыворотку всем без исключения раненым и получил самые хорошие результаты. На своем большом материале ни одного случая газовой гангрены он не наблюдал. Однако часть его случаев газовой гангрены после профилактически введенной им сыворотки на этапах эвакуации наблюдала В. В. Гориневская.

Развитие газовой гангрены, несмотря на серопрофилактику, наблюдал Я. Б. Рывлин. Наличие газовой гангрены после серопрофилактики во время войны с Финляндией отмечали и мы. Rohde также наблюдал газовую гангрену, несмотря на раннее введение небольших доз сыворотки. Лишь после увеличения профилактической дозы до 40—60 мл и при внутривенном ее

введении газовой гангрены, по его словам, не было ни разу. Профилактическое введение сыворотки только тогда может иметь значение, когда она применяется внутривенно. Такой вывод сделали французские хирурги еще в первую мировую войну. Об этом говорят Zeissler и Löhr. Данное заключение можно сделать и из работ Л. А. Черной, которая указывает, что при подкожном введении максимальное действие сыворотка оказывает через 48 часов, т. е. тогда, когда инфекция уже в полном разгаре.

Во время второй мировой войны серопрофилактика не оправдала надежд, которые на нее возлагались. Развитие анаэробной инфекции при некачественной хирургической обработке наблюдали все хирурги, которые сыворотку применяли в многократных дозах.

Г. Ф. Зангиев (1947) после введения пятикратных доз в ряде случаев наблюдал развитие инфекции. Вопрос о применении антигангренозных сывороток с профилактической целью неоднократно обсуждался в медицинском управлении МО, и было решено отказаться от ее применения.

Антибиотики и их значение. В последние годы второй мировой войны с целью профилактики анаэробной инфекции стали применяться антибиотики. С успехом их применила бригада под руководством Н. Н. Бурденко. Однако дозы пенициллина были настолько малы, что успех можно было скорее связать с лучшей хирургической обработкой, так как бригада состояла из высококвалифицированных хирургов.

Более широко антибиотики применялись за рубежом. Fischer, Flory с соавторами (1944) сообщили о применении пенициллина у раненых, находившихся на излечении в госпиталях Англии.

Авторы, проведшие свои исследования почти на 4000 раненых, указывают на то, что при сравнении двух групп раненых (группы, в которой вводился пенициллин, с группой, в которой не вводили антибиотик) можно сказать, что введение пенициллина предупреждало развитие анаэробной инфекции. Авторы подчеркивают необходимость раннего применения пенициллина. Главным, однако, в предупреждении анаэробной инфекции, как и большинство исследователей, они считают хирургическую обработку раны.

Porrit и Mitchell сообщили, что с июня 1944 г. по май 1945 г. не менее 100 000 раненых в Англии и Канаде пользовались пенициллинотерапией. В это время в английских войсках за 9 месяцев (с июня 1942 г. по февраль 1945 г.) было зарегистрировано всего 239 случаев развития анаэробной инфекции. Летальность при анаэробной инфекции достигала 21,9%.

При лечении анаэробной инфекции ран хирургическое вмешательство, по мнению авторов, является главным мероприятием, а пенициллинотерапия — дополнительным лечебным фактором.

Jeffrega, Thomson (1944) сообщили о своем опыте лечения газовой инфекции в английской армии на итальянском фронте. Лечение газовой гангрены авторы проводили по определенной схеме, в которую была включена радикальная хирургическая обработка ран (иссечение мышц или ампутация), внутривенное введение поливалентной противогангренозной сыворотки во время операции, внутримышечное введение во время операции пенициллина и последующее введение в течение 3—5 дней антибиотика. По этой схеме было проведено лечение 33 раненых с газовой гангреной, 12 из них умерли (36%). При этом 5 из умерших погибли во время операции, 7, по данным авторов, погибли от токсемии, которую не удалось снять применением ни пенициллина, ни сыворотки.

Американские военные врачи Langley и Winkelstein (1945) сообщили о своем опыте лечения анаэробной инфекции у 96 раненых. Среди раненых

были и немецкие военнопленные, которым медицинскую помощь оказывали, как правило, в поздние сроки после ранения. Авторы указывают, что у наблюдавшихся ими раненых были действительно тяжелые формы анаэробной инфекции, что дало возможность довольно детально изучить клинику анаэробной инфекции.

С целью профилактики и лечения анаэробной инфекции авторами широко использовался сульфадиазин, который обычно вводили через рот всем раненым. Средняя суточная доза препарата составляла 10,2 г. Препарат в этой дозе давали и до операции. Применение пенициллина, по мнению авторов, не имело сколько-нибудь важного значения в предупреждении развития анаэробной инфекции. Лучшее впечатление у авторов осталось в результате применения больших доз пенициллина в тех случаях, когда его применяли по завершении хирургической обработки ран. Лишь у $^1/_3$ раненых пенициллин использовали местно, так как авторы считали, что в связи с высокой всасываемостью этого препарата из раны его местное применение не представляется целесообразным.

Во время второй мировой войны многие практические американские и английские врачи опубликовали свои сообщения о клинических наблюдениях по лечению газовой гангрены с применением антибиотиков, в частности пенициллина.

Во всех приведенных сообщениях дается довольно подробное описание случаев газовой гангрены, не вызывающих сомнения в правильности диагностики, а у некоторых авторов (MacKnight) клиническая диагностика подтверждена рентгенологическими данными. Авторы применяли пенициллин местно, вводили его одновременно внутривенно и внутримышечно. Антибиотик всегда применялся после предпринятых радикальных хирургических операций (ампутации, широких разрезов).

При лечении анаэробной инфекции применялись довольно большие дозы пенициллина (Харфви и др.). Почти все авторы наряду с применением пенициллина, как правило, использовали в больших дозах антитоксические сыворотки. Кроме того, при лечении больных с анаэробной инфекцией применялись как переливание крови, так и кровозамещающие жидкости и изотонические растворы.

На основании большого клинического материала можно сделать вывод о том, что хирургическая обработка, сочетавшаяся с ранним введением антитоксинов и антибиотиков, давала значительно лучшие результаты при лечении газовой инфекции по сравнению с теми, которые были получены при применении только хирургической обработки.

Полученные в годы второй мировой войны советскими хирургами и хирургами иностранных армий обнадеживающие данные о высоких профилактических свойствах антибиотиков, а также положительные результаты по применению последних в лечебных целях заставили по окончании войны исследователей заняться более углубленной разработкой вопросов применения антибиотиков для профилактики и лечения анаэробной инфекции ран.

Оценивая высокое значение применения антибиотиков для профилактики и лечения газовой инфекции, вместе с тем следует подчеркнуть, что основным в лечении анаэробной инфекции должна оставаться полноценная хирургическая обработка раны. В результате обработки задерживается развитие микробов и, следовательно, тормозится развитие инфекции и ограничивается ее распространение. Весьма широкое применение для профилактики и лечения раневой инфекции получили антибиотики в корейскую войну. Корейские события явились как бы практической проверкой данных,

полученных в лабораториях по использованию антибиотиков в профилактике и лечении анаэробной инфекции.

Prout, Brown (1952) в Южной Корее лечили 9000 раненых, причем у 15 из них (0,17%) возникла газовая гангрена. Авторы в своей работе довольно подробно описывают применявшееся лечение раненых, у которых возникла газовая гангрена. Антибиотики у этих раненых применялись в больших дозах. Так, через каждые 2 часа раненым вводили пенициллин по 500 000 ЕД. После первичной хирургической обработки разовая доза препарата увеличивалась до 1 млн. ЕД, вводимого каждые 3 часа. Кроме того, каждые 6 часов до хирургической обработки и после нее давали перорально ауреомицин по 250 мг.

Наряду с применением антибиотиков при подозрении на газовую инфекцию внутримышечно вводили антигангренозные сыворотки в больших количествах.

Введение антигангренозных сывороток повторялось на 2-й день заболевания, а в дальнейшем их введение определялось состоянием раненого.

При благоприятном течении раневого процесса разовое количество пенициллина с 6-го дня заболевания уменьшалось до 50 000 ЕД на инъекцию, а антибиотик вводили каждые 3 часа. Благодаря примененному лечению из 15 раненых с газовой гангреной погиб лишь один раненый.

Авторы приходят к выводу, что чем раньше поставлен диагноз газовой гангрены и начато ее лечение, тем лучше исходы. В комплексе многих лечебных средств ими выделяется решающее значение немедленного радикального хирургического вмешательства, введения антитоксических сывороток и применения в больших дозах антибиотиков и сульфадимезина. В достижении хороших результатов в лечении раненых имеет также значение и переливание крови.

За 18 месяцев военных действий в Корее Howard и Inue (1954) обследовали 4900 раненых, причем только у 4 из них (0,08%) была газовая гангрена. Из 7100 раненых при повторном обследовании (в другом госпитале) выявилось еще 4 случая газовой гангрены. Таким образом, из 12 000 обследованных раненых было лишь 8 раненых с осложнением анаэробной инфекцией.

В условиях стабилизации фронта почти все раненые поступали на БМП и получали немедленную врачебную помощь. Каждый раненый получал профилактически инъекцию против столбняка и 300 000 ЕД пенициллина, а затем их эвакуировали в передовой хирургический госпиталь, который размещался в 10 милях от переднего края. Как следует из описания, имелась весьма благоприятная обстановка для оказания первой врачебной и в последующем квалифицированной хирургической помощи. Первичная хирургическая обработка и вторичное закрытие раны представляли собой обычную тактику американских хирургов в оказании помощи раненым в этой кампании. Антибиотики (пенициллин, стрептомицин и ауреомицин) применяли и в послеоперационном периоде.

Авторами было проведено обследование микробной загрязненности ран, при этом выяснилось, что из 890 обследованных у 478 (в 54% случаев) содержались анаэробные бактерии.

На основании своих наблюдений авторы приходят к выводу, что в условиях корейских событий при весьма благоприятных условиях эвакуации газовая гангрена ран была редким явлением. И с этой точки зрения клостридиальная инфекция при систематическом применении антибиотиков не была проблемой.

Clyne (1954) из 774 раненых, наблюдавшихся им в Малайе, только у 3 наблюдал газовую гангрену. Для лечения анаэробной инфекции им уже в первые часы применялся пенициллин по 200 000 ЕД на инъекцию, а позднее были использованы ударные дозы по 500 000 ЕД в сутки в течение недели после хирургической обработки раны. Личный опыт по лечению раненых позволил автору сделать оптимистический вывод о том, что раневых осложнений можно избежать при условии раннего применения пенициллина, ранней и тщательной хирургической обработки, применения переливаний крови. Автор придает большое значение в профилактике раневой инфекции созданию покоя для раненых.

Французские авторы Huad, Allenhaut, Chipaux (1954) указывают, что даже в условиях осажденной крепости в Ю. Вьетнаме анаэробная инфекция встречалась сравнительно редко.

Опыт советских и зарубежных хирургов по лечению раненых в условиях военных действий показал, что решающим условием в борьбе с анаэробной инфекцией является прежде всего полноценная хирургическая обработка ран.

Антибиотикам, в том числе и новым, отводится вспомогательная роль. Конечно, в результате применения антибиотиков и особенно в условиях стабилизированного фронта (Howard и Inue) уменьшилось число осложнений анаэробной инфекцией. Но с таким осложнением, несмотря на почти идеальную организацию оказания медицинской помощи, все же встретились американские хирурги в Ю. Корее, французские и английские хирурги в Ю. Вьетнаме и Малайе. Следовательно, применение антибиотиков не решило и не могло решить полностью проблемы профилактики анаэробной инфекции.

Это отношение к антибиотикам как к вспомогательному средству профилактики раневых осложнений определено и официальным «Руководством медицинской службы НАТО по военно-полевой хирургии» (1958). В руководстве подчеркивается, что такие антибиотики, как пенициллин или тетрациклин, не могут представлять никакой ценности без соответствующего хирургического лечения.

Применение антибиотиков полностью не разрешает проблему лечения анаэробной инфекции. Об этом свидетельствует некоторый опыт в ее лечении, который у хирургов появился и в мирное время. В данном случае, так же как и в профилактике, ведущая роль остается за хирургическим лечением.

ЛЕЧЕНИЕ

Быстрота развития явлений местных, а вместе с ними и общих требует немедленной энергичной и радикальной помощи, которая должна иметь целью немедленную ликвидацию очага инфекции. Если нельзя ликвидировать очаг полностью, то своими мероприятиями необходимо сделать его таким, чтобы свести к минимуму поступление из него токсинов. Таким образом, в первую очередь больному должна быть оказана хирургическая помощь. Однако одного хирургического вмешательства часто бывает недостаточно. Организм уже наводнен токсинами, и токсикоз может быть настолько велик, что если даже хирургическим путем мы и ликвидировали очаг, то больной с ним справиться не в состоянии. Поэтому к хирургическим мероприятиям необходимо прибавить мероприятия для ликвидации существующего или нейтрализации токсикоза, т. е. должна быть применена не только специфическая сыворотка, но и все средства, которые могут поддержать силы больного и увеличить его сопротивляемость к инфекции.

Хирургическая помощь должна быть оказана немедленно после того, как только будет поставлен диагноз.

Хирургическое вмешательство должно занимать минимальный отрезок времени. Оно должно быть минимальным по операционной травме и вместе с тем радикальным для каждого случая. Это не значит, что при наличии очага на конечности мы будем каждый раз производить ампутацию, но это значит, что наше хирургическое вмешательство каждый раз будет окончательным для каждого случая. В зависимости от локализации, распространения и характера инфекции для одних случаев достаточным и радикальным будет простое снятие швов и раскрытие краев раны, для других достаточным будут поверхностные или глубокие разрезы, а для третьих понадобится ампутация или экзартикуляция.

Мышцы на конечностях, особенно на нижних, заключены в плотные фасциальные футляры. Скопления газа и отечной жидкости в таком футляре, сдавливая мышцу, затрудняют в ней циркуляцию, что ведет к сильному нарушению ее питания и кислородному голоданию. Мышцы начинают гибнуть от давления и от действия быстро развивающихся анаэробов, для которых поврежденная мышца является лучшей питательной средой.

Поэтому при поражении мышц анаэробным процессом помощь нужно начать с освобождения их от сдавления. Для этого необходимо прежде всего рассечь сдавливающие фасциальные перегородки, чтобы как можно скорее и полнее могла восстановиться циркуляция в заболевшей мышце.

Следовательно, глубина разреза должна зависеть от глубины локализации процесса. Своевременное вскрытие очага правильно произведенными разрезами во многих случаях может сохранить конечность.

Многие авторы (А. Ф. Флеров, 1929; Н. Н. Петров, 1916), не ограничиваясь рассечением фасций, делали разрезы и через мышцы до кости. А. В. Мельников, М. Н. Ахутин, Д. А. Арапов вполне справедливо предостерегают от таких действий и считают, что этим создается риск еще больше нарушить кровообращение, так как очень легко, разрезая мышцы, повредить крупные питающие сосуды, не говоря уже о том, что излишняя травма мышц создает благоприятные условия для анаэробов.

Однако перерезки мышц не всегда можно избежать.

Как показал военный опыт, в некоторых случаях для вскрытия очага инфекции приходится прибегать к поперечному рассечению мышц, чтобы полностью открыть пулевой канал (М. Н. Ахутин). Ю. Ю. Джанелидзе показал нам раненого, которому был вскрыт путем поперечного разреза пулевой канал, проходивший через обе ягодицы. Широкое зияние раны обеспечило прекрасный сток раневого отделяемого и аэрацию раны на всем протяжении.

Если для вскрытия очага необходимо бывает раскрыть мышцы, то никогда не надо это делать тупым путем (М. Н. Ахутин).

Кроме вариации относительно глубины разрезов, подвергался и подвергается дискуссии вопрос относительно размеров, количества и направления их.

Эксцизия. Несмотря на преимущества эксцизия, или иссечение очага, при газовой гангрене имеет ограниченное применение в силу быстрой пролиферации микробов в окружающие ткани.

Только в начальных стадиях при небольшом объеме поражения эту манипуляцию можно с успехом провести.

Правда, Голяницкий (1916), не останавливаясь перед размерами поражения, иссекал целые мышечные группы, считая, что инфекция из гнезда поражает мышцу по всей ее длине, но на XIV съезде русских хирургов это

предложение было осуждено, так как экстирпация целых мышечных групп приводит конечность в такое состояние, что ею в дальнейшем все равно нельзя пользоваться. В некоторых случаях эксцизию очага приходилось делать и нам. Иссечь очаг удовлетворительно удалось только в случае газовой гангрены после инъекции. Во всех остальных случаях большие размеры поражения, выполнение этой операции делали невозможным, и эксцизию приходилось заменять поневоле ампутацией.

Ампутация. Когда имеется анаэробный процесс на конечности, всегда надо помнить о возможной ампутации.

В прежнее время до появления сыворотки многие авторы только в проведении ранней ампутации видели возможность спасти больного.

Во многих случаях даже и ампутация не спасала положения (А. Д. Павловский, Н. Н. Петров, А. В. Мартынов и др.).

Ампутация в раннем периоде, до наступления тяжелых явлений интоксикации, без сомнения имеет свои преимущества, но тогда она не имеет и показаний.

Поэтому Haberland и считает ампутацию малодейственным средством, так как в ранних случаях, когда она могла бы принести пользу, ее не делают, в случаях поздних делать ее уже бесполезно. Слишком поздняя ампутация заставляет, по-видимому (Kelly и Dowel, 1936), смотреть на эту операцию как на совершенно безнадежное мероприятие при газовой гангрене.

Мы не можем согласиться с таким мнением и считаем ампутацию одним из самых действенных средств борьбы с газовой гангреной.

При этом заболевании необходимо до конца использовать все имеющиеся средства, не пренебрегая в необходимых случаях и ампутацией. Надо стремиться к сохранению жизни всеми возможными средствами и успеть вовремя сделать ампутацию не только тогда, когда о спасении конечности не может быть и речи, но и в некоторых сомнительных случаях, не останавливаясь на шатких возможностях сохранения конечности, надо прямо прибегать к ампутации.

При показаниях к ампутации необходимо руководствоваться не только состоянием пораженной конечности, но главным образом общим состоянием больного. Если общее состояние позволяет ожидать с ампутацией, необходимо сделать попытку разрезами и сывороткой спасти конечность. В случаях тяжелой интоксикации, не говоря уже о случаях с несомненной гангреной конечности и отсутствием периферического пульса, показана срочная ампутация.

Всегда легко решить вопрос об ампутации тогда, когда имеются обезображивающие повреждения на конечности, но всегда трудно и, к сожалению, часто поздно разрешается этот вопрос хирургом и больным при наличии незначительного повреждения.

Этот пункт для хирурга является одним из самых тяжелых. Однако каждый хирург всегда должен помнить, что жизнь больного часто зависит только от твердости решения самого больного.

Как мы указывали, Kelly и Dowel (1936) на основании своего материала категорически возражают против ампутации вообще и считают, что все смертные случаи у них произошли из-за нее. К сожалению, отсутствие фактического материала не позволяет оценить серьезность такого заявления и заставляет предполагать, что ампутации сделаны ими были слишком поздно.

О том, что ампутация является наиболее радикальным хирургическим вмешательством при газовой гангрене демонстрирует наш материал. Сре-

ди больных, леченных без применения сыворотки, удалось спасти только тех, которым была сделана ампутация пораженной конечности.

Серотерапия. Как бы полно и исчерпывающе хирургическое вмешательство ни было произведено при анаэробной инфекции, гибель раненого может наступить от интоксикации. Организм наводнен токсинами специфического и неспецифического происхождения. Для успешного лечения эти токсины необходимо связать.

Успехи серотерапии дифтерии, столбняка настойчиво указывали путь и для такого токсического заболевания, каким является анаэробная инфекция.

Борьба со специфическими токсинами при таком стремительном процессе могла успешно осуществляться только пассивной иммунизацией. Во время первой мировой войны французы первые начали использовать сыворотку для лечения газовой гангрены.

В России сыворотка не применялась, хотя Н. Н. Бурденко и говорил о таких попытках, но результаты, по его словам, были неутешительны и опубликованы не были.

Французские сыворотки превентивно и куративно были использованы также в Марроканскую войну, а затем японским командованием в войнах с Китаем.

Полученные результаты подтвердили их эффект в лечении газовой гангрены. В лагере Фец на 39 случаев было 30 выздоровлений, а в лагере Касабланка на 52 больных было только 2 смертельных исхода.

Анкетные данные Weinberg, собранные в Африке, также дают неоспоримые доказательства о полезности их действия. По словам Weinberg, оправдали они себя и во время войны в Испании.

В условиях мирного времени круг применения сыворотки ограничился, так как число случаев анаэробной инфекции резко снизилось. Изучение и испытание сыворотки перешло главным образом в лабораторию, где она изучалась на экспериментальных животных.

Готовясь к войне, с особым упорством и настойчивостью ее изучали в Германии. Во время войны с Польшей германские хирурги имели возможность испытать свои сыворотки. Отзыв о них мы находим в докладе Franz (1940): «Вопрос о какой-либо профилактической или терапевтической полезности поливалентной сыворотки опытом войны пока еще не разрешен, основные задачи в профилактике и лечении имеют до сих пор хирургические методы». Далее он говорит: «Вопрос о том, приносит ли поливалентная сыворотка какую-либо пользу, остается неразрешенным. Здесь я не видел от ее применения какого-либо действия. Возможно, что она давалась слишком поздно или в слишком малых дозах». По мнению наблюдающих врачей, дело обстояло так: в случае периферической газовой гангрены, например на голени, удавалось сохранить жизнь путем ампутации бедра. Такое же соответствие наблюдалось и на верхней конечности. Больные с газовой гангреной бедра, ягодиц, плеча и поясничной мускулатуры погибали все без исключения, несмотря на внутривенное введение сыворотки, энергичные разрезы и высокие ампутации.

Как видно, и военный опыт в Германии не дал утешительных данных в вопросе о серопрофилактике и терапии.

Как уже говорилось, лечение сыворотками анаэробных инфекций во время первой мировой войны в России не проводилось. Сыворотка в нашей стране появилась в 30-х годах.

Впервые она была применена в клинике проф. С. С. Юдина и И. Г. Руфанова в 1930—1931 гг.

Первый же опыт применения этих сывороток показал нам, что действие их небезусловно и что они не предохраняют от развития газовой гангрены, точно так же и не вылечивают без хирургического вмешательства уже начавшуюся газовую гангрену.

Вместе с тем были отмечены и ее значительные вспомогательные качества при рациональном и своевременном хирургическом вмешательстве.

Первое применение отечественных сывороток в военных условиях было осуществлено на озере Хасан. По мнению М. Н. Ахутина, их действие было крайне неярко, но смертность была уже не в 60% случаев, как во время первой мировой войны, а только в 16% случаев. Сыворотку на озере Хасан вводили в малых дозах по методу Вейнберга — подкожно или внутримышечно. Невыраженное действие заставило в 56% случаев произвести ампутацию пораженных конечностей.

Тщательный анализ нашего клинического материала, где каждый раз выздоровление при резко выраженной анаэробной инфекции давалось с большим трудом и часто благодаря радикальному хирургическому лечению, оставлял нерешенным вопрос, а за счет чего наступило выздоровление: за счет ли применения сыворотки или за счет произведенных операций. Действительно, влияние сыворотки на анаэробный процесс и в наших случаях сказывалось неярко. Ни разу мы не видели, чтобы после введения сыворотки сразу наступало выздоровление. Больные, как правило, находились в тяжелом последующем периоде, в котором нередко и наступала смерть.

Сыворотку мы применяли в дозах, рекомендованных Weinberg, и вводили ее подкожно и внутримышечно.

На 64 случая прогрессирующей анаэробной инфекции с резко выраженной клинической картиной мы наблюдали летальность в 32% случаев. Количество ампутаций также было велико (в 45% случаев). Влияние сыворотки на исходы неярко сказывалось у наиболее тяжелобольных, у которых в процесс вовлекались мышцы бедра. В данном случае, несмотря на то что у половины раненых была произведена ампутация, смертность составляла 40,5%. Имевшее место большинство неудач объяснялось низким титром антигангренозных сывороток.

Кроме того, анализ неудач при сывороточном лечении настойчиво указывал и на другое важное обстоятельство. Оно заключалось в том, что при низком уровне артериального давления у больных с газовой гангреной всасывание сыворотки, введенной под кожу или в мышцу, происходило настолько медленно, что в некоторых случаях смерть наступала быстрее, чем происходило это всасывание. Низкий авидитет сыворотки требовал увеличения вводимой дозы до количеств, потребных для полного связывания циркулирующих токсинов, а медленное всасывание сыворотки в случаях, когда сроки имели решающее значение, требовали введения их непосредственно в кровяное русло капельным способом.

Первые случаи применения сыворотки внутривенным путем показали следующее.

1. Внутривенное ее введение капельным путем выгодно потому, что позволяет регулировать быстроту поступления антитоксина в зависимости от обстоятельств. Оно выгодно потому, что таким путем мы можем вводить большие количества, не опасаясь создать перегрузку для сердца.

2. Количество вводимой сыворотки без вреда и без ощутимой реакции может быть значительно увеличено.

3. Эффект при внутривенном введении сыворотки более яркий и наступает в первые же часы, чего мы никогда не наблюдали при внутримышечном ее введении.

Успешные результаты, полученные в лечении тяжелых анаэробных инфекций, позволили нам рекомендовать капельный метод введения сыворотки в своем докладе, сделанном на XI анаэробном совещании, которое состоялось вскоре после событий на озере Хасан.

В военных условиях этот метод впервые проводился нами в войне с Финляндией. На 10 случаев тяжелой анаэробной инфекции мы не наблюдали ни одного смертельного исхода.

Акад. Н. Н. Бурденко после войны с Финляндией отметил капельное введение сыворотки как метод, заслуживающий внимания.

С первых же дней Великой Отечественной войны капельный метод стал применяться на Северном флоте.

Результаты при лечении были настолько хорошими, что появилась другая опасность — опасность переоценки данного метода, которая нашла свое выражение в недооценке хирургических мероприятий и, в частности, в отказе от своевременной ампутации.

Применение этой методики оправдало себя значительным уменьшением смертности и значительным уменьшением количества ампутаций.

В действенности сыворотки мы убеждаемся и при сравнении больших цифр. На озере Хасан сыворотка употреблялась только подкожно. Смертность была в 16% случаев, ампутации—в 56% случаев. В Монголии количество вводимой сыворотки было увеличено. Смертность, несмотря на большое количество тяжелейших форм, была около 20%, но зато количество ампутаций снизилось до 27%.

В войне с Финляндией тяжелые формы лечились уже большими дозами в 5- и 10-кратном объеме. Сыворотку стали вводить внутривенно. Снизилась *и общая смертность и количество ампутаций, сделанных по поводу анаэробной инфекции.*

При газовой гангрене хирургическое и сывороточное лечение может иметь успех, если они проведены быстро, рационально и энергично. При подкожном или внутримышечном введении сыворотка не оказывала так ярко выраженного действия, несмотря на введение больших ее количеств. Причина этого стала ясна после экспериментальных работ Л. А. Черной, которая показала, что сыворотка, введенная под кожу, максимальное свое действие оказывает через 36—48 часов. При анаэробном процессе для многих случаев эти сроки оказывались явно запоздалыми.

А. В. Пономарев с соавторами также доказывают, что накопление антител в крови наиболее быстро и полно происходит при интравенозном введении сыворотки. Более медленно и менее полно это происходит при внутримышечном введении и совсем медленно и неполно при подкожном введении. Это мы наблюдаем и в клинике. Анализ неудач при подкожном и внутримышечном введении сыворотки показал, что смерть наступала раньше, чем сыворотка успела всосаться.

ЛИТЕРАТУРА

Арапов Д. А. Газовая гангрена. М., 1940.
Арапов Д. А. Анаэробная инфекция. Дисс. докт. М., 1943.
Ахутин М. Н. Хирургический опыт двух боевых операций. Куйбышев, 1940.
Беркутов А. Н. Предупреждение и лечение анаэробной инфекции огнестрельных ран. Л., 1955.
Бурденко Н. Н. Собрание сочинений. т. 3. М., 1951.
Великанов И. М. Воен.-сан. дело, 1931, № 8, стр. 19.
Корчанов Л. С. Изменения высшей нервной деятельности при переломах костей, конечностей в эксперименте и значение этих данных для клиники. Дисс. канд. Л., 1953.

Львов А. Н. Газовая инфекция. М., 1946.
Мельников А. В. Клиника газовой инфекции огнестрельных ран. М., 1945.
Пирогов Н. И. Начала общей военно-полевой хирургии. Ч. 2. Дрезден, 1866.
Пирогов Н. И. Военно-врачебное дело и частная помощь на театре военных действий в Болгарии. Ч. 1—2. СПб., 1879.
Черная Л. А. и Ковтунович Г. П. Газовая инфекция. Киев, 1950.
Coenen H. Der Gasbrand. Berlin, 1919.
Fraenkel E. Zbl. Bakt., 1893, Bd. 13, N 1, S. 13.
Franz C. Lehrbuch der Kriegschirurgie. Berlin, 1944.
Haberland H. F. O. Die anaerobe Wundinfection. Stuttgart, 1920.
Weinberg M., Seguin P. La gangrene gazeuse. Paris, 1918.

ГЛАВА XXXV

ПИЩЕВЫЕ ТОКСИКОИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ CLOSTRIDIUM PERFRINGENS

К. И. Матвеев и Б. Д. Быченко

Это острые спорадические и эпидемические гастроэнтериты, некротические энтериты, заболевания людей, связанные с потреблением главным образом мясной пищи и других видов продуктов, приготовленных с нарушением санитарно-гигиенических правил.

Этиология. Микробы Cl. perfringens типов A (Cl. welchii)[1], B, C, D, E и F[2] широко распространены в природе. Это крупные грамположительные, иногда инкапсулированные палочки. Жгутиков не имеют, неподвижны, образуют при определенных условиях центральные или субтерминальные споры. Клетки разных штаммов могут отличаться друг от друга по своей толщине и длине. В одних случаях это короткие толстые палочки (0,6—1 × × 48 μ), в других — длинные нити с заостренным краем (1 × 100 — 145 μ).

Клетки в 6—8-часовых культурах грамположительны, хорошо красятся метиленовой синью и другими основными красками, что связано с наличием в цитоплазме магниевого рибонуклеопротеина. Старые клетки теряют часть рибонуклеопротеина и становятся грамотрицательными.

Рост на средах и морфология колоний. На жидких питательных средах, приготовленных из гидролизатов мяса или казеина (pH 7,4) при 37—43°, Cl. perfringens всех типов растут быстро (3—8 часов), с бурным газообразованием и изменением pH среды в кислую сторону. Смесь газов (водород, углекислый газ, аммиак, сероводород, летучие амины, альдегиды, кетоны), выделяющихся из больших объемов растущей культуры, в присутствии огня может давать взрыв.

На щелочных средах, богатых белком и не содержащих сбраживаемых углеводов, Cl. perfringens способны образовывать споры.

Существует три устойчивых варианта колоний Cl. perfringens: гладкий (S), слизистый (M) и шероховатый (R), однако при определенных условиях могут появляться колонии смешанного (O) варианта.

Гладкие формы колоний на поверхности агара в начале роста напоминают нежные капли росы, а затем теряют свою прозрачность и приобретают сероватую или белую окраску. Они круглые, сочные, куполообразные,

[1] Подробное описание Cl. perfringens A см. главу «Анаэробная инфекция».

[2] По современным данным, штаммы, обозначенные как тип F, по-видимому, принадлежат к типу C.

с гладкой блестящей поверхностью и ровным краем. В глубине агара в тонких пробирках гладкие формы колоний имеют вид чечевицы. Если край колонии имеет вырез, то она по форме напоминает сердце. Иногда несколько колоний, пересекающихся под различными углами, описываются как «аэропланчики», «трехрогие» и т. п. В мазках из S-форм колоний содержатся короткие бескапсульные клетки.

Слизистые (M) колонии похожи на гладкие, но отличаются от них более высоким куполом и слизистой консистенцией. Они состоят из клеток, имеющих капсулу; эти клетки при росте на жидких средах могут образовывать густую слизь.

Шероховатые (R) варианты на плотных средах имеют колонии неправильной формы, с изрезанным «фестончатым» краем, иногда с отростками в виде шипов и неровную бугристую поверхность. В глубине агара они похожи на плотные комочки ваты. В мазках из этих колоний обнаруживаются толстые и тонкие нити, удлиненные клетки или цепочки из коротких и средних элеметов.

Колонии Cl. perfringens, выросшие на поверхности кровяного агара, часто окружены одной или двумя зонами гемолиза и при выдерживании на воздухе приобретают зеленоватую окраску. Вокруг колоний, вырабатывающих токсин-лецитиназу, на поверхности желточного агара образуется зона перламутрового помутнения.

Биохимические свойства. Большинство штаммов Cl. perfringens обладает слабыми протеолитическими свойствами, медленно расплавляя свернутую сыворотку или вареные кусочки мяса (на 2—7-й день). Многие штаммы вырабатывают ферменты, расплавляющие через 24 часа 7% желатину. Для Cl. perfringens характерна их способность свертывать лакмусовое молоко с образованием сгустка кирпичного цвета и полным просветлением молочной сыворотки. Все штаммы сбраживают с образованием кислоты и газа глюкозу, галактозу, лактозу, левулезу, мальтозу, сахарозу и не ферментируют маннит и дульцит. Глицерин и инулин могут разлагаться некоторыми штаммами (табл. 20).

Таблица 20

Культуральные и биохимические свойства Cl. perfringens типов A, B, C, D, E и F

Подвижность	Окраска по Граму	Образование спор	Глюкоза	Галактоза	Лактоза	Левулеза	Мальтоза	Сахароза	Маннит	Дульцит	Глицерин	Инулин	Лакмусовое молоко	Желатина	Гемолиз
Неподвижны	Грамположительны	Центральные, чаще субтерминальные	+ кг	+ кг	+ кг	+ кг	+ кг	+ кг	—	—	±	±	+ кг сгусток	±	±

Условные обозначения: + кг ферментируют с образованием кислоты и газа; — не ферментируют; ± ферментируют не все штаммы.

Токсины. Деление Cl. perfringens на 6 типов основано на способности этих микроорганизмов вырабатывать на искусственных питательных средах, в пищевых продуктах и макроорганизме различные по своим антигенным свойствам главные летальные и некротические токсины (табл. 21).

Как видно из табл. 21, Cl. perfringens типа F вырабатывает те же основные токсины, что и тип C, поэтому выделение типа F в особую группу бактерий является мало обоснованным. Мы приводим его в связи с опубликован-

Таблица 21

Типы Cl. perfringens

№ п/п	Название токсинов и ферментов	Активность токсинов и ферментов	Тип Cl. perfringens					
			A	B	C	D	E	F
1	α — альфа	Лецитиназа С, летальный, некротический, гемолитический фактор	+++	+±	+±	+±	+±	+±
2	β — бета	Летальный, некротический фактор	—	+++	+++	—	—	+++
3	γ — гамма	Летальный фактор (второстепенный)	—	±	±	—	—	±
4	δ — дельта	Гемолитический летальный фактор	—	±	+±	—	—	—
5	ε — эпсилон	Летальный, некротический прототоксин, активирующийся трипсином	—	±+	—	++	—	—
6	η — эта	Летальный фактор (под сомнением)	±	—	—	—	—	—
7	θ — тета	Гемолитический, кислородолабильный фактор, восстанавливающий активность в присутствии тиосульфита натрия или l-цистеина	+±	±	±	±	±	—
8	ι — йота	Летальный, некротический прототоксин, активирующийся трипсином	—	—	—	—	+++	—
9	κ — каппа	Коллагеназа, (действующая на проколлаген и желатину), летальный, некротический фактор	++	±	++	±	+	—
10	λ — лямбда	Желатиназа, действующая на денатурированный коллаген и желатину	—	+	—	±	+	—
11	μ — ми (мю)	Гиалуронидаза	+	+	—	±	—	—
12	ν — ни (ню)	Дезоксирибонуклеаза	+	+	+	+	+	+

Условные обозначения: +++ главный летальный и некротический токсин-характерный для штаммов данного типа; +± токсин, вырабатываемый многими штаммами; + токсин или фермент, вырабатываемый в небольшом количестве всеми штаммами; ± токсин или фермент, вырабатываемый отдельными штаммами.

ными ранее работами. Штаммы, обозначенные как тип F, по-видимому, принадлежат к типу C.

Большинство этих веществ выделяется в окружающую среду в процессе роста микроорганизмов, не задерживаясь внутри клеток. Некоторые из них вырабатываются в виде неактивных прототоксинов (токсины Cl. perfringens D — эпсилон и Cl. perfringens E — йота), медленно диффундирующих через оболочку микроорганизма и обладающих способностью превращаться в сильные токсины после обработки такими протеолитическими ферментами, как трипсин, коллагеназа, лямбда-протеиназа и т. п. При появлении и накоплении этих прототоксинов в тонком кишечнике человека и животных под действием ферментов пищеварительного тракта (трипсин и эрепсин) они подвергаются активации и уже как токсины изменяют слизистую кишечника, проникая затем с кровью в разные органы и вызывая повреждения последних.

Токсины Cl. perfringens относительно быстро (несколько часов) разрушаются под влиянием различных факторов внешней среды. Наибольшей устойчивостью отличаются прототоксины Cl. perfringens D и E, которые в неактивной форме могут переносить даже кратковременное кипячение, разрушаясь при этом не полностью.

В содержимом кишечника трупов токсины могут сохранять свою активность в течение нескольких часов, а иногда даже суток, постепенно подвергаясь разрушению под влиянием микрофлоры кишечника, ферментов, различных химических факторов или адсорбируясь частицами среды и тканями.

С п о р ы. Устойчивость Cl. perfringens к действию различных физических и химических факторов при всех прочих равных условиях зависит от индивидуальных свойств штамма.

Вегетативные формы этих микробов обычно быстро погибают при действии кислорода воздуха, солнечного света, высокой температуры, кислот, щелочей, спиртов, дезинфицирующих жидкостей и антибиотиков, действующих на грамположительную флору. Споры Cl. perfringens типов B, C, D и E погибают при кипячении в течение 15—30 минут. Однако отдельные штаммы типа A и большинство штаммов типа F при определенных условиях образуют термоустойчивые споры, переносящие кипячение или автоклавирование от 1 до 6 часов. Такие споры могут попадать из окружающей среды на сырье, используемое для изготовления различных пищевых продуктов (в том числе консервов), и способны выдержать длительную термическую обработку. Жизнеспособные споры могут прорастать и быстро размножаться в готовом к употреблению пищевом продукте.

Иммунология. Существование естественного иммунитета к пищевой токсикоинфекции, вызываемой Cl. perfringens, не выяснено. Однако хорошо известно, что при употреблении в пищу продукта, с которым было связано заболевание, иногда бо́льшая часть людей, употреблявших этот продукт, оставалась здоровой, а иногда заболевали почти все. Это указывает на то, что у некоторых субъектов существует резистентность к токсикоинфекции, вызываемой Cl. perfringens. По данным Guidie и Duncan (1956), в фильтратах испражнений больных диареей и здоровых людей нередко содержится вещество, нейтрализующее альфа-токсин Cl. perfringens. Ими были многократно исследованы фекалии 68 человек, страдающих диареей; при этом у 59 был обнаружен такой нейтрализующий фактор. При исследовании стула у 55 людей, не имевших диареи, нейтрализующее вещество было найдено в 31 случае. По мнению названных авторов, нейтрализующее свойство фильтратов испражнений объясняется отчасти присутствием неорганического фос-

фата и фосфатных ионов, которые преципитируют ионы кальция, необходимые для действия альфа-токсина. Другое вещество, обнаруженное в фекалиях, обладающее способностью нейтрализовать альфа-токсин, имеет большое сходство с антитоксином. Оно является глобулином или тесно связано с глобулином. Нейтрализующее действие 1 мл фильтрата испражнений было эквивалентно 4—5 МЕ альфа-антитоксина.

Изучая действие нормальных и иммунных сывороток на рост и размножение Cl. perfringens в куриных эмбрионах, Bullen и др. (1961) обнаружили в нормальных сыворотках лошадей и в кроличьей антитоксической противодифтерийной сыворотке субстанцию, которая подавляла развитие указанных микроорганизмов. Это не был ни пропердин, ни комплемент, так как испытанные сыворотки были предварительно прогреты при 56° в течение часа.

Нейтрализующий альфа-токсин фактор, имеющийся в содержимом кишечника и в сыворотке, может иметь значение для естественной резистентности здоровых людей. Защитная роль этого вещества помогает объяснить тот факт, что среди большого количества людей, подвергающихся риску пищевого отравления, вызываемого Cl. perfringens, наблюдается относительно небольшое количество пострадавших.

Для защиты животных от энтеротоксемий, вызываемых Cl. perfringens, их подвергают иммунизации анакультурой или анатоксином, приготовленным из токсина этого микроба соответствующего типа. Основной фактор защиты животных против энтеротоксемий — это специфический антитоксический иммунитет.

Патогенез и патологическая анатомия. Различные типы Cl. perfringens вызывают определенные заболевания людей и животных (табл. 22).

Таблица 22

Заболевания, вызываемые Cl. perfringens типов A, B, C, D, E и F

Тип микроба	Наименование заболевания
A	Газовая гангрена людей и животных, пищевые токсикоинфекции, пернициозная анемия (?), эмфизема кур (?)
B	Дизентерия ягнят, козлят, жеребят, поросят, энтеротоксемия овец и коз
C	Некротический энтерит людей, геморрагическая энтеротоксемия («struck») овец, коз, поросят, телят
D	Инфекционная энтеротоксемия людей, овец, коз, кроликов, телят, «травяная болезнь» лошадей
E	Энтеротоксемия ягнят и телят
F	Некротический энтерит людей

В экспериментальных условиях штаммы Cl. perfringens любого типа, вырабатывающие достаточное количество лецитиназы C (α-токсин), вызывают газовую гангрену у лабораторных животных. Способность к продукции этого токсина определяет роль микроба при указанной инфекции. Cl. perfringens типов B, C и F, вырабатывающие главный летальный и некротический β-токсин, вызывают заболевания, сходные по картине патологоанатомических изменений. Наиболее характерный признак этих изменений — геморрагическое воспаление слизистой кишечника, иногда с изъязвлениями и прободением стенки тонкого кишечника. При этом в содержимом кишечника

и перитонеальной жидкости удается обнаружить β-токсин силой до 10—100 Dlm/мл (для белой мыши).

При энтеротоксемиях, вызываемых типом D и E, воспалительные изменения слизистой кишечника никогда не бывают значительно выраженными, возможно, за счет того, что некротические свойства летальных ε- и ι-токсинов несколько слабее, чем у β-токсина. Кишечные токсикоинфекции, вызываемые Cl. perfringens разных типов, часто сопровождаются отеком легких и точечными и пятнистыми кровоизлияниями в различных внутренних органах, особенно заметными в слизистой тонкого кишечника, под эндокардом, висцеральным листком плевры легких, а также в подкожножировой клетчатке.

Токсический фактор Cl. perfringens типа A, который принимает главное участие в развитии пищевой токсикоинфекции, пока не найден. Вероятно, это лецитиназа. Попав с пищей в тонкий кишечник, клетки Cl. perfringens бурно размножаются, выделяют токсины и другие активные вещества, которые, повреждая слизистую, нарушают ее нормальную выделительно-всасывающую функцию и проникают в кровь. Применяя в эксперименте лецитиназу Cl. perfringens, меченную с помощью изотопа C^{14}, Ellner (1961) показал, что в организме животных указанный токсин концентрируется главным образом в печени, легких, почках и селезенке, связываясь с митохондриями клеток. Никаких следов токсина в мозгу обнаружить не удалось. В некоторых случаях бактерии также попадают в кровь, вызывая сепсис.

Не следует недооценивать роль нетермоустойчивых штаммов Cl. perfringens при пищевых отравлениях, так как в экспериментах на людях-добровольцах симптомы токсикоинфекции удавалось воспроизвести с помощью указанных штаммов.

При патологоанатомическом исследовании умерших людей наибольшие изменения находили в слизистой тонкого кишечника: воспаление, кровоизлияния, некроз, изъязвления и даже прободения стенки. В легких нередко отмечали застойную гиперемию и отек.

Течение, симптомы. Штаммы типа A вызывают острые кратковременные заболевания с инкубационным периодом 6—24 часа, с ощущением боли в животе и диареей. Стул бывает до 20 раз в сутки. При наиболее тяжелых формах острого гастроэнтерита фекалии принимают вид рисового отвара. Общие нарушения выражаются в слабости, головной боли, головокружении. Сильное обезвоживание ведет к учащению пульса, резкому снижению артериального давления. Могут появиться судороги. Повышение температуры, как правило, отмечают в очень редких случаях. Необходимо иметь в виду, что бактерии Cl. perfringens при пищевом отравлении иногда проникают в кровь, вызывая тяжелый анаэробный сепсис (Lievre, 1946; З. М. Шахмалиева и Б. Д. Быченко, 1958) с высокой температурой, сфероцитической гемолитической анемией и гемоглобинурией на фоне тяжелого состояния больного (Bittner и др., 1963; Bennett, 1964). Через 2—5 дней все симптомы исчезают. Такие же симптомы наблюдали Г. И. Сидоренко и Ю. П. Пивоваров (1965).

Т. И. Сергеева и Е. П. Земляницкая (1964) описали 2 случая тяжелого течения такого заболевания.

После употребления оленьей колбасы у военнослужащего 25 лет развился анаэробный сепсис; сначала появились боли в животе и рвота, кровь в рвотных массах, температура поднялась до 37,8—38,3°, был отмечен гемолиз, количество эритроцитов в крови уменьшилось до 2,5 млн. на 1 мл. Из крови был выделен токсигенный штамм Cl. perfringens типа A. После лечения антибиотиками и противогангренозной сывороткой больной выздоровел. Во втором случае заболела женщина 49 лет после употребления накануне вечером жареной утки, купленной в магазине. Первые симптомы появились в 4 часа 45 минут на следующее утро. Больная в тяжелом состоянии была госпитализирована с головной болью, диареей, болями в жи-

воте, рвотой. Умерла в 13 часов 30 минут. Из печени и селезенки был выделен токсигенный штамм Cl. perfringens типа А. Другой штамм того же типа был выделен из тонкого и толстого кишечника.

Случаи «некротического энтерита», вызываемого штаммами типа С и F, протекают тяжело. При острых формах болезнь может закончиться смертью в течение 12—24 часов. Наиболее характерные симптомы — боль в животе, тошнота, сильные колики, жидкий стул до 20 раз в сутки, иногда с примесью крови, в отдельных случаях рвота. Температура может быть в пределах нормы. Такие больные нередко попадают на операционный стол с диагнозом «непроходимость кишечника». В большинстве случаев болезнь продолжается несколько дней и иногда принимает затяжной характер (хроническая форма). Смертельные исходы часты (33,3%).

Глубокий интерес к проблеме пищевых отравлений, вызываемых Cl. perfringens, появился после работ, опубликованных Zeissler и Rassfeld-Sternberg (1949), о вспышках некротического энтерита у людей в Германии. Это заболевание поражало детей и взрослых. Оно наблюдалось в Шлезвиг-Гольштейне преимущественно в больших городах (Киле, Любеке, Гамбурге).

Всего за период с 1945 по 1948 г. в Германии было зарегистрировано 1056 случаев «некротического энтерита» с высокой летальностью. Чаще умирали маленькие дети и взрослые старше 30 лет. Предрасполагающими факторами заболевания были излишества в еде, паразитарные инвазии кишечника, ранее перенесенные операции на желудочно-кишечном тракте. Наибольшее количество случаев регистрировали в летние месяцы, однако зимой тоже отмечали некоторое увеличение заболеваемости.

Описаны 2 случая инфекционной энтеротоксемии у людей, вызванной Cl. perfringens типа D (Gleeson-White и Bullen, 1955; Kohn и Warrack, 1955), причем один из заболевших имел симптомы непроходимости кишечника и умер вскоре после операции, а другой лечился по поводу хронического расстройства кишечника. Murrell, Roth (1963) и Egerton, Walker (1964) сообщают о тяжелых формах некротического энтерита у людей в Новой Гвинее, вызываемого Cl. perfringens типа С.

Лечение. Легкие формы заболевания быстро заканчиваются выздоровлением без лечения. При формах средней тяжести и тяжелых лечение симптоматическое. Э. А. Гальперин (1963) рекомендует стремиться к выведению бактериальных токсинов из организма, к остановке поноса, предупреждению коллапса и поддержанию деятельности сердечно-сосудистой системы. Целесообразно раннее обильное промывание желудка слабо розовым раствором марганцовокислого калия, чистой подогретой водой или 5% раствором соды. Если нет зонда, нужно заставить больного выпить 3—5 стаканов одного из этих растворов или воды и затем искусственно вызвать рвоту. После промывания желудка назначают концентрированные солевые слабительные, 10—15% растворы сернокислого натрия или магнезии по 200 мл, делают очистительные клизмы.

Для поддержания сердечной деятельности по показаниям применяют камфарное масло, кордиамин, кофеин и т. п. При большой потере жидкости производят капельные внутривенные вливания подогретой жидкости Полосухина по 300—500 мл и больше.

В случае коллапса показано добавление 40 мг гидрокортизона в подогретый физиологический раствор, вводимый внутривенно капельным путем, для увеличения артериального давления и повышения сосудистого тонуса. Если необходимо, больного согревают грелками. При коллапсе применяют также другие средства: мезатон, норадреналин и др.

В связи с тем что многие антибиотики действуют на Cl. perfringens бактерицидно или бактериостатически, назначают антибиотики широкого спектра действия: пенициллин, ауреомицин, хлорамфеникол, тетрациклин, терра-

мицин (по 200 000—300 000 единиц 4 раза в день), эритромицин, бацитрацин и т. п. (Bittner и др., 1961).

Для предупреждения и лечения анаэробного сепсиса применение антибиотиков дает хорошие результаты.

В случаях, когда удается установить тип Cl. perfringens, вызвавший токсикоинфекцию, показано применение специфической моновалентной антитоксической сыворотки.

Лабораторная диагностика. Все спорадические и эпидемические случаи пищевых отравлений людей необходимо исследовать на наличие Cl. perfringens для того, чтобы установить или исключить роль этих микробов при данном заболевании. Исследование проводится: 1) с целью прямого обнаружения токсинов Cl. perfringens в испражнениях больного или содержимом тонкого кишечника и перитонеальной жидкости трупа, 2) с целью обнаружения микроба-возбудителя, 3) с целью выявления изменений, вызванных микробом и его токсинами в крови больного или реконвалесцента. Для исследования берут: а) материалы от больного: рвотные массы, промывные воды желудка, 10 мл крови из локтевой вены, несколько капель крови из пальца для исследования форменных элементов и реакции оседания эритроцитов, 200—500 г испражнений, 200—300 мл мочи для исследования на белок и гемоглобин (в клинической лаборатории); б) пищевые продукты, вызвавшие отравление: мясные, птичьи, рыбные, фруктовые и овощные консервы, мясные и рыбные супы и другие блюда, соусы, колбасы, сало, молоко и т. п.; в) трупный материал: 200—500 г содержимого тонкого кишечника, 100 мл перитонеальной жидкости (для исследования на наличие токсинов), кишечные и брыжеечные лимфатические узлы, кусочек печени, 10 мл крови из сердца.

Все материалы берут в стерильную, герметически закрывающуюся посуду и быстро доставляют в бактериологическую лабораторию. В отдельных случаях допустимо хранение материала в холодильнике не более суток. На каждой банке с материалом следует указать фамилию, имя и отчество пострадавшего, наименование посылаемого материала, дату взятия и цель исследования. В сопроводительном документе, приложенном к пробам, кратко описывают пищевое отравление с указанием подозреваемого пищевого продукта, инкубационного периода, даты заболевания, основных симптомов, данных анализа крови и мочи и исхода. Важно также упомянуть, были ли взяты пробы до начала лечения и если нет, то какие антибиотики и химиопрепараты применяли.

Обнаружение токсина. Бóльшую часть испражнений больного или содержимого тонкого кишечника трупа тщательно растирают в ступке с равным или двойным объемом физиологического раствора и, быстро профильтровав через обычный бумажный фильтр, подвергают центрифугированию при 5000 об/мин в течение 30 минут до получения прозрачной или слегка опалесцирующей жидкости. Перитонеальную жидкость освобождают от частиц путем центрифугирования. В случае отсутствия центрифуги все указанные материалы после предварительной фильтрации через марлю можно пропускать через фильтр Зейтца с бумажным фильтром. Эту операцию лучше проводить при низкой температуре (4°), чтобы замедлить процесс инактивации токсинов. Фильтрация обычно снижает силу токсинов в большей степени, чем центрифугирование.

Полученные прозрачные исследуемые жидкости в ходе анализа хранят при 4° в пробирках или флаконах, закрытых резиновыми пробками. Для определения токсинов вводят по 0,5 мл и 0,1 мл центрифугата внутривенно (или внутрибрюшинно) двум парам белых мышей весом 22—24 г и по 0,1 мл

внутрикожно белой морской свинке или кролику. В течение первых 3—4 часов ведут наблюдение за поведением подопытных животных. Если они заболевают и погибают с явлениями судорог в течение этого периода или на месте внутрикожных инъекций через 40—50 минут появляются признаки некротических изменений, то необходимо поставить реакцию нейтрализации с антитоксическими сыворотками Cl. perfringens.

Для этого в 7 пробирок разливают по 2,4 мл испытуемой жидкости, в пять из них добавляют антитоксические сыворотки Cl. perfringens типов A, B, C, D и E по 0,6 мл соответственно. Шестая пробирка, в которую добавляют 0,6 мл физиологического раствора, и седьмая пробирка, в которую добавляют 0,6 мл нормальной лошадиной сыворотки, не содержащей антител против альфа-токсина, служат контролем.

В 1 мл каждой специфической сыворотки должно содержаться не менее 100 АЕ. Смеси выдерживают при 20° в течение 40 минут и вводят раздельно из каждой пробирки внутривенно по 0,5 мл или внутрибрюшинно по 1 мл 2 белым мышам весом 22—24 г. При отсутствии мышей реакция может быть поставлена на морских свинках или кроликах. В этом случае по 0,2 мл смесей вводят внутрикожно на боковой поверхности животного. Предварительно реакцию нейтрализации учитывают в течение первых 5 часов. Окончательные выводы делают через 24 часа.

Если мыши, получившие смесь испытуемой жидкости с сывороткой данного типа, остаются живы, а остальные, в том числе контрольные, погибают или если при внутрикожном введении смеси испытуемой жидкости с сывороткой данного типа нет некроза, а в остальных случаях отмечается некроз, то считается, что обнаружен главный летальный токсин соответствующего типа.

Для обнаружения Cl. perfringens исследуемый материал засевают на одну из жидких питательных сред (Вейнберга, казеиново-грибную среду или мясной бульон с ватой и 0,5% глюкозы), на кровяной сахарный агар или желточный агар[1].

Пищевые продукты, вызвавшие отравление, испражнения и рвотные массы больного, содержимое тонкого кишечника, лимфатические узлы, кусок печени и другие материалы растирают в разных ступках с равным или двойным объемом физиологического раствора до получения гомогенной взвеси. Каждую взвесь делят на две части, одну из которых прогревают при 80° 15 минут (кровь больного или трупа засевают на среды без прогрева). Затем прогретый и непрогретый материал засевают по 1 мл на жидкую питательную среду в пробирках или по 6 мл на флаконы.

Прогретые взвеси засевают также штрихами платиновой петлей на чашки с кровяным агаром и на высокий столбик со средой Вильсона — Блэра и средой Вейона — Виньяля. Посевы (кроме чашек с агаром) инкубируют в термостате при 37° в течение 24 часов. Чашки с агаром инкубируют в анаэростатах в вакууме (—400 мм рт. ст.). При отсутствии анаэростатов засеянные чашки заливают расплавленным и охлажденным до 45—50° агаром слоем не менее 2 мм и помещают в обычный термостат.

Отдельные штаммы Cl. perfringens могут быстро (в течение 4—8 часов) прорастать на жидких и плотных средах с интенсивным образованием газа, почернением и разрывом среды Вильсона—Блэра, дискообразным разрывом высокого столбика агара Вейона — Виньяля. На чашках с кровяным агаром через 12—16 часов образуются зеленеющие на воздухе колонии, которые у большинства токсигенных штаммов бывают окружены одной или двумя зонами гемолиза, а на желточном агаре — зоной перламутрового помутнения.

[1] Описание методов диагностики и приготовления сред. Руководство по микробиологической диагностике инфекционных болезней. Под ред. К. И. Матвеева и М. И. Соколова. М., 1964.

Для определения термоустойчивых штаммов Cl. perfringens типов A и F взвеси из пищевых продуктов, испражнений больного и содержимого кишечного тракта вносят по 1 мл каждую в 4 пробирки с жидкой питательной средой, в которой содержится 0,5% глюкозы (Вейнберга, казеиново-грибной гидролизат или мясной бульон с кусочком ваты). Первую пробирку прогревают на водяной бане при 100° в течение часа, вторую — в течение 2 часов, третью — 3 часов, четвертую—4 часов. После этого пробирки охлаждают до 37° и инкубируют в термостате. Наблюдение за ростом в пробирках ведут в течение 3 суток. Термоустойчивость спор штамма выражают в часах. Например, если рост отмечен только в первой пробирке, термоустойчивость равна 1 часу, во второй — 2 часам и т. п.

Все посевы, в которых отмечен интенсивный рост с газообразованием, подвергают исследованию. Мазки из выросших культур окрашивают по Граму и микроскопируют. Те культуры, в которых найдены в большом количестве грамположительные палочки, похожие на Cl. perfringens, проверяют на токсичность. В тех случаях, когда культуры анаэроба в первичных посевах сильно загрязнены банальной микрофлорой, необходимо провести очистку штамма и получить его в виде изолированных колоний, а затем посеять на жидкую среду и проверить его токсигенность.

Очистку штамма проводят путем посева загрязненной культуры на одну из плотных сред (кровяной агар с глюкозой, желточный агар, среда Вильсона — Блэра, высокий столбик агара по Вейону — Виньялю).

Для определения принадлежности штамма к Cl. perfringens проверяют его активность по отношению к лакмусовому молоку, к углеводам и желатине (см. табл. 20).

Токсичность культуральной жидкости штамма испытывают до активации и после активации трипсином. Для этого к 2 мл центрифугата культуры добавляют равный объем 0,5% раствора трипсина, после чего смесь помещают на 30 минут в термостат при 37°.

Неактивированную трипсином культуральную жидкость испытывают в реакции нейтрализации так, как это было описано в разделе по прямому определению токсинов Cl. perfringens в материалах от больных и трупов.

Усиление токсичности культуральной жидкости после обработки трипсином (что отмечают по быстрой гибели мышей или по увеличению зоны некроза кожи морской свинки) свидетельствует о наличии эпсилон- или йота-прототоксинов, для идентификации которых достаточно использовать только две антитоксические сыворотки типов D и E. Типовую принадлежность штамма определяют на основании данных реакций нейтрализации токсинов антитоксическими сыворотками. При этом легко идентифицируют типы A, D и E. Для разделения штаммов, вырабатывающих β-токсин (типы B, C и F), необходимы дополнительные специальные методы исследования термоустойчивости спор и реакции агглютинации типов B и F.

Многие штаммы типа B легко дифференцировать от типов C и F по способности к продукции эпсилон-токсина. Штаммы типов B и C в отличие от типа F не обладают термоустойчивыми спорами и могут вырабатывать θ-гемолизин и протеолитические ферменты. Наконец, следует указать, что агглютинирующие сыворотки типа B агглютинируют и преципитируют большинство штаммов своего типа.

Бактериологическая диагностика заболеваний, вызываемых Cl. perfringens, может быть проведена с помощью реакции нейтрализации быстро, в течение 3—5 часов, если в испражнениях больных, в содержимом кишечника и перитонеальной жидкости трупов обнаруживают токсин достаточной силы (не менее 10 Dlm/мл для белой мыши). В тех случаях, когда токсин не обна-

руживается в указанных материалах, полный бактериологический анализ на Cl. perfringens занимает от 8 часов до 3 суток.

Чтобы сократить время и объем анализа, можно применить следующую ускоренную схему исследования:

1) засевать только прогретый при 80° в течение 15 минут материал на лакмусовое молоко с 0,5% глюкозы, что позволяет уже через несколько часов по изменению молока ориентировочно определять наличие Cl. perfringens;

2) проверять термоустойчивость спор Cl. perfringens в исследуемых материалах путем кипячения по 1 мл взвеси материала в 10 мл лакмусового молока с 0,5% глюкозы и последующей инкубации в термостате при 37°;

3) исследовать на токсичность до активации и после активации трипсином сыворотку молока, свернутого выросшей культурой Cl. perfringens;

4) ставить реакцию нейтрализации только с антитоксической сывороткой типа А, так как большинство штаммов Cl. perfringens, встречающихся в природе, относится к этому типу;

5) подвергать полному изучению только те штаммы, которые обладают термоустойчивыми спорами, и те штаммы, токсины которых не нейтрализуются сывороткой типа А.

Для определения степени загрязненности воды и различных жидких материалов спорами и вегетативными клетками Cl. perfringens готовят последовательные десятикратные разведения исследуемых жидкостей и засевают по 1 мл каждого разведения на 9 мл расплавленного и охлажденного до 50° агара Вильсона — Блэра.

Плотные вещества (почва, пищевые продукты и т. п.) растирают в ступке с равным или двойным объемом физиологического раствора, из суспензий готовят десятикратные разведения в физиологическом растворе и по 1 мл каждого разведения засевают на те же среды и в таком же порядке, как жидкие вещества. Посевы инкубируют в термостате в течение 24 часов при 37°. Приблизительное количество бактерий Cl. perfringens подсчитывают по последней пробирке, в которой содержится от 10 до 50 почерневших на среде Вильсона — Блэра колоний. Число колоний этой пробирки умножают на разведение и таким образом определяют общее количество Cl. perfringens в 1 мл или 1 г исследуемого материала.

Дополнительным методом диагностики септицемии, вызванной Cl. perfringens, служит анализ крови, сыворотки крови и мочи больного. Изучают форменные элементы крови и наличие свободного гемоглобина в свежей сыворотке и моче. Признаки сфероцитической гемолитической анемии у больного, а также присутствие гемоглобина в моче в случае положительного бактериологического анализа (обнаружение токсинов Cl. perfringens в испражнениях или возбудителя в крови) подтверждают правильность диагноза (Thomson и Nixon, 1959; Bennett и др., 1963; Bennett, 1964; Т. И. Сергеева и Е. П. Земляницкая, 1964, и др.). При изучении сыворотки больных или реконвалесцентов на наличие специфических антител через неделю или позднее после начала заболевания могут быть обнаружены антитоксины (Kohn и Warrack, 1955; Gleeson-White и Bullen, 1955; Bullen и Cushnie, 1963).

Отрицательные результаты бактериологического исследования материалов от больного и трупа должны всегда рассматриваться в связи с применявшейся антибиотико-химиотерапией. Если больного лечили большими дозами антибиотиков и химиопрепаратов, действующих на грамположительную микрофлору, а пробы были взяты после такого лечения, то в кишечном содержимом, крови и других материалах возбудитель заболевания обнаруживался не всегда.

Эпидемиология. В естественных условиях Cl. perfringens встречаются повсюду: в почве, пыли, испражнениях людей и животных, в воде рек, озер, в иле, на различных предметах и т. п.

По-видимому, эти микроорганизмы способны вегетировать в почвах, особенно в тех, которые богаты гумусовыми веществами. Количество Cl. perfringens A в 1 г почвы в среднем достигает несколько десятков тысяч (10 000—70 000). В кишечнике людей и животных они размножаются очень быстро, и в отдельных случаях количество клеток в 1 г испражнений составляет более 1 млн. Распространение отдельных типов Cl. perfringens в природе изучено недостаточно. Наиболее часто в почвах и испражнениях людей и животных встречается тип A. Другие типы (B, C, D и E) обнаруживаются в почвах районов с развитым животноводством, а также в испражнениях больных и здоровых животных. Место постоянного обитания типа F пока не установлено. Этот возбудитель был изолирован из мясных консервов, рыбных паштетов и органов людей, умерших от «некротического энтерита» в Германии (1946—1948) и в СССР (Б. Д. Быченко и Т. И. Булатова, 1959).

В настоящее время установлено, что наиболее частой причиной пищевых токсикоинфекций людей являются термоустойчивые штаммы Cl. perfringens типов A и F. Споры этих микроорганизмов, попадая из окружающей среды на сырье или готовые пищевые продукты, главным образом мясные или рыбные, быстро прорастают, бактерии размножаются и сильно обсеменяют продукт. В случае употребления в пищу такого продукта у людей может возникнуть острое пищевое отравление. (Г. И. Сидоренко и Ю. П. Пивоваров 1965).

В связи с тем что среди людей носительство терморезистентных штаммов Cl. perfringens значительно распространено, возможно обсеменение мясных продуктов при их приготовлении носителями. По данным Hobbs, Smith, Oakley (1953), носителями резистентных штаммов Cl. perfringens здоровые люди являются в 2,2%, больные диареей смешанного типа — в 2,1—7,7%, люди пожилого возраста, здоровые и с диареей, — в 5,2%. В случаях пищевых отравлений, вызванных Cl. perfringens, у пострадавших лиц в кишечнике находят терморезистентные штаммы в 89,9%. О носительстве терморезистентных штаммов Cl. perfringens A и F здоровыми людьми сообщают Horodniceanu и Sasarman (1961).

Животные заболевают энтеротоксемиями при выпасах на определенных пастбищах, где в почве встречаются сильно токсигенные Cl. perfringens типов B, C, D или E.

Вспышки пищевых токсикоинфекций у людей, вызванных Cl. perfringens, носят спорадический или эпидемический характер. Чаще они бывают связаны с мясной пищей, приготовленной в домашних условиях или на предприятиях общественного питания, а также с мясными, птичьими и рыбными консервами, салом домашнего посола, молоком и растительной пищей.

В настоящее время зарегистрировано уже около 5000 случаев токсикоинфекций у людей, связанных с Cl. perfringens, причем 360 из них имели летальный исход.

По данным Министерства здравоохранения Англии, Cl. perfringens A является довольно частой причиной токсикоинфекций людей, занимая третье место после салмонелл и стафилококков (Public Health Lab. Service, 1955, 1956, 1957, 1959, 1960).

Zeissler (1949) удалось изолировать из органов умерших людей палочку Cl. perfringens типа F, образующую споры на обычных мясных средах при нейтральной или слабо щелочной реакции (pH). Споры этого микроба выдерживали кипячение от 1 до 6 часов. Поразительным было сходство токсигенных свойств новой клостридии с Cl. perfringens типов B и C, которые выраба-

ают главный летальный β-токсин и вызывают у животных дизентерию и оррагическую энтеротоксемию с очень высоким процентом летальных одов, причем патологические изменения в органах павших животных почичем не отличались от таковых у людей, умерших от некротического энита. В связи с этим роль Cl. perfringens типов В и С при пищевых отравиях у людей требует тщательного изучения.

Позднее, в 1950 г., Cl. perfringens типа F была изолирована Marcuse, nig при исследовании случаев некротического энтерита в Берлине.

Два случая, связанных с поражением кишечника людей Cl. perfringens а D, были отмечены в Англии. Один из заболевших умер, а у другого ю расстройство кишечника (Kohn, Warrack, 1955; Gleeson-White, Bullen, 5). По сообщению Murrell, Roth (1963), а также Egerton, Walker (1964), Новой Гвинее ежегодно бывает 10—15 случаев некротического энтерита 10 000 населения, вызванного Cl. perfringens С.

При изучении биологических свойств Cl. perfringens типов А, В, С, D, F Б. Д. Быченко и Т. И. Булатовой (1959) среди отечественных штаммов неизвестной типовой принадлежностью был идентифицирован штамм Cl. rfringens типа F, который был изолирован в случае токсикоинфекции с ленным исходом. При бактериологическом исследовании остатков пищевых одуктов, вызвавших токсикоинфекции у людей, слабо токсигенные терустойчивые штаммы Cl. perfringens типа А были изолированы нами в 3 учаях из свиного сала домашнего посола (Б. Д. Быченко, 1961). В 2 слуях штаммы, выделенные В. А. Сергеевой из рыбных и птичьих консервов, ісланных Б. Д. Быченко (1961) для идентификации, были определены к слабо токсигенные термоустойчивые штаммы типа А. О том, что термотойчивые токсигенные штаммы этого типа могут представлять для человека льшую опасность, свидетельствует случай, описанный З. М. Шахмалиевой Б. Д. Быченко (1958).

У мальчика, умершего с клиникой пищевого отравления, были изолированы из крови содержимого тонкого кишечника термоустойчивые серологически идентичные штаммы Cl. rfringens типа А, вырабатывавшие лецитиназу. Свежие фильтраты культур этих штаммов в дозе 0,1 мл убивали мышей через несколько минут с явлениями геморрагического отека гких (внутривенное введение).

Профилактика. В данное время известно, что причиной токсикоинфекции, вызываемой Cl. perfringens, являются токсические штаммы этих бактерий, носителями их могут быть здоровые и больные люди, а также животные. Эти штаммы широко распространены в окружающей среде: почве, пыли, точных водах и т. п.

Мясо может загрязняться на бойне при неправильной разделке туш, при антисанитарном хранении его на складах и в магазинах. При изучении 713 проб, взятых от 405 туш на бойне, в 28% были обнаружены терморезистентные штаммы Cl. perfringens. Особенно сильно были обсеменены туши английской свинины. Мясо домашнего забоя было больше обсеменено, чем мясо животных, убитых на бойне (Sylvester, Green, 1961).

При вспышках пищевых токсикоинфекций нередко одни и те же терморезистентные штаммы Cl. perfringens были обнаружены у больных и персонала (поваров), приготавливающего пищу или ведающего доставкой и хранением мяса (Collee, 1954). Это доказывает, что работники учреждений общественного питания, являющиеся носителями токсигенных штаммов, могут обсеменять ими продукты. Из этого следует вывод, что для предупреждения вспышек токсикоинфекции, вызываемой Cl. perfringens, необходимо проводить лабораторное обследование сырья и готовых продуктов в сети общественного питания и торговли.

Многие вспышки пищевого отравления, вызванные Cl. perfringens, были связаны с употреблением не только мяса, мясных и рыбных продуктов, но также молока и растительной пищи. При этом терморезистентные бактерии Cl. perfringens обнаруживались в большом количестве как в подозрительном продукте, так и в испражнениях. О таких вспышках токсикоинфекции сообщили Stocks (1955), Dickie, Smith (1957), Yamagata, Iwafune, Shimamure (1959) и др. Заболевание такого рода можно предупредить, кипятя или хорошо прожаривая продукт непосредственно перед употреблением в пищу. Необходима пропаганда санитарных знаний о профилактике токсикоинфекции, вызываемой Cl. perfringens.

ЛИТЕРАТУРА

Быченко Б. Д. Изучение свойств Cl. perfringens типов A, B, C, D, E и F в связи с идентификацией этих микроорганизмов. Дисс. канд. М., 1961.
Быченко Б. Д. и Булатова Т. И. Ж. микробиол., 1959, № 1, стр. 85.
Гальперин Э. МЭ. М., 1963, т. 32, стр. 280.
Пивоваров Ю. П. Гиг. и сан., 1964, № 12, стр. 91.
Руководство по микробиологической диагностике инфекционных болезней. Под ред. К. И. Матвеева и М. И. Соколова. М., 1964.
Сергеева Т. И. и Земляницкая Е. П. Ж. микробиол., 1964, № 8, стр. 131.
Сидоренко Г. И. Гиг. и сан., 1965, № 5, стр. 26; № 9, стр. 38.
Сидоренко Г. И. и Пивоваров Ю. П. Вопр. питания; 1964, № 4, стр. 73.
Шахмалиева З. М. и Быченко Б. Д. Судебномед. экспертиза, 1958, т. 1, № 4, стр. 9.
Bennett J. M. Lancet, 1964, v. 1, № 7337, p. 834.
Bennett J. M. a. Healey P. J. New Engl. J. Med., 1963, v. 268, p. 1070.
Bittner J., Radu I., Sefer M. a. oth. Microbiol., Parazitol., Epidemiol., 1963, v. 8, p. 243.
Bittner J., Voinesco V. a. Antohi S. Arch. Roum. Path. Exp. Microbiol., 1961, v. 20, p. 63.
Bullen J. J. a. Cushnie G. H. J. Path. a. Bact., 1963, v. 86, N 2, p. 345.
Bullen J. J., Wilson A. B. a. Cordiner K. J. Path. a. Bact., 1961, v. 82, N 2, p. 383.
Collee J. G. J. Roy. Army Med. Corps, 1954, v. 100, p. 296.
Egerton J. R. a. Walker P. D. J. Path. a. Bact., 1964, v. 88, N 1, p. 275.
Ellner P. D. J. Bact., 1961, v. 82, p. 275.
Food poisoning associated with Cl. Welchii type 6. Health Bull., 1957, v. 15, N 4, p. 81.
Food poisoning in England and Wales. Moth. Bull. Min. Health, 1955, v. 14, p. 34; 1956, v. 15, p. 263; 1957, v. 16, p. 233; 1959, v. 18, p. 169; 1960, v. 19, p. 224.
Gleeson-White M. H. a. Bullen J. J. Lancet, 1955, v. 1, p. 384.
Goudie G. a. Duncan J. B. R. J. Path. a. Bact., 1956, v. 72, p. 381.
Hobbs B. C. a. oth. J. Hyg., 1953, v. 51, p. 75.
Horodniceanu T. et Săsarman A. Arch. Roum. Path. Exp. et Microbiol., 1961, v. 20, N 4, p. 709.
Kohn J. a. Warrack G. H. Lancet, 1955, v. 1, p. 385.
Lièvre J. A. Bull. et mem. Soc. Med. Hop. Paris, 1946, v. 62, p. 210.
Marcuse K. u. König I. Zbl. f. Bact. I. Abt. Orig., 1950, Bd. 156, N 2, S. 107.
Murrell T. G. a. Roth L. Med. J. Austral., 1963, v. 50(I), p. 61.
Stocks A. V. Med. Officer, 1955, v. 93, N 14, p. 191.
Sylvester P. K. a. Green J. Med. Officer, 1961, v. 105, N 20, p. 289.
Thomson A. E. a. Nixon R. J. Canad. med. Ass. J., 1959, v. 80, p. 450.
Zeissler J. a. Rassfeld-Sternberg J. Zbl. f. Bakt., 1949, Bd. 153, S. 307.

ГЛАВА XXXVI

АНАЭРОБНЫЕ СТАФИЛОКОККОВЫЕ ИНФЕКЦИИ

К. И. Матвеев

Анаэробные стафилококки вызывают гнойные заболевания различных органов. Эта группа патогенных бактерий содержит 11 видов. Она обозначена в определителе бактерий Берджи (Bergey's Manual of Determinative Bacteriology, 1957) как Peptococcus — расщепляющие кокки (от греческого глагола pepto — расщеплять).

Этиология. Клетки бактерий круглые, шарообразные, от 0,5 до 1,5 μ в диаметре, у Staph. glycinophilus бывают иногда клетки немного вытянутые, палочкообразные. У всех штаммов кокки располагаются по одному, парами, по три, неравномерными группами и иногда очень короткими цепочками (Staph. asaccharolyticus, Staph. constellatus, Staph. glycinophilus). Анаэробные стафилококки неподвижны, капсул и спор не образуют, по Граму красятся положительно.

Рост на средах, биохимическая активность. На пептонно-дрожжевом бульоне бактерии дают умеренный рост только в анаэробных условиях при температуре 37°, вызывая равномерное помутнение среды, а некоторые виды образуют осадок на дне пробирок (Staph. asaccharolyticus, Staph. saccharolyticus). В присутствии 0,5% глюкозы в среде лучше растут Staph. prevotii, Staph. grigoroffii, Staph. constellatus, Staph. saccharolyticus. В пептонно-дрожжевом бульоне с 0,3% глицина хорошо растет Staph. glycinophilus. При росте на жидких средах образуют газ Staph. asaccharolyticus, Staph. activus, Staph. aerogenes, Staph. prevotii. Желатину разжижают только Staph. activus, Staph. glycinophilus, Staph. variobilis. Сероводород и индол вырабатывают Staph. asaccharolyticus, Staph. aerogenes, Staph. activus, только сероводород — Staph. anaerobius. Некоторые виды анаэробных стафилококков разлагают сахара с образованием кислоты, другие сахаролитическими свойствами не обладают (табл. 23).

Оптимальная реакция среды pH 6,5—8,0.

При выращивании на кровяном агаре все виды анаэробных стафилококков гемолиза не вызывают. Staph. niger на кровяном агаре через 4—5 дней образует черные круглые колонии 0,5 мм в диаметре. На пептонно-дрожжевом агаре все анаэробные стафилококки вырастают в виде гладких, выпуклых, блестящих, серовато-белых, небольших колоний 0,5—2,5 мм в диаметре. В агаре столбиком вырастают нежные колонии в виде булавочной головки, прозрачные или желтоватые. Staph. niger в глубоком агаре в начале роста дает маленькие бесцветные колонии, которые в дальнейшем чернеют или

Биохимическая активность

№ п/п	Название вида стафилококка	Величина клеток бактерий	Отличительные свойства	Лакмусовое молоко	Желатина
1	Staphilococcus niger. Черный (Hall, 1930)	0,6 μ	Образование нерастворимого черного пигмента	—	—
2	Staphilococcus activus. Активный (Prévot, Taffanel, 1945)	0,75—1,0 μ	Газообразование, активное разложение сахаров, протеолитичен	Восстанавливает	+
3	Staphilococcus asaccharolyticus. Не расщепляющий сахара (Distaso, 1912)	1,0—1,2 μ	Большой размер клеток, неприятный газ	—	—
4	Staphilococcus aerogenes. Газообразующий (Schottmüller, 1912)	0,75—1,0 μ	Образует газ, медленно усваивает сахара	Восстанавливает	—
5	Staphilococcus prevotii. Прево (Foubert, Douglas, 1948)	0,6—1,5 μ	Восстанавливает нитраты, ферментирует глютамин	Восстанавливает	-
6	Staphilococcus grigoroffii. Григороффа (Grigoroff, 1905)	0,7 μ	Ферментирует лактозу, свертывает молоко	Свертывает, хороший рост	-
7	Staphilococcus constellatus (Prévot, 1924)	0,5—0,6 μ	Колонии в глубине агара, окружены маленькими колониями-сателлитами	—	—
8	Staphilococcus saccharolyticus. Расщепляющий сахара (Foubert, Douglas, 1948)	0,6—1,0 μ	Сахаролитичен, газа не образует	—	—
9	Staphilococcus glycinophilus. Любящий глицин (Cardon, Baker, 1946)	0,7—2,5 μ	Крупные клетки у кокков	Частично восстанавливает	+
10	Staphilococcus variabilis. Вариабильный (Foubert, Douglas, 1948)	0,5—1,5 μ	Ферментирует глицин до CO_2, NH_3	Частично восстанавливает	+
11	Staphilococcus anaerobius. Анаэробный (Hamm, 1912)	0,5—0,6 μ	Одинаковый размер клетки, ферментирует глицин	Восстанавливает	—

Условные обозначения: — не разлагает, не восстанавливает; к разлагает, лагают не все штаммы.

Таблица 23

анаэробных стафилококков

Глюкоза	Фруктоза	Галактоза	Сахароза	Мальтоза	Лактоза	Маннноза	Арабиноза	Глицерин	Маннит	Дульцит	Сорбит	Рафиноза	Индол	Сероводород
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
+ к	+ к	+ к	+ к	+ к	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+
± к	± к	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+
± к	± к	± к	—	± к	—	—	—	—	—	—	—	± к	—	—
+ к	+ к	—	—	+ к	+ к	—	—	—	—	—	+ к	—	—	—
+ к	—	—	—	—	—	—	+ к	+ к	—	—	—	—	—	—
+ к	+ к	—	—	—	—	+ к	—	+ к	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
± умеренно	± умеренно	± умеренно	± умеренно	± умеренно	± умеренно	—	—	—	± умеренно	± умеренно	—	—	—	+

образует кислоту; + разлагает желатину или вырабатывает индол, сероводород; ± раз-

становятся серыми. У Staph. constellatus каждая более крупная колония окружена многими мелкими колониями-сателлитами, которые видны в обычный или стереоскопический световой микроскоп МБС № 1 или 2.

Классификация анаэробных кокков и стафилококков. Определение вида этих бактерий представляет значительные трудности. В связи с этим были сделаны многие попытки разработать научно обоснованную классификацию анаэробных кокков: стафилококков, стрептококков и других кокков. Наиболее всеохватывающими были исследования Prévot (1925, 1933, 1948). Его схема классификации была принята без изменений Международным Комитетом по классификации бактерий (Bergey, 1948).

Prévot предложил все кокки разделить на 8 родов: Neisseria, Veillonella, Streptococcus, Staphilococcus, Diplococcus, Gaffkya, Sarcina и Micrococcus. Разделение на 32 вида и несколько подвидов, входящих в эти 8 родов, зависит от способности или неспособности этих бактерий вырабатывать газ, от морфологии колоний в глубоком агаре, реакции ферментации, а также от биохимических свойств: разжижения желатины, образования индола, поведения на лакмусовом молоке.

Используя предложенные Prévot методы определения видов различных кокков, Foubert и Douglas (1948) провели сравнительное исследование 52 штаммов анаэробных кокков; 36 из них были свежевыделенными с кожного покрова, влагалища, мочевого тракта и миндалин, а остальные были получены авторами из других лабораторий. Для определения вида были изучены биохимические реакции, образование газа на пептоне, образование H_2S, индола, протеолиз сыворотки, желатины, яичного белка, восстановление нитрата и нитрита, выработка коагулазы. В результате было установлено, что все штаммы кокков были строгими анаэробами; гемолизин и коагулазу не продуцировал ни один штамм, каталаза вырабатывалась всеми штаммами, колонии у большинства штаммов были сероватые или белые, бактерии окрашивались по Граму положительно; по морфологии это были типичные кокки одинакового размера. Среди изученных (Foubert и Douglas) анаэробных кокков были обнаружены штаммы Staph. niger, Staph. activus, Staph. aerogenes, Staph. grigoroffi, Staph. anaerobius, являющиеся типичными видами анаэробных стафилококков. Один штамм Staph. asaccharolyticus нельзя было отличить от Staph. aerogenes. Этими авторами были описаны 3 новых вида анаэробных стафилококков: Staph. prevotii, названный в честь французского ученого Prévot, Staph. saccharolyticus и Staph. variabilis. Эти данные показывают, что метод Prévot при определении вида анаэробных кокков дает хорошие результаты.

Однако, по мнению Hare, Wildy, Billett, Twort (1952), большое число видов анаэробных кокков мало себя оправдывает. Описание некоторых из них очень не совершенно, а критерии для определения видов весьма сомнительны. Для классификации 99 штаммов анаэробных кокков, выделенных из различных источников, эти авторы использовали феномен газообразования с определением качества газа, реакцию ферментации, разложение кислот—пировиноградной, молочной, яблочной, винной, разложение желатины, образование нитрита из нитрата, образование индола, образование фенолфталеина, фосфатазы и фенолфталеин-сульфатазы, образование фибринолизина, образование коагулазы, разложение углеводов: глюкозы, фруктозы, мальтозы, сахарозы и галактозы. На основании изучения этих свойств Hare с сотрудниками предложил свою систему классификации анаэробных кокков без применения микроскопии или используя ее немного. Из 99 изученных штаммов 92 штамма анаэробных кокков были разделены на 6 групп по газообразованию и реакции ферментации. В первую группу вошли

штаммы, ферментирующие глюкозу, левулезу или мальтозу в присутствии соединения серы как активатора с образованием газа, богатого CO_2. Во вторую, третью и пятую группы были отнесены штаммы кокков, ферментирующие различные органические кислоты с образованием газа, содержащего бо́льшую часть H_2; сера для активации им не требуется. В четвертую и шестую группы вошли кокки, не образующие газа, но шестая группа обладает заметной ферментативной активностью. В связи с тем, что Haге и его сотрудники не считались при определении вида с морфологией кокков, в результате их классификации вторая группа оказалась состоящей из стафилококков, *диплококков, тетракокков и микрококков, четвертая группа состояла из* стафилококков, диплококков и тетракокков, в шестую группу вошла часть стрептококков и стафилококков. Все это указывает на неудовлетворительность методов классификации кокков, предложенных этими авторами.

Thomas и Haге (1954) применили разработанные Haге и др. методы классификации штаммов анаэробных кокков, выделенных из носоглотки, горла, миндалин, с кожного покрова, из десен здоровых людей (всего 233 штамма), а также штаммов анаэробных кокков, выделенных из патологического материала: при пуэрперальной пирексии, инфекции дыхательных путей и других инфекциях. Они вынуждены были распределить выделенные штаммы уже на 9 групп. При увеличении количества штаммов анаэробных кокков авторам при их изучении потребовалось увеличить количество групп, к которым можно было бы их отнести. Это также указывает на неудовлетворительность классификации кокков, предложенной Haге и сотрудниками.

Распространение и вызываемые заболевания. Анаэробные стафилококки были выделены из мочи человека, обнаружены на коже, в пищеварительном тракте, в нормальных миндалинах человека, в женских половых органах. Следовательно, они являются обитателями различных полостей человеческого организма и в случае ослабления его естественных защитных приспособлений одни эти бактерии или совместно с другими микробами (B. coli, Proteus vulgaris и др.) вызывают различные тяжелые заболевания. Анаэробные стафилококки были выделены при сепсисе, заболеваниях кишечника, родильной горячке, заболевании миндалин, различных заболеваниях женских половых органов, гнойном и остром аппендиците, из абсцессов кожи, при циститах и тонзиллитах. При смертельном случае послеродовой септицемии Prévot, Taffanel (1945) выделили чистую культуру анаэробного стафилококка и определили его как новый вид Staph. activus. Langeron, Michaux, Liefooghe (1948) исследовали смертельную септицемию после аборта у молодой женщины и выделили анаэробного стафилококка.

Staph. aerogenes выделил Lemierre (1948) из крови женщины, у которой была послеродовая септицемия. После лечения пенициллином женщина выздоровела. Прогноз септицемии, вызванной Staph. aerogenes, благоприятный, если она вызвана одним этим анаэробом. Наоборот, выздоровление затрудняется или наступает смерть, если этот микроб вызывает септицемию в ассоциации с другими бактериями. Восемь штаммов анаэробных стафилококков были выделены одни или в ассоциации с другими бактериями при гнойном адените, абсцессах мозга, гнойном плеврите и мастите. Эти стафилококки были определены Prévot и Thouvenot (1954) как Staph. asaccharolyticus.

По сообщению Prévot (1955), за последние 15 лет было изучено 34 случая заболеваний, вызванных анаэробными стафилококками. Staph. anaerobius был выделен 14 раз при следующих инфекциях: гнойном плеврите, абсцессе легких, легочной гангрене, гнойном синусите, шейном целлюлите, гнойном воспалении миндалин, гнойном цистите, вагините. Staph. asaccharolyticus был выделен 8 раз: при хроническом воспалении миндалин, гнойном плеври-

те, абсцессе верхней челюсти, абсцессе мозга. Staph. aerogenes был выделен 9 раз: при миозите груди, септицемии с перитонитом, воспалении миндалин, инфекции зуба, гнойном плеврите, послеродовой септицемии, абсцессе мозга. Staph. activus был выделен 3 раза: при смертельной послеродовой септицемии, абсцессе мозга, гнойном плеврите. Staph. grigoroffii был выделен 3 раза: при воспалении миндалин, инфекции зуба, гнойном сальпингите. Staph. niger был выделен 7 раз: при диарее, абсцессе копчика, лейкорее, абсцессе легких; 3 штамма были выделены из нормального стула здоровых грудных детей. Staph. saccharolyticus был выделен 2 раза при абсцессах в брюшной полости. Staph. variabilis был выделен 2 раза при гнойной инфекции полости рта. Staph. prevotii был выделен 3 раза: при абсцессе легких, гнойном цистите. Prévot, Cadore, Thouvenot (1959) изучили 19 штаммов Staph. niger, выделенных из влагалища и кишечника здоровых людей. Они считают, что этот микроб может в определенных случаях попадать в кровь и вызывать септицемию. При различных заболеваниях (перитонит, нефрит, абсцесс легких) Staph. niger обнаруживается в ассоциации с другими анаэробами и аэробами.

Лечение. Методы лечения заболеваний, вызванных анаэробными стафилококками, очень мало изучены. В данное время применяются обычные средства, те же, что и при всех гнойных и септических заболеваниях. По сообщению Prévot (1955), многие антибиотики (пенициллин, стрептомицин и др.), широко применяемые в практике, очень эффективны в отношении анаэробных стафилококков.

Бактериологический диагноз. Для исследования используется различный материал, взятый у здорового или больного человека. У здоровых людей берут стерильными тампонами слизь из зева или ротовой полости, из носа, из влагалища, в ряде случаев для посева используют мочу и испражнения. От больных берут в большинстве случаев гной и другие выделения, экссудат, некротизированную ткань. Посев на среды должен производиться через несколько минут после взятия материала. Для выращивания используют пептонно-дрожжевой бульон под слоем вазелина и кровяной агар с 5—10% дефибринированной крови кролика, барана или лошади. Чистую культуру получают из отдельных колоний на кровяном агаре высоким столбиком в узких пробирках. Жидкие среды перед посевом кипятят 15 минут для удаления воздуха, после посева помещают в обычный термостат при 37°. Посев на твердых средах помещают в анаэробные условия в микро- или макроанаэростат. Определение вида производят по указанным в таблице свойствам.

ЛИТЕРАТУРА

Bergey D. Bergy's manual of determinative bacteriology. Baltimore, 1957.
Foubert E. L. a. Douglas H. C. J. Bact., 1948, v. 56, p. 25.
Hare R., Wildy P., Billett T., Twort D. J. Hyg., 1952, v. 50, p. 295.
Langeron J., Michaux P., et Liefooghe J. Bull. mém. Soc. Méd. hop. Paris, 1948, v. 64, p. 61
Lemierre A. Bull. méd., 1948, v. 62, N 30, p. 441.
Prévot A. R. Ann. Inst. Pasteur, 1925, v. 39, p. 417.
Prévot A. R. Manuel de classification et de determination des bacteries anaérobies. Paris, 1948.
Prévot A. R. Biologie des maladies dues aux anaérobies. Paris, 1955.
Prévot A. R. Traite de systématique bactérienne. T. 1—2. Paris, 1961.
Prévot A. R., de Cadore F. et Thouvenot H. Ann. Inst. Pasteur, 1959, v. 97, p. 860.
Prévot A. R. et Taffanel J. Ann. Inst. Pasteur., 1945, v. 71, p. 152.
Prévot A. R. et Thouvenot H. Ann. Inst. Pasteur, 1954, v. 86, p. 667.
Thomas C. G. A. a. Hare R. J. Clin. Path., 1954, v. 7, p. 300.

ГЛАВА XXXVII

АНАЭРОБНЫЕ СТРЕПТОКОККОВЫЕ ИНФЕКЦИИ

К. И. Матвеев

К этим заболеваниям относятся послеродовые инфекции, септические раны военного времени, хронические рецидивирующие гнойные заболевания различных органов, вызываемые анаэробными стрептококками, которые представляют большую группу патогенных бактерий, имеющих много общих свойств.

Этиология. Бактерии имеют круглую форму; размеры их различны — от 0,2—0,4 μ (Str. micros) до 1,5—1,8 μ в диаметре (Str. magnus). Располагаются парами, короткими цепочками, а некоторые виды — длинными цепочками (Str. intermedius). Неподвижны, спор не образуют. Устойчивость к нагреванию небольшая, большинство видов погибает при 60—80° в течение 15—30 минут. Красятся по Граму положительно. Все виды желатину не разжижают, кроме Str. evolutus. Растут на бульоне, давая сначала муть, а затем обильный осадок на дне пробирки. Оптимальная температура роста 36—38°, pH среды 6—8,5. Колонии в глубоком агаре чечевицеобразные, у Str. morbillorum колонии небольшие, точечные. На кровяном агаре колонии мелкие, по 2 мм в диаметре, полупрозрачные, сероватые; истинного гемолиза не дают. Str. foetidus, Str. putridus, Str. productus на кровяном агаре вызывают неистинный гемолиз в виде коричневатой полоски вокруг колонии; Str. morbillorum на кровяном агаре дает вокруг колоний зеленоватый ореол. Молоко медленно сбраживают только отдельные виды стрептококков. Сахаролитические свойства не очень активны, некоторые виды сбраживают несколько сахаров и спиртов с образованием кислоты. Сероводорода и индола не вырабатывают. Некоторые штаммы растут в 10 и 40% желчи, другие растут только в 10% желчи или в ее отсутствие (Stone, 1940).

A. Prévot (1925) впервые предложил по морфологическим и биохимическим свойствам разделить анаэробные стрептококки на три группы: первая группа — большие клетки, гнилостные, газогенные; вторая группа — мелкие клетки, не гнилостные, не газогенные, а пиогенные; третья группа — не газогенные, не гнилостные (табл. 24). Этой классификации он он придерживается и в данное время.

В связи с выделением новых видов анаэробных стрептококков (Str. asiaticus) Т. И. Медведевой (1948) была проведена работа по определению их видовой принадлежности и сделана попытка классификации анаэробных стрептококков. Современные работы показывают, что наличие жирных

Таблица 24

Биохимическая активность анаэробных стрептококков

№ п/п	Название вида анаэробных стрептококков	Величина бактерии в микронах	Газ на средах по Прево	Желатина	Молоко	Глюкоза	Фруктоза	Галактоза	Сахароза	Мальтоза	Лактоза	Арабиноза	Глицерин	Маннит	Дульцит	Крахмал	Ксилоза	Сероводород	Тригалоза	Сорбитол
1	Streptococcus anaerobius (Krönig, 1895; Natvig, 1905)	0,8	+	—	—	+ к	+ к	+ к	+ к	+ к	—	+	—	+	—	—	—	+	—	—
2	Streptococcus foetidus. Зловонный (Veillon, 1883)	0,8—1,0	+	—	—	+ к	+ к	+ к	+ к	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3	Streptococcus putridus. Вызывающий гноение (Schotmüller, 1910)	0,8	+	—	—	+ к	+ к	± к	± к	+ к	—	—	—	± к	—	—	—	+	—	—
4	Streptococcus productus. Удлиненный (Prévot, 1941)	0,7—1,2	+	—	Медленно окисляет через 8—10 дней	+ к, г	+ к, г	—	—	—	+ к, г	+ к, г	—	—	—	—	+ к, г	—	—	—
5	Streptococcus lanceolatus. Копьевидный, ланцетовидный (Prévot, 1933)	1,2—1,4	—	—	—	+ к	—	—	+ к	—	—	—	—	—	—	+ к	—	—	—	—
6	Streptococcus micros. Небольшой, мелкий (Prévot, 1933)	0,2—0,4	—	—	—	+ к	+ к	+ к	+ к	+ к	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7	Streptococcus parvulus. Небольшой (Weinberg, 1937)	0,3—0,4	—	—	Сбраживает через 24 часа	+ к		—	—		+ к	—	—	—	—	—	—	—	—	—
8	Streptococcus intermedius. Промежуточный (Prévot, 1925)	0,5—0,7	—	—	Окисление через 24 часа	+ к	+ к	+ к	—	+ к	+ к	—	—	—	—	—	—	—	—	—
9	Streptococcus evolutus (Prévot, 1924)	0,7—1,0	—	+ Разжижает	Сбраживает через 24 часа	+ к	+ к	+ к	+ к	+ к	+ к	+ —	—	—	—	—	—	—	—	—
10	Streptococcus magnus. Большой, крупный (Prévot, 1934)	1,5—1,8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
11	Streptococcus paleopneumoniae. Старая пневмония (Prévot, 1930)	0,7—1,0	—	—	Частичная коагуляция	+ к	—	—	—	—	+ к	—	—	—	—	—	—	—	—	—
12	Streptococcus plagarumbelli. Обитатель военных ран (Prévot, 1933)	0,6—1,0	—	—	Сильное сбраживание через 2—3 дня	+ к	—	—	+ к	+ к	+ к	—	—	—	—	—	—	—	—	—
13	Streptococcus morbillorum	0,6—0,8	—	—	—	+ к	—	—	+ к	+ к	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Условные обозначения: + разлагает; — не разлагает; +к разлагает с образованием кислоты; +к,г разлагает с образованием кислоты и газа.

кислот и соединений серы в среде оказывает влияние на морфологию или биохимические свойства стрептококков. Следовательно, классификацию этих микробов необходимо производить только на стандартных средах. Пользуясь такими средами, Hare, Wildy, Billett, Twort (1952) разделили большое число анаэробных кокков (в том числе и анаэробных стрептококков) на 9 групп. Возможно, в будущем некоторые из анаэробных стрептококков, рассматриваемые как отдельные виды, в действительности окажутся идентичными друг другу.

Анаэробные стрептококки можно выращивать на различных жидких и твердых питательных средах, применяемых в бактериологических лабораториях. Для этого можно использовать бульон Мартена с 0,2—0,5% глюкозы и без глюкозы, печеночный бульон, сывороточный бульон с нативной сывороткой кролика или лошади, бульон из различных пептонов с глюкозой. Из твердых сред наиболее подходят сахарный агар, кровяной агар с дефибринированной кровью кролика или барана, печеночный агар, полужидкий агар.

Некоторые штаммы анаэробных стрептококков при выделении из организма плохо растут на средах, в связи с этим Н. П. Ченгери и Т. И. Медведева (1948) предложили применять бактериальные фильтраты, содержащие ростовые факторы для стрептококков. Хорошие результаты были получены при выращивании анаэробных стрептококков на печеночном бульоне с фильтратом культуры сарцины.

Mergenhagen и Scherp (1957) сообщают, что при выращивании Str. putridus на химической среде с добавлением тиогликолата и агара необходимы были ростовые факторы, содержащиеся в триптическом гидролизате казеина; Str. foetidus требует 16 аминокислот, 3 или 4 витамина; особенно нужны для роста гуанин, урацин, глютаминовая и аспарагиновая кислоты, рибофлавин и биотин. Три штамма анаэробных стрептококков, выделенных из полости рта, требовали для роста 11 аминокислот, пурин и пиридин.

Патогенность для животных. Для животных эти стрептококки большей частью непатогенны; лишь отдельные штаммы Str. putridus и Str. intermedius иногда патогенны для морских свинок и мышей. Mergenhagen с сотрудниками (1958) вызывали экспериментальную инфекцию Str. foetidus, Str. putridus и Str. intermedius у животных. При введении кролику в кожу 100 000 000 бактерий возникала местная инфекция. Субокципитальная инъекция 10 000 бактерий вместе с тиогликолатом, цистеином, глютатионом или в ассоциации со Staph. aureus также вызывала инфекцию у кроликов. Фильтраты стафилококков вместе с анаэробными стрептококками вызывали сильный некроз тканей. Гиалуронидаза стафилококков является одним из факторов синергического действия на организм при экспериментальной инфекции, вызванной анаэробными стрептококками.

Иммунология. Антигенные свойства анаэробных стрептококков очень мало изучены. Stone (1940) изучал антигенные свойства 26 штаммов. Все эти бактерии, убитые нагреванием, обладали антигенными свойствами для кроликов. Полученные преципитины не были абсолютно специфичными, наблюдались перекрестные реакции, что указывало на существование у отдельных видов общих антигенов.

Каждый вид анаэробного стрептококка обладает двумя или несколькими антигенами. Кроме этого, у некоторых видов анаэрбных стрептококков были обнаружены антигены А, В и С гемолитических стрептококков.

Для дифференциации этих бактерий Т. И. Медведева (1946) применяла реакции агглютинации, преципитации и связывания комплемента. Было использовано 7 кроличьих сывороток с титром от 1:500 до 1:5000. Реакции

агглютинации и преципитации оказались непригодными для идентификации анаэробных стрептококков: первая появлялась спонтанно, а вторая — вследствие возникновения очень слабых колец, едва заметных при наслаивании сыворотки на антиген. Кроме этого, при изучении 27 различных видов анаэробных стрептококков наблюдалась групповая реакция агглютинации и преципитации.

Применение реакции связывания комплемента для определения видов анаэробных стрептококков требует дальнейшего изучения. Наиболее чувствительным антигеном при постановке этой реакции оказался спиртовый экстракт из стрептококков и живая культура. По данным Т. И. Медведевой, все кроличьи сыворотки давали положительную реакцию связывания комплемента с антигенами из гомологичных штаммов.

Meloni и Molina (1959) исследовали 7 видов анаэробных стрептококков на присутствие специфических полисахаридов типов A, B, C, D, E, F, G, H, K, L, M и N, которые содержатся у аэробных стрептококков. Оказалось, что Str. anaerobius, Str. micros, Str. putridus содержали 12 полисахаридов, Str. lanceolatus содержал 9 полисахаридов. Отсутствовали полисахариды типа A, H, L и G, содержащиеся у аэробных стрептококков. Str. foetidus, Str. productus, Str. parvulus не содержали полисахаридов, имеющихся у аэробных стрептококков.

Бактериофаг. Для получения фага из анаэробных стрептококков Т. И. Медведева (1948) прежде всего адаптировала эти бактерии к питательным средам, особенно те штаммы, которые плохо росли. В среды добавляли фильтраты сарцины, дефибринированную кровь. Оптимальные сроки размножения бактерий в питательных средах были в пределах 18—48 часов. Полученные фильтраты были испытаны на наличие фага, в случае его отсутствия фильтраты продолжали пассировать на культурах до 10 раз. Для обнаружения фага в фильтратах молодые 6-, 8-, 12-, 24-часовые культуры засевали в пробирки на среды, в одну из пробирок добавляли фильтрат, разведенный физиологическим раствором в отношении 1:10, в количестве 0,1—0,2 мл. Вторая пробирка была контролем. После 6—18 часов учитывали результат. Можно также получать «стерильные пятна» на кровяном агаре. Посев бактерий производили тщательным втиранием их в поверхность среды, после чего выращивали культуру бактерий 2—3 часа при 37° в анаэробных условиях, затем на поверхность посева наносили каплю фильтрата, где предполагалось присутствие бактериофага; эта капля распределялась по чашке узкой полоской. Результаты учитывали через 6—9 часов. Лизис бактерий наблюдался и в более поздние сроки, через 22—24 часа после посева. Применив эти методы, Т. И. Медведева (1948) получала фаг у Str. putridus, Str. anaerobius; у других видов анаэробных стрептококков получить фаг не удалось.

Распространение и вызываемые заболевания. Патогенные свойства анаэробных стрептококков изучены недостаточно. Эти микроорганизмы обнаруживаются у здоровых индивидуумов в различных полостях тела. Наиболее часто они выделялись из дыхательных путей, изо рта, кишечника, влагалища и носоглотки.

В чистой культуре они высевались у людей при септических ранах во время войны, при гангрене легкого, аппендицитах, при родовом сепсисе и других заболеваниях. При различных заболеваниях у человека анаэробные стрептококки обнаруживались в ассоциации с другими бактериями. Наиболее часто они обнаруживались в ранах с аэробными стрептококками и стафилококками, кишечной палочкой, синегнойной палочкой, вульгарным протеем и с анаэробами: Cl. perfringens, Cl. sporogenes и др.

По данным Gerard (1919), из 49 ран, зараженных аэробным стрептококком, из 10 был выделен облигатный анаэробный стрептококк, который оказался в значительной степени резистентным к антисептикам. Colebrook (1930) отмечает, что при послеродовой лихорадке обнаруживают гемолитический стрептококк и обычно считают, что заболевание вызвано этим микробом, так как он выделяется в 55—65% случаев лихорадки. Однако необходимо помнить, что анаэробный стрептококк может играть большую роль при послеродовых инфекциях. В 17 описанных автором случаях общей инфекции, вызванной анаэробными стрептококками, летальность достигала 39%. По мнению Brown (1930), анаэробный стрептококк в послеродовых инфекциях играет главную роль. Заболевания вызываются эндогенным путем.

Lopez (1945) изучал нормальную флору вагины, он обнаружил, что 10% высеваемой микрофлоры составляли анаэробные стрептококки. Все это указывает, что послеродовые и послеабортальные инфекции, вызываемые анаэробными стрептококками, имеют эндогенное происхождение.

Из гнойных плевритов, гнилостной эмпиемы, абсцесса легких Fisher и Abernethy (1934) выделяли большое количество штаммов анаэробных стрептококков вместе с другими гнойными бактериями. Некоторые из анаэробных стрептококков вызывали у кроликов гнойный плеврит. Henthorne и McDonald (1936) наблюдали 12 смертных случаев гангренозного нагноения, вызванного анаэробными стрептококками; эти возбудители один раз были выделены в чистой культуре, а в других случаях — вместе с аэробными бактериями. При бактериологическом исследовании 30 вяло текущих абсцессов в легких Т. И. Медведева (1940) установила присутствие анаэробных стрептококков в 11 случаях.

Из инфицированных ран во время второй мировой войны (1939—1945) было выделено большое количество штаммов анаэробных стрептококков. Эти бактерии могут вызывать миозиты, очень похожие по клинике на миозиты, вызываемые клостридиями (Hayward и Pilcher, 1945).

Т. И. Медведева (1948) сообщает, что Str. anaerobius вызывает вяло текущие хронические, рецидивирующие гнойные заболевания. При наличии этого микроба в челюстных ранах заживление их носило затяжной характер. Str. micros и Str. putridus вызывают бурное течение инфекции, особенно первый, который дает тяжелые заболевания. При остеомиелитах с тяжелым течением и частым летальным исходом обнаруживается, как правило, Str. micros.

При исследовании 48 больных хроническими верхушечными периодонтитами анаэробные бактерии были выделены М. Д. Петренко и Я. Л. Фридман (1955) у 19 больных, из них у 2 больных — Cl. perfringens, а у 17 больных — анаэробные стрептококки.

Тщательное изучение анаэробных стрептококков было сделано A. R. Prévot (1924, 1925, 1941, 1946), который разработал их классификацию, дающую возможность определять вид этих бактерий. Prévot сообщает (1955), что за 15 лет в его лаборатории было выделено 42 штамма анаэробных стрептококков: Str. anaerobius (6 штаммов) — в случае гнойной варикозной (узловатой) язвы, в 3 случаях — гнойного плеврита, а также при миозите грудных мышц и при послеродовой септицемии; Str. putridus (6 штаммов) — при пиурии, вульвовагините, флегмоне горла, послеродовой септицемии, кожной гангрене; Str. foetidus (5 штаммов) — из абсцесса легких, абсцесса мочевого пузыря, при гнойном перитоните, послеродовой септицемии, при гнойном адените; Str. productus (4 штамма)— при легочной гангрене, остеофлегмоне, септицемии, абсцессе мозга; Str.

lanceolatus (4 штамма) — при инфекции зуба, гнойном рините; Str. micros (8 штаммов) — в 3 случаях гнойного плеврита, из гноя при сальпингите, при абсцессе зуба, абсцессе мозга; Str. parvulus (3 штамма) — при гнойном синусите, абсцессе миндалин; Str. intermedius (2 штамма) — при гнойном плеврите, бактериемии, последовавшей за удалением зуба; Str. evolutus (4 штамма) — при гнойном паротите, гнойном плеврите.

Анаэробные стрептококки наиболее часто вызывают различные гнойные заболевания полости рта, дыхательных путей и послеродовую септицемию, иногда миозиты гангренозного характера, гангренозный аппендицит. Очень часто при военных ранах они являются причиной сепсиса, некоторые авторы считают, что это бич войны.

Лечение. Для лечения гангренозных, гнойных и септических заболеваний, вызванных анаэробными стрептококками, применяют те же методы, что и для лечения этих заболеваний, вызванных аэробами или ассоциацией анаэробов с аэробами. Из специфических средств широко применяют химиотерапевтические вещества и антибиотики. Вопрос о том, насколько эффективно действие этих веществ в отношении анаэробных стрептококков, изучен недостаточно. Spaulding и Bondi (1940) изучили чувствительность двух штаммов анаэробных стрептококков к сульфаниламиду: один оказался чувствительным, а другой — резистентным. Во время второй мировой войны Hayward и Pilcher (1945) для лечения миозитов, вызванных анаэробными стрептококками, с успехом применяли пенициллин.

Hare, Wildy, Billett и Twort (1952) изучали чувствительность 6 групп анаэробных кокков к антибиотикам и сульфаниламидам, среди этих кокков было большое количество различных видов анаэробных стрептококков, все они оказались чувствительными к хлормицетину, ауреомицину, террамицину, пенициллину, стрептомицину и сульфаниламидам. Были лишь расхождения в чувствительности отдельных групп кокков к антибиотикам и сульфаниламидам. Brocard с сотрудниками (1954) сообщает, что пенициллином удалось вылечить больного с абсцессом, вызванным Str. foetidus. По данным Mattman и Senos (1957), Str. micros был чувствителен к пенициллину, хлортетрациклину, окситетрациклину и другим антибиотикам.

Бактериологический диагноз. Для посева на среды используют различный материал, взятый от больного: гной из пораженной полости, взятый шприцем, тампоном и другими методами, кусочки пораженной ткани, при сепсисе — кровь, взятую стерильно из локтевой вены, выделения из гениталий при послеродовом или постабортальном сепсисе. Материал от больного берут с соблюдением стерильных условий в стерильную посуду. Посев на среды производят сейчас же или не более чем через 1—2 часа после взятия материала от больного. Для выращивания используют бульон Мартена с 0,2—0,5% глюкозы с кровью кролика, барана или с нормальной лошадиной сывороткой. Можно также использовать другие жидкие среды: печеночный бульон Тарроцци с глюкозой, казеиновые жидкие среды из триптического гидролизата с глюкозой. Жидкие среды перед посевом необходимо регенерировать кипячением 15—20 минут и обязательно покрывать слоем жидкого вазелина толщиной 0,3—0,5 см. При выращивании во флаконах и больших пробирках, содержащих высокий столб жидкости, посевы можно содержать в обычном термостате.

Одновременно должен производиться посев материала, взятого от больного, на кровяной агар с 5—10% дефибринированной кроличьей или бараньей крови в чашках Петри. Для выращивания на плотных средах необходимо создавать строго анаэробные условия, помещая посевы на чашках в микро- или макроанаэростаты. Выделение чистой культуры производится

посевов на чашках Петри или же из жидких сред; бактерии пересева-
ся на агар высоким столбиком в пробирках для получения отдельных
лоний.

Определение вида анаэробного стрептококка производится по морфо-
гии, окраске и биохимическим свойствам (см. табл. 24).

ЛИТЕРАТУРА

едведева Т. И. Ж. микробиол., 1940, № 4, стр. 85.
едведева Т. И. Ж. микробиол., 1946, № 7, стр. 86.
едведева Т. И. Ж. микробиол., 1948, № 9, стр. 49; стр. 53; стр. 55.
тренко М. Д. и Фридман Я. Л. Сборник трудов Харьковского научно-исслед. ин-та вакцин и сывороток. Харьков, 1955, т. 21, стр. 171.
нгери Н. П. и Медведева Т. И. Ж. микробиол., 1948, № 9, стр. 58.
ocard H., Rouvier M. a. Leblanc J. Bull. et mém. Soc. med. Hop. Paris, 1954, v. 70, p. 230.
own T. K. Am. J. Obst. a. Gynec., 1930, v. 20, p. 300.
lebrook L. Brit. Med. J., 1930, v. 2, p. 134.
sher A. M., Abernethy T. J. Arch. Int. Med., 1934, v. 54, p. 552.
rard P. a. Romant. Compt. Rend. Soc. Biol., 1919, v. 82, p. 136.
are R., Wildy P., Billett F. S. a. Twort D. N. J. Hyg., 1952, v. 50, p. 295.
ayward N. J. a. Pilcher R. Lancet, 1945, v. 2, p. 560.
enthorne J. G. a. McDonald J. R. Am. J. Path., 1936, v. 12, p. 736.
attman L. H. a. Senos G. J. Bact., 1957, v. 74, p. 830.
ergenhagen S. E. a. Scherp H. J. Bact., 1957, v. 74, p. 749.
ergenhagen S. E., Thonard J. C. a. Scherp H. W. J. Infect. Dis., 1958, v. 103, p. 33.
révot A. R. Compt. Rend. Soc. Biol., 1924, v. 91, p. 993.
révot A. R. *Les streptocoques anaérobies*. Paris, 1924.
révot A. R. Ann. Inst. Past., 1925, v. 39, p. 417.
révot A. R. Compt. Rend. Soc. Biol., 1941, v. 135, p. 105.
révot A. R. Biologie des maladies dues aux anaérobies. Paris, 1955.
paulding E. H. et Bondi A. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 1940, v. 44, p. 321.
lone M. L. J. Bact. 1940, v. 39, p. 559.

ГЛАВА XXXVIII

НЕКРОБАЦИЛЛЕЗ

К. И. Матвеев

Некробациллез — это некротическое инфекционное поражение кожи или слизистой. При генерализованной форме происходит образование некротических участков во внутренних органах: в печени, легких, матке, почках и других органах. Заболевание встречается у всех видов сельскохозяйственных животных, от которых заражаются люди, ухаживающие за больными животными, а также при разделке мясных туш и обработке мяса.

Этиология. Некробациллез вызывается Sphaerophorus necrophorus, от греческих слов necros — мертвый, phorus — образующий (Bergey, 1957). Синонимы: Bact. necrophorum; Bacillus der Kälberdi phthirie (Loffler, 1884), который открыл этого микроба впервые; Bacillus necrophorus (Flügge, 1886); Bacteroides funduliformis (Bergey, 1930); Bacille de Schmorl (Weinberg, Nativelle, Prévot, 1937); Fusiformis necrophorus (Topley, Wilson, 1955).

В патологическом материале Sphaerophorus necrophorus имеет вид палочки 0,5—1,5×1,5—3 μ, бактерия очень полиморфна, особенно в культурах на средах, где могут образовываться длинные нити до 80—100 μ и ветвящиеся формы. В старых культурах преобладают короткие палочки, которые на средах бывают значительно толще, чем в патологическом материале. Бактерия является строгим анаэробом, неподвижна, капсулу и споры не образует, по Граму красится отрицательно. Разведенным фуксином и щелочной метиленовой синькой красится неравномерно. Слабо окрашенные участки бывают значительно толще, чем хорошо окрашенные, и располагаются на одинаковом расстоянии по длинной нити микроба, создавая ложное впечатление присутствия спор (Я. Е. Коляков, 1952).

Микроб хорошо растет при 34—37° на жидких мясных питательных средах, печеночном и мозговом бульоне с 1% глюкозы под слоем вазелина. Рост сопровождается помутнением среды, образованием газа и запаха, напоминающего запах сыра. Оптимальная реакция среды pH 7,5—7,8. На печеночном бульоне рост начинается через 24—48 часов в виде облачка, которое увеличивается в течение 2—4 суток, к 8—10-м суткам происходит выпадение осадка и просветление среды. Для хранения штаммов хорошо использовать полужидкую печеночно-мозговую среду с настоем сердца и с 0,15% агара. Добавление к средам нативной бычьей сыворотки или

человеческой асцитической жидкости значительно улучшает рост Sph. necrophorus. На среде из 20—40% асцитической жидкости наблюдался максимальный рост (Lahelle, 1947).

В анаэробных условиях в микроанаэростате при давлении 4—6 мм рт. ст. на сывороточном агаре микроб образует маленькие, круглые колонии с ровными или неровными краями, непрозрачные, грязновато-белые с желтоватым центром. На кровяном глюкозном агаре с 10—15% человеческой или кроличьей крови микроб растет хорошо и вызывает гемолиз, он слабо гемолизирует эритроциты осла. На чашках с влажным кровяным 1% агаром микроб растет обильнее и быстрее (через 16—20 часов), чем на сухом кровяном 2% агаре, где рост наблюдается только через 2 суток. Sph. necrophorus через неделю вызывает коагуляцию лакмусового молока при нейтральной реакции. Желатину и свернутую сыворотку не разжижает. Вырабатывает индол и сероводород. Аммиак не вырабатывает. Разлагает с образованием кислоты и газа глюкозу, фруктозу и мальтозу. Не разлагает лактозу, сахарозу, маннит и глицерин. Не восстанавливает нитраты в нитриты.

Некробактерии вырабатывают гемотоксин. Это свойство значительно варьирует от штамма к штамму. Некоторые штаммы вырабатывают сильный гемотоксин, другие же — едва обнаруживаемые следы токсина. Хорошее образование токсина происходит на средах из свежего мяса с добавлением пептона, 0,5% глюкозы, фосфата натрия и небольшого количества крови. Сильное накопление гемотоксина происходит между первой и второй неделей, а у некоторых штаммов гемотоксин накопляется значительно раньше (Lahelle, 1947). Гемотоксин сохраняется в аэробных условиях при 4° в течение 2 месяцев, при нагревании до 56° он полностью разрушается, во время фильтрования большая часть его адсорбируется на фильтре. Гемотоксин некробактерий лизирует эритроциты барана, крупного рогатого скота, лошади, свиньи, морской свинки в течение 3 часов, а эритроциты кролика и голубя — в течение 3—18 часов (Я. Р. Коваленко, 1954). Поиски некротоксина у возбудителя некробациллеза не увенчались успехом. По мнению многих авторов, некротизирующий ткани фактор связан с бактериальной клеткой.

В связи с отсутствием спор возбудитель некробациллеза является нестойким микробом: при 65° тепла он погибает через 15 минут, кипячение убивает его моментально, при высушивании на воздухе погибает через 24—48 часов. Все дезинфицирующие вещества убивают его в течение 10—20 минут (Я. Р. Коваленко, 1943).

Несмотря на чувствительность микроба к высокой температуре и высыханию, он может длительно сохраняться во внешней среде: в фекалиях животных до 50 суток, в моче до 15 суток, на поверхности почвы, покрытой травой, до 10 суток, в почве на глубине до 15 см—30 суток. Предполагают, что в слежавшемся навозе, где достаточно тепла и имеются анаэробные условия, возбудитель некробациллеза может не только сохраняться, а, возможно, и размножаться (Я. Е. Коляков, 1952).

Иммунология. При внутривенной иммунизации животных (кролики) убитыми или живыми некробактериями у них вырабатываются агглютинины и комплементсвязывающие антитела. По данным Lahelle (1947), реакции агглютинации и связывания комплемента пригодны для изучения антигенных свойств Sph. necrophorus. В связи с тем что некоторые штаммы этих бактерий в физиологическом растворе и в 0,2% растворе поваренной соли дают спонтанную агглютинацию, при постановке этой реакции необходимо бактерии суспендировать в бульоне.

Опыты с адсорбцией антител показали, что у Sph. necrophorus имеются штаммы, идентичные в антигенном отношении, но есть также серологические типы, отличающиеся по антигенным свойствам. Было установлено наличие общих антигенов у возбудителя некробациллеза и фузобактерий; возможно, что это две серологические группы одного вида.

С целью серологической дифференциации 39 штаммов некробациллеза, выделенных от различных животных, Я. Р. Коваленко (1954) приготовил агглютинирующие сыворотки. Оказалось, что некоторые штаммы не агглютинировались своими сыворотками, в то время как с гетерологичными сыворотками они давали агглютинацию в значительных разведениях. Опыты с адсорбцией агглютининов показали наличие у бактерий большого количества антигенных групп, не связанных происхождением от разных животных.

В связи с широким распространением Sph. necrophorus в отдельных местностях имеется значительное количество животных, являющихся носителями этого микроба. Я. Р. Коваленко (1954) сообщает, что некоторые сыворотки здоровых животных давали положительную реакцию агглютинации с некробациллезным антигеном почти в тех же разведениях, что и сыворотки больных животных. Это указывает на непригодность реакции агглютинации для диагностики некробациллеза. Реакция связывания комплемента у больных некробациллезом животных оказалась отрицательной.

В противоположность этому И. В. Захаров (1947) утверждает, что при диагностике некробациллеза у лошадей РСК является положительной и специфичной, что эта реакция с экстрактом из 3-недельных бактерий Sph. necrophorus вполне пригодна для диагностики некробациллеза. Н. А. Прудентов (1950) подтверждает специфичность РСК при диагностике некробациллеза у овец. Dack (1938) и другие авторы утверждают, что им удалось получить реакцию связывания комплемента с сыворотками больных людей и выделенными от них бактериями некробациллеза. Сравнительное изучение штаммов анаэробных бактерий, похожих на возбудителя некробациллеза, выделенных от человека при язвенном колите и Sph. necrophorus от рогатого скота с помощью перекрестной агглютинации и адсорбции агглютининов показало, что они разделены на серологические группы. Происхождение этих штаммов не имеет отношения к серологическим группам, однако у них имеются общие антигены (Dack, Kirsner и др., 1939; Walker, Dack, 1939).

О возможности получения иммунитета к некробациллезу у животных после применения различных вакцин имеются противоречивые работы как советских, так и зарубежных авторов. Одни авторы утверждают, что им удалось иммунизировать животных против некробациллеза (Harnach, 1927; А. Ревнивых, 1940), другие (Ф. И. Каган, Я. Р. Коваленко, 1937), наоборот, отрицают возможность получения иммунитета к этой инфекции.

Патогенез и патологическая анатомия. Возбудитель некробациллеза чаще проникает в организм человека через поврежденную кожу, слизистую рта и кишечника. Далее у человека развивается местный процесс с образованием некротического очага в виде раны или же возникает генерализованная форма заболевания.

Я. Р. Коваленко (1954) указывает, что для развития некробациллеза у животных необходимо не только заражение организма животного, но и значительное ослабление его естественных защитных факторов. Этому способствует недостаточное или неправильное кормление, недостаток витаминов, истощение и ожирение, переутомление, охлаждение, катаральное состояние слизистой желудочно-кишечного тракта и др. Механическое

повреждение кожи и слизистой у животных, как и у людей, является весьма благоприятным условием для заражения. Распространение этого микроба по организму из очага поражения большей частью происходит гематогенным путем, в особенности когда наблюдается поражение стенок кровеносных сосудов. Подтверждением этого являются случаи выделения возбудителя некробациллеза из селезенки и мышц животных при отсутствии в этих органах очагов поражения. Это наблюдается в случае быстрой гибели животного. При проникновении в кровь этих бактерий и продолжительной жизни животного во внутренних органах происходит образование некротизированных очагов. Это подтверждено экспериментально на разных животных.

При повреждении кожи на руках, ногах и в других местах у людей и контакте их с больными животными первичные явления некробациллеза у людей развивались на поврежденной коже.

При вскрытии трупов людей, погибших от некробациллеза, обнаруживаются абсцессы в органах, гнойные плевриты, гнойные артриты.

Патологоанатомические изменения в месте проникновения Sph. necrophorus в ткани наружного покрова характеризуются выраженными сосудистыми и пролиферативными изменениями соединительнотканных элементов. Наблюдается гиперемия, появляется экссудат, происходит отек ткани. В дальнейшем процесс переходит в флегмонозное воспаление с некрозом тканей. По мере развития процесса воспалительные явления постепенно уменьшаются, кожа в месте отека покрывается язвами, при этом выделяется значительное количество гнойно-некротического экссудата. Если процесс ограниченный, омертвевшие ткани подсыхают, в центре некротического очага образуется отверстие, из которого выделяется гной. Омертвевшая кожа отделяется, фибринозные массы рассасываются, язвы уменьшаются, постепенно наступает рубцевание.

Если патологический процесс прогрессирует, происходит омертвение новых участков тканей. Некробактерии постепенно проникают в более глубокие их слои, вызывая новые поражения. В открытых ранах всегда присутствует различная другая микрофлора, которая осложняет течение заболевания (Я. Р. Коваленко, 1954).

Клиника некробациллеза у человека. Длительность инкубационного периода недостаточно выяснена; предполагают, что она равна 5—8 суткам. По данным А. Ф. Аникина (1956), инкубационный период равен 5 суткам.

В начале заболевания на месте внедрения возбудителя возникает безболезненный инфильтрат. Через некоторое время в центре инфильтрата образуется некротический участок, а затем язва с крутыми неровными краями и дном черного цвета. В некоторых случаях отмечают повышение температуры до 39—40° и резкое ухудшение общего состояния больного, при этом наблюдается регионарный лимфаденит (А. Тер-Карапетян, 1961).

Wochlstein (1929) наблюдал некробациллез у ветеринарного врача, который удалял плаценту у коров. Вначале у него появился бледно-красный участок на нижней части руки. Покраснение постепенно расширялось, и в его центре появился грязно-черный некроз, окруженный геморрагической зоной. В выделениях из раны были обнаружены палочки, типичные для возбудителя некробациллеза. Gunningham (1930) описал 2 случая некробациллеза у человека. У девочки наблюдался летальный сепсис с абсцессами во внутренних органах, а у другого больного был абсцесс в горле, осложненный плевритом, перикардитом и бронхопневмонией. Из гноя больных был выделен микроб, имеющий морфологию и биологические свойства, типичные для Sph. necrophorus. Shaw и Bigger (1934) наблюдали абсцесс

в левом легком, вызванный возбудителем некробациллеза. Выделенный из гноя микроб имел морфологию и биологические свойства, характерные для Sph. necrophorus.

Esbach и Apard (1935) наблюдали некробациллез у мужчины и его жены, ухаживавшими за овцами, больными некробациллезом. У мужчины были пустулы и маленькие язвочки на одной руке. Удаление покровного эпителия вскрыло гнойную, экссудативную поверхность. У женщины были красные папулы на обеих руках. Отдельные папулы достигали 1 см в диаметре и были твердой консистенции. Обоих больных лихорадило. При пункции папулы в серозной жидкости были обнаружены грамотрицательные нитевидные бактерии длиной около 60—100 μ. После лечения йодной настойкой с глицерином заболевание у мужчины и женщины исчезло. Имеются сообщения о том, что возбудитель некробациллеза может вызывать язвенный колит у человека. Dack с сотрудниками (1935) у 3 больных язвенным колитом выделил анаэробную грамотрицательную палочку, имеющую морфологию и биологические свойства, характерные для Sph. necrophorus.

Jones (1944) сообщил о случае пуэрперальной септицемии у женщины, вызванной пенициллинорезистентным Sph. necrophorus. Состояние было очень тяжелое. Лечение многократным переливанием крови привело к выздоровлению больной.

Два случая некробациллеза у человека наблюдали Owen и Spint (1948). У одного больного была смертельная септицемия, а у другого—вторичный абсцесс мозга после хронического отита. Лечение пенициллином привело к выздоровлению. После бронхопневмонии, вызванной Sph. necrophorus, у мужчины 59 лет развились септицемия, плеврит и метастазы. Больной умер.

Т. А. Погребщикова и А. К. Мальцева (1955) наблюдали 5 случаев некробациллеза кожи у людей. У одного больного поражение кожи на лице локализовалось в области подбородка, у другого — на голове в височной области, а у одной женщины [illegible] опухолевидных образований. У 2 больных [illegible] на носу в виде опухолевидных образований. У 2 больных пораженные места, располагавшиеся на кистях и пальцах рук, имели внешнее сходство с «узелками доильщиц». Основным доказательством правильности поставленного диагноза эти авторы считают обнаружение возбудителя некробациллеза в патологическом материале. Все наблюдавшиеся больные имели контакт с овцами, больными некробациллезом. Остро протекающий случай некробациллеза у человека описан А. Ф. Аникиным (1956). При обработке сырого мяса женщина повредила кожу на тыльной поверхности руки. Через 5 дней после этого на травмированных участках кожи развился воспалительный процесс в виде ограниченной красноты и папулезных уплотнений круглой формы до 2 см в диаметре, резко отграниченных от здоровой кожи. Элементы плотноватой консистенции выстояли над уровнем окружающей кожи на 0,5 см. Поверхность папул, в центральной части слегка запавшая, сине-багрового цвета, с более светлым оттенком по периферии. В центре одной папулы образовалась язва с круглыми неровными краями и некротическим дном черного цвета. Через 2 дня после поступления в клинику явления некротического распада усилились. Позднее развился резкий отек правой кисти, лимфаденит в области правого предплечья. Температура больной повысилась до 39—40°. Дыхание было учащено, до 50—55 в минуту, пульс 100—110 ударов в минуту. При исследовании мазков-отпечатков и при посеве на среду Китт—Тароцци был обнаружен возбудитель некробациллеза.

Этот случай некробациллеза протекал как тяжелое инфекционное заболевание. После лечения пенициллином больная выздоровела.

В дальнейшем А. Ф. Аникин (1961) сообщил еще о 2 случаях некробациллеза — у мальчика, получившего травму носа в свинарнике, и у женщины, поранившей руку при обработке мяса. В местах ранения развились язвы темно-багрового или сине-багрового цвета. В обоих случаях при бактериологическом исследовании обнаружен Sph. necrophorus. Лечение биомицином по 50 000—100 000 ЕД 4 раза в день и повязка с пенициллиновой мазью дали удовлетворительные результаты, через 3—10 дней наблюдалось значительное улучшение состояния больных.

По данным Alston (1955), в Англии наблюдался 21 случай некробациллеза у человека; 12 из них были этим автором бактериологически подтверждены. Генерализованная форма некробациллеза с гнойными абсцессами в органах наблюдалась у 13 человек, мастоидит — у 1, инфицирование раны при кесаревом сечении — у 1, артрит коленки — у 1, абсцесс шеи — у 1, перитонзилярный абсцесс — у 1, пневмония — у 1, абсцесс в легком — у 1, постабортальный сепсис — у 1. Из 21 больного некробациллезом умерло 14 человек.

Диагноз и прогноз. Клинический диагноз некробациллеза у человека является трудным. Некоторые авторы выдвигают в качестве признака этой инфекции у человека особый запах гноя, похожий на запах сыра. Пока микроб не обнаружен в выделениях больного, заболевание обычно проходит под диагнозом: абсцесс, септицемия или пиемия. В большинстве случаев у больных развивается лейкоцитоз, иногда желтуха, в таких случаях подозревают болезнь печени или инфекционную желтуху. Прогноз зависит от распространения инфекции из первичного очага и от количества гнойных метастазов в органах. Это подтверждают также данные Scheuer-Karpin и Pleger (1960) о некробациллезе у людей в ФРГ.

Лечение некробациллеза у человека мало разработано. Т. А. Погребщикова и А. К. Мальцева (1955) местно применяли 15% акрихиновую мазь; через 2 недели наблюдалось почти полное исчезновение узелков. Некоторые элементы подвергались электрокоагуляции. Крупный узел в области подбородка у одного больного был удален хирургическим путем. А. Ф. Аникин для лечения острой формы некробациллеза у человека применял пенициллин по 100 000 ЕД через 4 часа внутримышечно (всего 20 000 000 ЕД) и одновременно стрептомицин по 500 000 ЕД внутримышечно 2 раза в день (всего 16 000 000 ЕД). Местно применяли ванночки из марганцевокислого калия (1:2000), а также повязки с 10% синтомициновой эмульсией. Применение всех этих средств привело к излечению больной. В дальнейшем при 2 случаях местного некробациллеза А. Ф. Аникин применил биомицин 50 000 — 100 000 ЕД 4 раза в день и повязку с пенициллиновой мазью. Через 3—10 дней состояние больных улучшалось. Hemmens и Dack (1939) сообщили о лечебном действии сульфаниламида при экспериментальном некробациллезе у кроликов. У леченых животных поражения становились локализованными, а у контрольных наблюдалось распространение процесса. По данным Я. Р. Коваленко (1954), при лечении экспериментального некробациллеза у кроликов и белых мышей пенициллин оказывался недостаточно эффективным, а грамицидин не оказывал лечебного действия.

Выделенные штаммы Sph. necrophorus отличаются друг от друга по чувствительности к антибиотикам. Некоторые оказались чувствительными к пенициллину (Ruys, 1947), другие—к хлортетрациклину (McVay с соавторами, 1949). По данным Fisher и McKusick (1953), из многих штаммов Sph. necrophorus, выделенных из разных мест от 14 больных, 10 были чувствительны к пенициллину, 6 — к хлорамфениколу, 7 — к хлортетрацик-

лину, 3 — к окситетрациклину, 7 штаммов были высокорезистентны к стрептомицину. Alston сообщает, что штамм возбудителя некробациллеза, выделенный у одного больного, был чувствителен к пенициллину, стрептомицину, хлортетрациклину, хлорамфениколу и сульфаниламиду.

Химиотерапевтические вещества и антибиотики оказались эффективными и при лечении некробациллеза у животных.

Свистунов (1940) вылечил стрептоцидом за несколько дней 10 больных некробациллезом оленей, стрептоцид применялся per os по 3 г на прием 1 раз в день. А. Гончаров, И. Голосов, Л. Матушевский и П. Иванов (1950) для лечения некробациллеза у оленей использовали красный и белый стрептоцид, сульфидин, норсульфазол, сульфазол, сульфадиазин. Препараты давались per os, внутривенно и применялись местно на рану после очищения ее от некротизированных тканей и гноя. Из 313 больных животных 260 выздоровели, средняя продолжительность лечения 11 дней. Tzorzakis (1952) сообщает, что различные сульфаниламиды были эффективны при лечении некробациллеза у домашних животных.

Об успешном применении террамицина и пенициллина для лечения некробациллеза у овец сообщил Р. А. Ахмеджанов. Положительные результаты были получены также при лечении некробациллеза у северных оленей биомицином и бициллином-3 (В. Н. Низовцев) и у крупного рогатого скота и овец при применении биомицина и террамицина (Ф. И. Каган и В. И. Соломатин, 1963).

Применение антибиотиков и сульфаниламидов при некробациллезе у людей также является перспективным.

Бактериологический диагноз. Для диагностики некробациллеза Я. Р. Коваленко (1954) рекомендует ряд методов: клинико-бактериологический; выделение культур из пораженных тканей; испытание материала, полученного от больных на лабораторных животных; серологические методы.

Клинико-бактериологический метод применяется для диагностики поражений кожи и слизистых оболочек. Из патологического материала, взятого на границе живой и некротизированной ткани, готовят мазки, фиксируют и окрашивают. В случае обнаружения в мазках зернистоокрашенных нитей или тонких длинных палочек можно предполагать заболевание некробациллезом. Окончательное заключение делается после выделения чистой культуры возбудителя некробациллеза.

Материал от больного, взятый, как указано выше, растирают в стерильной ступке, эмульгируют и засевают в расплавленную, затем охлажденную до 43—46° среду: сывороточный агар, сахарный агар, агар с кровью. Посевы производят в 5 и более тонких пробирок, перенося пипеткой материал из одной пробирки в другую. В последних пробирках получают большое разведение посевного материала. Через 2—3 суток наблюдается рост в последних пробирках в виде отдельных колоний. Полученный материал засевают также на кровяной агар в чашках Петри, которые сейчас же после посева помещают в микро- или макроанаэростат и выкачивают из него воздух. Свободный доступ кислорода весьма неблагоприятно влияет на возбудителя некробациллеза. На средах столбиком и на кровяном агаре просматривают колонии и наиболее похожие на колонии Sph. necrophorus пересевают на жидкие и плотные питательные среды. В случае получения чистой культуры устанавливают ее принадлежность к возбудителю некробациллеза путем изучения морфологии, тинкториальных, культуральных и биохимических свойств, а также постановкой реакции агглютинации и РСК с сыворотками, приготовленными в лаборатории.

Кроме кусочков ткани, взятых на границе пораженной и живой ткани, для бактериологического исследования можно использовать гной из язв на поверхности тела или из полостей при поражении внутренних органов, а также пунктат, полученный из папулезных образований на коже рук, ног или в других местах, где они обнаружены.

При бактериологическом исследовании трупов материал необходимо брать из некротических очагов, обнаруженных во внутренних органах (печень, селезенка, легкие, почки и др.). Стерильно взятые небольшие кусочки некротизированной ткани переносят в печеночный бульон или мозговую среду под слоем вазелина. В случае роста делают мазки, микроскопируют их; если бактерии имеют сходство с возбудителем некробациллеза, выделяют чистую культуру и производят ее определение. При взятии материала из органов с кусочков некротизированной ткани делают мазки, окрашивают и микроскопируют. Одновременно растирают в специальной ступке кусочки некротизированной ткани, полученную эмульсию засевают на среды столбиком в узких пробирках и на кровяной агар в чашках Петри. В случае исследования сильно загрязненного материала посторонней микрофлорой, мешающей выделению Sph. necrophorus, Я. Р. Коваленко рекомендует добавлять к агару с кровью и другим плотным средам 5—6% этилового спирта для подавления роста B. proteus vulgaris.

Биологический метод диагностики некробациллеза проводят одновременно с бактериологическим. Его чаще применяют, когда полученный материал от больного сильно загрязнен посторонней микрофлорой. Эмульсию из тканей пораженной области, гной или пунктат из папул вводят белым мышам у основания хвоста в дозе 0,2—0,4 мл, кроликам—подкожно в область брюшных мышц или под кожу уха и внутривенно 0,5 — 1 мл. У мышей в месте введения материала от больного развивается некротический процесс, они погибают на 8—10-й день; при посеве материала, взятого на границе живой и пораженной ткани, можно выделить Sph. necrophorus. У кроликов некротический процесс захватывает большие участки кожи. На 4—5-е сутки с момента заражения или в случае гибели кролика в некротической ране можно также обнаружить возбудителя некробациллеза.

Серологическая диагностика некробациллеза пока мало разработана. По применению серологических реакций для диагностики этого заболевания имеются противоречивые данные. По мнению Lahelle (1947), реакция агглютинации и реакция связывания комплемента пригодны для изучения антигенных свойств Sph. necrophorus, однако он ничего не говорит о применении этих реакций для диагностики некробациллеза у больных. Dack с соавторами (1939) утверждает, что люди, больные язвенным колитом, чаще имеют антитела к некробактериям и что их титры были значительно выше, чем у здоровых людей. В связи с наличием агглютининов к Sph. necrophorus у здоровых людей применение реакции агглютинации для диагностики некробациллеза у людей малоперспективно. Для диагностики некробациллеза у животных она также не пригодна в связи с наличием агглютининов к возбудителю некробациллеза у здоровых животных.

Beerens (1954) использовал реакцию гемагглютинации для дифференциации Sph. necrophorus и Sph. funduliformis. Первый быстро агглютинировал эритроциты нескольких видов животных и человека, а второй, наоборот, не агглютинировал эритроциты ни одного вида животных и человека.

Ограниченное применение реакции связывания комплемента для диагностики некробациллеза у животных, по-видимому, возможно. Серологическая диагностика этого заболевания требует дальнейших исследований.

Эпидемиология. Источники заражения людей некробациллезом довольно обширны. Сейчас хорошо известно значительное распространение этого заболевания среди всех видов домашних животных и птиц. Описанные в литературе случаи заболевания людей некробациллезом были всегда связаны с контактом с больными животными или продуктами животного происхождения. По-видимому, устойчивость человека к этому заболева-

нию значительна, встречается оно у людей не очень часто. Однако, по сообщению Я. Р. Коваленко (1954), за последние 20 лет было зарегистрировано свыше 50 случаев заболевания некробациллезом людей. В большинстве случаев люди заражались от больных животных, но были случаи заражения людей, работающих с культурами Sph. necrophorus. Это указывает на значительную вирулентность отдельных штаммов этого микроба для людей.

Alston (1955) сообщает о 269 случаях некробациллеза у человека, которые наблюдались в разных странах: в ФРГ — 94, США — 87, Венгрии — 24, Голландии — 15, Англии — 10, Франции — 31, в бывшем французском Индокитае — 6 и в Скандинавии — 2. В первую наименьшую группу входили инфекции кожного покрова и подкожной клетчатки у людей. Вторая группа включала заболевания, начинающиеся в области глотки после удаления миндалин и в результате других причин. Третья группа, самая большая, состояла из многих поражений Sph. necrophorus половых путей женщин, в большинстве случаев после аборта и родов, а также заболеваний кишечника, мочевого тракта у мужчин и женщин. К четвертой группе принадлежали эмпиемы с абсцессами в легких или без них, в этих случаях инфекция проникала через дыхательные пути. В последних трех группах пиемия и абсцессы встречались во многих случаях заболеваний людей некробациллезом. Источник инфекции не всегда можно было связать с заражением от животных. Говорить о наличии возбудителя некробациллеза у некоторых здоровых людей пока еще нет оснований, этот вопрос требует изучения.

Профилактика. В профилактике некробациллеза у людей решающее значение имеет ликвидация некробациллеза у животных. Для этого необходимо соблюдение гигиенических условий содержания скота: ликвидация сырых помещений, нормальное кормление, содержание в отдельных помещениях и на отдельных пастбищах больных животных, своевременный убой не поддающихся лечению животных. Очень важно ограждение водоисточников от заражения выделениями животных. При введении в стадо новых животных обязателен карантин. Для профилактики некробациллеза у людей ведущее значение имеют личная гигиена и меры личной профилактики, особенно при уходе за больными животными. Следует часто менять белье, ежедневно принимать душ, часто производить дезинфекцию рабочей одежды. Необходимо держать в чистоте руки, а после контакта с животными каждый раз мыть их дезинфицирующими растворами. Нужно избегать ранения ног и рук, при лечении больных животных надевать стерильные резиновые перчатки, применять ватно-марлевые повязки на лицо, во время работы часто менять халаты, шапки, косынки.

Молоко и мясо таких животных следует употреблять в пищу только после термической обработки.

ЛИТЕРАТУРА

Аникин А. Ф. Вестн. вен. и дерм., 1956, № 5, стр. 53.
Аникин А. Ф. Врач. дело, 1961, № 10, стр. 143.
Ахмеджанов Р. А. Ветеринария, 1962, № 1, стр. 35.
Гончаров А. Ф., Голосов И. М., Магнушевский Л. К. и Иванов П. С. Ветеринария, 1950, № 12, стр. 25.
Каган И. И., Соломатин В. И. Ветеринария, 1963, № 3, стр. 53.
Коваленко Я. Р. Ветеринария, 1943, № 5—6, стр. 34.
Коваленко Я. Р. Анаэробные инфекции сельскохозяйственных животных. М., 1954.
Коляков Я. Е. Ветеринарная микробиология. М., 1952.
Низовцев В. А. Ветеринария, 1962, № 8, стр. 66.

Прудентов Н. А. Материалы по изучению некробациллеза овец в условиях горных пастбищ. Автореф. дисс. канд. Пятигорск, 1950.
Свистунов Н. Н. Сов. ветеринария, 1940, № 11—12, стр. 39.
Тер-Карапетян А. БМЭ. М., 1961, т. 20, стр. 424.
Alston J. M. Brit. med. J., 1955, v. 2, p. 1524.
Breed R. S., Murray E. G. D. a. Smith N. R. В кн.: D. Bergey. Bergey's manual of determinative bacteriology. Baltimore, 1957, p. 423.
Dack G. M., Dragstedt J. R., Johnson R. a. McCullough N. B. J. Infect. Dis., 1938, v. 62, p. 169.
Dack G. M., Heinz T. E., Dragstedt L. D. Arch. Surg., 1935, v. 31, p. 225.
Dack G. M., Kirsner J. B., Dragstedt J. R. a. Johnson R. J. Infect. Dis., 1939, v. 65, p. 200.
Eschbach H. a. Apard L. Bull. mèm. Soc. mèd. Hop. de Paris, 1935, v. 51, № 29, p. 1524.
Fisher A. M. a. McKusick V. A. Am. J. Med. Sci., 1953, v. 225, p. 253.
Hemmens E. S., Dack G. M. J. Infect. Dis., 1939, v. 64, p. 43.
Jones H. P. Lancet, 1944, v. 2, p. 824.
Lahelle O. Necrobacterium. København, 1947.
Loeffler. Veröffentl. des kaiserl. Gesundh-Amts., 1884, Bd. 2, S. 421.
McVay L. V., Guthrie F. a. Sprunt D. H. J. Am. Med. Ass., 1949, v. 140, p. 1150.
Owen G. D. a. Spink M. S. Lancet, 1948, v. 1, p. 402.
Ruys A. C. J. Path. Bact., 1947, v. 50, p. 313.
Scheuer-Karpin R. u. Pleger K. Dtsch. Gesundh., 1960, Bd. 15, N 24, S. 1261.
Shaw F. W. a. Bigger I. A. J. Am. Med. Ass., 1934, v. 102, p. 688.
Topley a. Wilson G. S. Principles of bacteriology and immunity. London, 1955, v. 2, p. 2000.
Walker P. H. a. Dack G. M. J. Infect. Dis., 1939, v. 65, p. 285.
Weinberg M., Nativelle R. et Prèvot A. R. Les microbes anaèrobies. Paris, 1937.
Wohlstein E. Dermat. Ztschr., 1929, Bd. 56, S. 415.

ГЛАВА XXXIX

БАКТЕРОИДНЫЙ СЕПСИС

Т. И. Булатова и *К. И. Матвеев*

Бактероидный сепсис — болезнь людей, вызываемая неспорообразующими анаэробными бактериями из семейства Bacteroidaceae и проявляющаяся образованием гнойных очагов во внутренних органах с последующей септицемией.

Этиология. Палочки из семейства Bacteroidaceae очень варьируют по размеру от коротких, тонких до длинных, нитевидных, разветвленных форм. В этой группе бактерий имеет место плеоморфизм. Микробы этого семейства могут быть подвижными и неподвижными; первые обладают перитрихиальными жгутиками. Окрашиваются микробы по Граму отрицательно, не образуют спор. Некоторые виды образуют капсулу.

Семейство Bacteroidaceae делится (Bergey, 1957) на пять родов: Bacteroides, Fusibacterium, Dialister, Sphaerophorus, Streptobacillus. К роду Bacteroides относятся палочки с округленными концами, а к роду Fusibacterium — палочки с заостренными концами. Отличительной особенностью этих двух родов является строгий анаэробиоз, а ширина микробов больше 0,3 μ (до 1,5 μ). К роду Dialister относятся строго анаэробные палочки, клетки которых имеют в диаметре 0,15 μ и меньше. Два последних рода семейства Bacteroidaceae отличаются от первых трех плеоморфизмом клеток. Один из них, палочки которого являются строгими анаэробами, называется родом Sphaerophorus, второй, клетки которого являются факультативными анаэробами, называется родом Streptobacillus.

Род Bacteroides делится на два подрода. Первый подрод — Ristella. Это неподвижные микробы. Они делятся на образующие капсулу (Bacteroides viscosus и Bacteroides variabilis) и бескапсульные формы (описано 26 видов). Второй подрод — Zuberella. К нему относятся подвижные палочки. Он в свою очередь делится на группу газообразующих (Bacteroides serpens) и газонеобразующих (Bacteroides variegatus).

Наиболее часто при септицемиях и внутренних нагноениях у людей встречаются Bact. fragilis, Bact. insolita, Bact. pseudoinsolita, Bact. melaninogenicum, Bact. funduliformis, Bact. necrophorum, Bact. serpens и др.

Prévot (1955) выделил от больных 32 штамма Ristella (из них Bact. insolita — 11 штаммов, Bact. pseudoinsolita — 8 штаммов, Bact. clostridiiformis — 5 штаммов и др.) и 4 штамма Zuberella (Bact. serpens, Bact. mobilis, Bact. nova, Bact. constellata).

Eggerth и Gagnon (1933) выделили из фекалий человека 118 штаммов бактероидов и разделили их на 18 видов, только два из этих видов были описаны ранее.

Eiken (1958) выделил 21 штамм неспорогенных анаэробов из 1097 проб гноя, мокроты, фекалий, полученных от 798 больных людей.

Heinrich и Pulverer (1960) обследовали 621 случай инфекций у человека и животных, при которых они выделили R. melaninogenica.

Ristella fragilis. Наиболее характерным представителем бескапсульных бактерий подрода Ristella является Bact. fragilis (Ristella fragilis). Это неподвижная, прямая или слегка изогнутая грамотрицательная палочка размером 0,5×1 μ, часто располагается парами или короткими цепочками из 3—4 палочек, является строгим анаэробом, растет очень медленно на твердых и жидких питательных средах (инкубация должна продолжаться не менее 5 дней). Добавление свежей сыворотки или крови животных к питательным средам необязательно, но значительно улучшает рост микроба. Колонии на кровяном агаре появляются на 3—5-й день. Их диаметр меньше 1 мм. Гемолиза не отмечается. В мясных бульонах микроб хорошо растет через 48 часов, образуя характерное помутнение. Ферментирует некоторые сахара (глюкозу, фруктозу, сахарозу, мальтозу, арабинозу) с образованием кислоты и незначительного количества газа. Желатину не разжижает, индол и сероводород не образует.

Ristella melaninogenica. К бескапсульным подрода Ristella относится также Bact. melaninogenica (Ristella melaninogenica). Это небольшая грамотрицательная палочка размером 0,5—0,8×1—2 μ, строгий анаэроб. Этот микроб хорошо растет на кровяном агаре, образует гладкие или шероховатые колонии размером 1—3 мм в диаметре, гемолиз дает редко. Обычно в культурах издает неприятный гнилостный запах.

Установлено, что этот микроб неспособен синтезировать гематин и требует этой субстанции как фактора роста. Количество выросших колоний микроба обычно пропорционально количеству добавленной крови.

Последними исследованиями Gibbons и McDonald (1960) показано, что 12 штаммов R. melaninogenica из 14, выделенных из полости рта, требовали для роста гемин, а 6 из них — еще и фактор, который относится к группе витамина К.

На кровяном агаре R. melaninogenica образует черный пигмент, который не является меланином. Почернение колоний на кровяном агаре обычно начинается с центра. Нередко встречаются колонии с черным приподнятым центром, хотя края их бесцветные. Этот черный пигмент представляет собой комплекс гематина и бактериального протеина.

R. melaninogenica ферментирует некоторые сахара (глюкозу, фруктозу, сахарозу, мальтозу, лактозу, маннит) с образованием кислоты и газа. Эти свойства варьируют от штамма к штамму.

Zuberella serpens. Характерным представителем рода Zuberella является Bact. serpens (Zuberella serpens). Это подвижная, строго анаэробная грамотрицательная палочка, которая является реснитчатым перитрихом. Ее размеры колеблются в пределах 0,7×1,5—2 μ. На кровяном агаре в анаэробных условиях образует мелкие колонии, гемолиза не дает. При росте появляется неприятный запах. На мясном бульоне дает хороший рост с общим помутнением. Ферментирует сахара (фруктозу, галактозу, мальтозу, лактозу) с образованием кислоты, но не газа. На жидких средах, к которым добавлена глюкоза с цистеином, микроб образует газ. Слабо разжижает желатину. Индол и сероводород не образует. Морфология Z. serpens значительно изменяется на средах, содержащих пенициллин.

Бактероиды являются нормальными обитателями верхних дыхательных путей, толстого кишечника, половых органов. В определенных условиях, например при хронических заболеваниях, хирургических вмешательствах, цистоскопии, они могут попадать в кровяное русло и вызывать септицемию либо проникать во внутренние органы и ткани, вызывая в них абсцессы (Eggerth и Gagnon, 1933; Rubin и Boyd, 1958; Eiken, 1958; Vinke и Borghaus, 1963). До сих пор в литературе дискутируется вопрос о том, действительно ли эти микробы могут вызывать патологические состояния у человека и животных или они являются вторичными — сопутствующими основному возбудителю. Как видно из ряда работ, неспорогенные анаэробы часто встречаются в ассоциации с другими бактериями как в здоровом, так и в больном организме. Однако за последние 20—30 лет в зарубежных странах накопился очень большой клинический и экспериментальный материал, который говорит о несомненной роли неспорогенных анаэробов из семейства бактероидов в патологии человека и животных, хотя многими исследователями отмечено, что до сих пор знания о неспорогенных анаэробах являются все еще весьма ограниченными. Существуют еще виды бактероидов, роль и значение которых в патологии человека не установлены.

Патогенные свойства для лабораторных животных. Большинство выделенных штаммов R. fragilis являются непатогенными для лабораторных животных. Лишь некоторые из них вызывают абсцессы у морских свинок, приводящие к истощению и смерти, иногда наступает медленное выздоровление. В ассоциации с другими анаэробами R. fragilis может давать у кроликов гангренозные отеки и при внутривенном введении медленную смертельную интоксикацию.

У кроликов и морских свинок подкожная инъекция культуры R. melaninogenica вызывает смертельную некротическую гангрену, в процессе которой наблюдается фаза бактериемии. Белые мыши оказались невосприимчивыми к этому виду бактероидов. Pulverer и Heinrich (1960) считают, что патогенная сила этого микроба объясняется гемотоксином, протеолитическими энзимами, плазмокоагулазой и фибринолизином.

Иммунология. Антигенная структура бактероидов почти не изучена. Eggerth и Gagnon (1933), изучая реакцию агглютинации 18 штаммов бактероидов, выделенных ими из 60 образцов фекалий взрослых людей, установили, что кроличьи иммунные сыворотки, как правило, являются штаммоспецифическими (а не видоспецифическими), поэтому реакция агглютинации не представляет никакой ценности для идентификации и классификации видов бактероидов.

Имеются лишь отдельные сообщения о наличии нескольких серологических групп среди видов бактероидов, встречающихся наиболее часто. Smith (1955) отмечает, что в антигенном отношении вид R. fragilis не является гомогенным. Pulverer (1958) сообщил о наличии четырех серологических групп у R. melaninogenica, установленных по реакции агглютинации и преципитации.

R. melaninogenica является единственным микробом среди неспорогенных анаэробов, который может давать феномен Шварцмана. При выращивании на жидких питательных средах этот микроб образует токсическую субстанцию, с которой и связывают указанный феномен. Предварительная подкожная инъекция кролику фильтрата R. melaninogenica сопровождается обычно геморрагическим некрозом места подкожной инъекции при последующей внутривенной инъекции фильтрата тому же животному. Считают, что подобный механизм может иметь место при легочной гангрене, вызванной R. melaninogenica.

Клиника и течение болезни. Чаще всего бактероиды являются возбудителями внутренних нагноений и септицемий. Одни или в ассоциации с другими бактериями неспорогенные анаэробы обычно встречаются в случаях острого аппендицита, гангрены легких, при гнойных плевритах и абсцессах легких, печени, почек, мозга и других органов, при перитонитах, расстройствах кишечника, особенно у грудных детей, и нередко при септицемиях. Обычно такие септицемии являются следствием незначительных местных инфекционных процессов (ангина, отит) или ассоциируются с различными желудочно-кишечными заболеваниями (рак толстой кишки, абсцессы печени, перфорация желудочно-кишечного тракта, хронический язвенный колит). Особенно следует обратить внимание на септицемии, возникающие в результате послеродовой травмы и абортов. Prévot описывает 7 таких случаев. В одном из них у женщины 35 лет после родов (родился мертвый ребенок) появилось тяжелое лихорадочное состояние. Гемокультура на аэробы была отрицательной, а посев на анаэробы оказался положительным. Была выделена чистая культура R. fragilis. Развилась кишечная геморрагия, затем желтуха, и больная умерла. На вскрытии был обнаружен большой абсцесс и некроз печени, бронхопневмония.

Обычно в случаях септицемий или внутренних нагноений, вызванных неспорогенными анаэробами, температурная реакция бывает неравномерной, с заметным спадом по утрам и повышением к вечеру; характерны ознобы. Часто наступает коллапс. Нередко болезнь протекает медленно. В результате длительной болезни могут образоваться гнойные метастазы в различные внутренние органы (легкие, печень, почки и др.). Нередко заболевание сопровождается пиурией, циститом, гематурией. В крови при этом наблюдается гиперлейкоцитоз с нейтрофилезом.

Летальность при септицемиях, вызываемых анаэробными неспорогенными микробами, достигает 25% и более (до 83% по Rubin и Boyd, 1958).

При постановке клинического диагноза врачу следует подозревать бактероиды при абсцессах внутренних органов и перитонитах. Часто гной имеет гнилостный неприятный запах. Врачу необходимо сделать исследование на бактероиды во всех случаях болезней неизвестной этиологии, которые не поддаются обычному лечению. Отмечено, что клинические признаки и симптомы бактероидных инфекций сильно варьируют в зависимости от тяжести болезни и пораженного органа.

Лечение. Наиболее эффективным средством при лечении инфекций, вызываемых бактероидами, являются антибиотики. Рекомендуются ауреомицин, террамицин, окситетрациклин, хлорамфеникол, эритромицин, олеандомицин.

В ряде случаев лечение пенициллином или стрептомицином дает хорошие результаты, однако некоторые бактероиды резистентны к этим антибиотикам. Введение антибиотиков должно быть продолжительным. Рекомендуется переливание крови, хирургический дренаж абсцессов, введение в организм достаточного количества жидкости.

Бактериологическая диагностика. При подозрении на бактероидный сепсис, при абсцессах и других нагноительных процессах внутренних органов для исследования на неспорогенные анаэробы берут кровь, гной из абсцессов и других полостей, мокроту, кал. При исследовании указанных материалов рядом авторов установлено, что неспорогенные анаэробы нередко находятся в ассоциации с другими бактериями, а при высеве из крови в случаях септицемий чаще выделяется чистая культура этих анаэробов.

Как свидетельствуют данные зарубежной литературы, обнаружение неспорогенных анаэробов в выделениях больных больших трудностей не представляет, если для исследования взят достаточный объем материала и приготовлены свежие среды с сывороткой или кровью. Чаще всего употребляют кровяной агар с 5% бараньей или лошадиной крови и 0,15% глюкозы, которые добавляют в расплавленный агар перед розливом в чашки. Вместо крови можно прибавить 10% свежей или прогретой человеческой сыворотки, pH готовой среды 7,6—7,8.

Посев на чашки с кровяным агаром с последующей инкубацией при анаэробных условиях (в микро- или макроанаэростатах) в течение 48—72 часов и долее при температуре 37° дает возможность получить отдельные колонии. Заполнение анаэростата углекислотой способствует росту неспорогенных анаэробов. Отдельные выросшие колонии пересевают в мясной бульон или в бульон из настоя сердца и мозга, pH 7,6 — 7,8. Обычно в жидкие среды добавляют 0,05% тиогликолата натрия и 0,05% агара. Пересев колоний на жидкие среды временами бывает безуспешным, даже при применении сред с сывороткой или с кровью.

Многие исследователи отмечают, что неспорогенные анаэробы очень трудно сохранить в культуре. Даже при регулярных пересевах через короткие интервалы времени они скоро теряют жизнеспособность. Это объясняется чрезвычайной чувствительностью многих штаммов бактероидов к кислороду.

Идентификация выделенных неспорогенных анаэробов является часто затруднительной и требует много терпения. Для идентификации изолированных штаммов бактероидов следует пользоваться определителем микроорганизмов Bergey (1957) и др. Нередко требуется приготовление специальных сред, чтобы определить протеолитические, сахаролитические свойства выделенного микроба, изучить его способность переводить нитраты в нитриты, образовывать сероводород, индол, действие на мочевину, крахмал и другие свойства. Только после всестороннего изучения микроба возможно определить его вид.

ЛИТЕРАТУРА

Bergey D. Bergey's manual of determinative bacteriology. Baltimore, 1957.
Eggerth A. H., Gagnon B. H. J. Bact., 1933, v. 25, p. 389.
Eiken M. Acta path. microbiol. Scandinav., 1958, v. 43, p. 404.
Gibbons R. J., MacDonald Y. B. J. Bact., 1960, v. 80, p. 164.
Heinrich S., Pulverer G. Ztschr. Hyg. Infektion., 1960, v. 146, p. 331.
Prévot A. R. Ann. inst. Pasteur, 1938, v. 60, p. 285.
Prévot A. R. Biologie des maladies dues aux anaérobies. Paris, 1955.
Pulverer G. Ztschr. Hyg. Infektrk., 1958, Bd. 145, S. 293.
Rubin S. H., Boyd L. J. Am. J. Gastroenterol., 1958, v. 29, p. 131.
Smith J. Introduction to the Pathogenic Anaerobes. Chicago, 1955.
Vinke B., Borghaus J. G. Trop. Geogr. Med., 1963, v. 15, p. 76.
Willis A. T. Anaerobic bacteriology in clinical medicine. London, 1960.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

Альвеолярная пиорея см. Пародонтоз
Амфодонтит см. Пародонтоз
Амфодонтоз см. *Пародонтоз*
Анаэробная(ые) инфекция(и) 524—671
— — в мирное время 613—616
— — головного мозга 645
— — диагностика 654—658
— — — бактериологическая, ускоренные методы 602
— — — лабораторная 596
— — — — взятие материала 597
— — — — выделение чистой культуры 602
— — — — *исследование взятого материала* 598—602
— — — раневая 655
— — изменения кожи 637—639
— — — мышечной ткани 640
— — — органов внутренней секреции 643
— — — — и тканей 637—649
— — — периферической нервной системы 642
— — — печени 643
— — — подкожной клетчатки 639
— — — *почек* 644
— — — селезенки 644
— — — *сосудов 642*
— — иммунизация активная 628—631
— — иммунитет активный 587
— — — *антибактериальный фактор* 588
— — — антитоксический 589—593
— — — естественный 586
— — иммунология 586—605
— — — полианатоксин 592
— — — сыворотки диагностические 596
— — — — лечебные 594—596
— — клиника 650—654
— — — дыхание 653
— — — картина крови 653
— — — моча 654
— — — общие явления 652
— — — пульс 653
— — — самочувствие больных 652
— — — сон у больных 653
— — — температура у больных 653
— — — форма классическая, местные явления 651
— — — — отечная (токсическая) 651
— — — — *путридная* 652
— — — — смешанная 651
Анаэробная(ые) инфекция(и), клиника, форма флегмонозная 652
— — *лечение* 666—671
— — — серологическое 669—671
— — — хирургическое 667
— — — — ампутация 668
— — — — эксцизия 667
— — матки 646
— — патогенез 636
— — — газообразование 636, 637
— — — отек 636, 637
— — патологическая анатомия 636
— — профилактика 658—666
— — — *применение антибиотиков* 663—666
— — — — антисептиков 660
— — — — стрептоцида 661
— — — серологическая 616—619, 662
— — — экспериментальные исследования 616—619
— — раневая в военное время 609—613
— — терапия (экспериментальные исследования) 619—628
— — — *применение антибиотиков* 625—628
— — — — *антивируса 620*
— — — — антисептиков 621
— — — — бактериофага 620
— — — — пенициллина 625
— — — — стрептомицина 626
— — — — сульфаниламидных препаратов 622—624
— — — — тетрациклина 627
— — — — хлоромицетина 626
— — — серологическая 619
— — эпидемиология 605—616
— — — *анаэробная микрофлора огнестрельных ран* 608
— — — животные 606
— — — почва 605
— — — человек 607
— — этиология 565
— — — clostridium follax 585
— — — — — культуральные свойства 586
— — — — — морфология 586
— — — histolyticum 581—584
— — — — — *культуральные свойства* 581

Анаэробная (ые) инфекция (и), этиология, clostridium histolyticum, морфология 581
— — — — — токсины 583
— — — — oedematiens 573—578
— — — — — анаэробиоз 574
— — — — — морфология 573
— — — — — — колоний 574
— — — — — потребность в питании 575
— — — — — рост на средах 575
— — — — — споры 574
— — — — — токсины 576—578
— — — — perfringens A 565—573
— — — — — анаэробиоз 568
— — — — — капсула 566
— — — — — морфология 566
— — — — — — колоний 568
— — — — — потребность в питании 570
— — — — — рост на средах 570
— — — — — свойства протеолитические 571
— — — — — — сахаролитические 571
— — — — — споры и их устойчивость 567
— — — — — токсины 572
— — — — septicum 578—581
— — — — — морфология 578
— — — — — — колоний 578
— — — — — потребность в питании 579
— — — — — рост на средах 579
— — — — — токсины 580
— — — — sordellii 584
— — — — — культуральные свойства 584
— — — — — морфология 584
— — — — — токсины 585

Анаэробные стафилококковые инфекции 687—692
— — — возбудитель 687
— — — — биохимическая активность 687
— — — — рост на средах 687
— — — вызываемые заболевания 691
— — — диагноз бактериологический 692
— — — лечение 692
— — — распространение 691
— — — этиология 687—691
— — — — кокки анаэробные, классификация 690
— — — — стафилококки, классификация 690
Анаэробные стрептококковые инфекции 693—699
— — — диагноз бактериологический 698
— — — иммунология 695
— — — — бактериофаг 696
— — — лечение 698
— — — распространение 696
— — — этиология 693
— — — — стрептококки, биохимическая активность 693
— — — — — вызываемые заболевания 696
— — — — — патогенность для животных 695
Анаэробный миозит см. Анаэробная инфекция
Ангулярный блефароконъюнктивит 430—432
Аспергиллез 439
Африканский возвратный тиф см. Клещевой возвратный тиф

Бактероидный сепсис 710—713
— — возбудители 710
— — — патогенные свойства для лабораторных животных 712
— — диагностика бактериологическая 713
— — иммунология 712
— — клиника 713
— — лечение 713
— — течение 713
— — этиология 710
Баланопостит 517
— гангренозный 517
— диагноз 518
— дрожжевой 517
— лечение 518
— простой 517
— профилактика 518
— симптомы 517
— течение 517
— трихомонадный 517
Бартонеллез 408—411
— возбудитель 408
— инкубационный период 410
— лечение 411
— профилактика 411
— течение 410
— этиология 408
Беджел 481
— географическое распространение 482
— диагноз 481
— лечение 482
— профилактика 482
— эпидемиология 482

Бленнорея 495
Блефароконъюнктивит подострый 430—432
Болезни полости рта 434—446
Болезнь «чужих» в Иране см. Клещевой возвратный тиф
Ботриомикоз 422—424
— диагностика 424
— клиника 423
— лечение 424
— патологическая анатомия 423
— эпидемиология 424
— этиология 422

Венерическая язва см. Мягкий шанкр
Висцеральный сифилис 464—466
Возвратная горячка см. Возвратный тиф эпидемический
— лихорадка см. Возвратный тиф эпидемический
Возвратный тиф вшивый см. Возвратный тиф эпидемический
— — европейский см. Возвратный тиф эпидемический
— — космополитический см. Возвратный тиф эпидемический
— — эпидемический 15—38

Возвратный тиф эпидемический, возбудитель 15
— — — географическое распространение 36—38
— — — диагноз 27
— — — — микробиологический (лабораторный) 29
— — — инкубационный период 20
— — — иммунология 17
— — — клиника 20—26
— — — клиническая классификация 26
— — — лечение 28
— — — осложнения 27
— — — патогенез 17—19
— — — патологическая анатомия 19
— — — прогноз 27
— — — профилактика и меры борьбы 35
— — — эпидемиология 31—35
— — — — восприимчивость 34
— — — — источники инфекции 31
— — — — механизм передачи 32—34
— — — — характерные черты 34
— — — этиология 15—17
Врожденный сифилис 463
Вульвит(ы) 519
— вторичный 519
— гангренозный 519
— гонорейные первичные 520
— диагноз 520
— дрожжевой 519
— лечение 520
— острый 519, 520
— простой 519
— симптомы 520
— течение 520
— этиология 519

Газовая гангрена см. Анаэробная инфекция
Гидраденит 271
Гингивит язвенный 436
— — клиника 436
«Гнилой угол» 278
Гонорея 483—506
— возбудитель 483
— — свойства биохимические 484
— — — культуральные 484
— географическое распространение 505
— девочек 494
— женщин 491
— — гонорейное воспаление бартолиновой железы 491
— — — — канала шейки матки 492
— — — — мышечного слоя матки 492
— — — — преддверия влагалища (вестибулит) 491
— — — — придатков матки 493
— — — — слизистой оболочки матки 492
— иммунология 486
— инкубационный период 488, 491
— лабораторная диагностика 495—501
— — — серологические исследования 500
— — — среды 497
— лечение 501—504
— — иммунотерапия 503
— — критерий излеченности 504
— мужчин 488—491

Гонорея мужчин, гонорейное воспаление острое предстательной железы 490
— — — — — уретры 488
— — — — придатков яичка 489
— — — сужение уретры 489
— — простатит катаральный 490
— — — паренхиматозный 490
— — — фолликулярный 490
— осложнения 488
— патогенез 487
— профилактика 505
— личная 505
— течение 488—495
— симптомы 488—495
— эпидемиология 504
— этиология 483—486
Гранулема венерическая 513
— — инкубационный период 513
— — клиника 513
— — лечение 514
— — профилактика 514
— — эпидемиология 514
— — этиология 513
Грибковые заболевания полости рта 438—440

Заеда 278
Злокачественный отек см. Анаэробная инфекция

Импетигинозные процессы 277—281
Импетиго буллезное 277
— вегетирующее 279
— granulata s. pedicularis 281
— pediculosa 281
— scabiosa 281
— scrofulosa 281
— слизистых оболочек 279
— стрептококковое (контагиозное) 277
— — клинические разновидности 277
— — клиническое течение 277
— — лечение 280
— — осложнения 279
— — патогенез 277
— — патологическая анатомия 277
— — прогноз 280
— — этиология 277
— стрепто-стафилококковое (контагиозное) 280

Карбункул 271
— лечение 272
— профилактика 272
Клещевой возвратный тиф 39—59
— — — географическое распространение 57
— — — диагноз 46—48
— — — — дифференциальный 48
— — — иммунология 42
— — — инкубационный период 44
— — — лечение 48
— — — осложнения 46
— — — патогенез 43
— — — патологическая анатомия 43
— — — прогноз 46
— — — профилактика 58

Клещевой возвратный тиф, симптомы 44—46
— — — течение 44—46
— — — эпидемиология 49—57
— — — этиология 40
— — — — возбудитель 40
— рекурренс см. Клещевой возвратный тиф
— спирохетоз человека см. Клещевой возвратный тиф

Клостридиальный миозит см. Анаэробная инфекция
Конъюнктивит(ы) бактериальной этиологии 425—433
— овечий 433
— острый, вызванный кишечной палочкой 430
— — пневмококковый 429
— — стафилококковый 430
— — стрептококковый 430
— — эпидемический (Коха — Уикса) 425—429
— — — бактериологический диагноз 427
— — — лечение 427
— — — осложнения 426
— — — патологическая анатомия 426
— — — прогноз 426
— — — симптомы 426
— — — течение 426
— — — эпидемиология 428
— — — этиология 425
Коринебактериоз 433

Листериоз (листереллез) 384—393
— возбудитель 384
— географическое распространение 393
— диагноз 389—391
— иммунология 385
— лечение 391
— осложнения 386
— патогенез 386
— патологическая анатомия 386
— прогноз 388
— профилактика 392
— симптомы 387—389
— статистика заболеваний 393
— течение 387—389
— — формы 387
— эпидемиология 391
— этиология 384
Лихорадка от укуса клещей в Иране см. Клещевой возвратный тиф
Лишай лица простой 279

Мелиоидоз 346—373
— возбудитель 347
— — культивирование 349
— — морфология 347
— — патогенность для животных 352
— географическое распространение 372
— диагноз дифференциальный 364
— — лабораторный 362
— иммунология 353—356
— инкубационный период 359
— клиника 359—361
— — форма острая (тифоидная) 360
Мелиоидоз, клиника форма очень острая 359
— — — подострая 361
— — — хроническая 361
— лечение 365—368
— меры борьбы 370
— осложнения 361
— патогенез 356
— патологическая анатомия 357—359
— прогноз 362
— профилактика 370
— эпидемиология 368—370
— этиология 347—352

Микобактериоз абсцедирующий 417
— — клиника 417
— — патологическая анатомия 417
— — этиология 417
— кожный 414—416
— — клиника 414
— — лечение 415
— — патологическая анатомия 415
— — эпидемиология 415
— — этиология 414
Молочница 438
— клиника 439
— лечение 439
— осложнения 439
— патогенез 438
— патологическая анатомия 439
— этиология 438
Мягкий шанкр 508—512
— — возбудитель 508
— — диагноз клинический 510
— — — лабораторный 510
— — иммунитет 509
— — инкубационный период 509
— — лечение 511
— — осложнения 509
— — профилактика 512
— — течение 509
— — эпидемиология 511
— — этиология 508

Некробациллез 700—708
— возбудитель 700
— — гемотоксин 701
— диагноз 705
— — бактериологический 706
— иммунология 701
— инкубационный период 703
— клиника 703—705
— лечение 705
— патогенез 702
— патологическая анатомия 702
— прогноз 705
— профилактика 708
— эпидемиология 707
— этиология 700

Овечья офтальмия 433
Опрелость стрептококковая 281
— — клиническая картина 281
— — лечение 282
— — профилактика 282
Острая язва вульвы (Липшютца — Чапина) 515

Острая язва вульвы, диагноз 516
— — — клиника 515
— — — *форма «венерическая»* 515
— — — — гангренозная 515
— — — — милиарная 515
— — — лечение 516
— — — патогенез 515
— — — *прогноз* 516
— — — этиология 515
Острое воспаление вульвы 519

Панариций поверхностный 278
Пародонтоз 440—446
— *иммунологические показатели* 444
— клиника 442—444
— — рентгенологическая картина 444
— лечение 445
— осложнения 444
— *патогенез* 441
— патологическая анатомия 442
— профилактика 446
— этиология 440
Пастереллез 401—406
— возбудитель 401
— *диагностика лабораторная* 404
— иммунология 403
— лечение 405
— патогенез 403
— прогноз 404
— *профилактика* 406
— течение 403
— симптомы 403
— эпидемиология 406
— этиология 401—403
Перелой см. Гонорея
Персидский возвратный тиф см. Клещевой возвратный тиф
Пиодермии глубокие хронические 272
— профилактика 273
— — в условиях производства 274
— *стафилококковые* 259—274
— — патогенез 261
— стрептококковые 276—292
Пищевые токсикоинфекции, вызываемые clostridium perfringens 673—686
— — *диагностика лабораторная* 680—683
— — — — обнаружение токсина 680
— — clostridium perfringens BCDE и F, морфология 673
— — — — — колоний 673
— — — — рост на средах 673
— — — — свойства биохимические 674
— — — — — культуральные 674
— — — — споры 676
— — — — токсины 674
— — лечение 679
— — *патогенез* 677
— — патологическая анатомия 677
— — профилактика 685
— — симптомы 678
— — течение 678
— — *эпидемиология* 684
— — этиология 673—676
Псевдотуберкулез 395—399
— географическое распространение 399
— диагноз 398
Псевдотуберкулез, иммунология 396
— клиника 397
— *лечение* 399
— меры борьбы 399
— мировая статистика 399
— определение болезни 395
— — возбудителя 395
— *осложнения* 398
— *патогенез* 397
— патологическая анатомия 397
— прогноз 398
— профилактика 399
— эпидемиология 399
— *этиология* 395
Пузырчатка новорожденных 264—266
Пятая венерическая болезнь см. Гранулема венерическая

Рожа 286—292
— гистопатология 289
— диагностика 290
— иммунология 287
— лечение 291
— осложнения 291
— *патогенез* 288
— профилактика 292
— течение 289—291
— форма безлихорадочная 290
— — — белая 290
— — — *блуждающая* 290
— хроническая рецидивирующая 290
— эпидемиология 292
— этиология 287

Сап 327—345
— возбудитель 327
— — биохимическая активность 330
— — восприимчивость животных 330
— — свойства культуральные 327
— — — морфологические 327
— — *устойчивость к воздействию внешних* факторов 330
— географическое распространение 344
— диагноз дифференциальный 335
— — лабораторный 337—342
— *иммунология* 331—333
— инкубационный период 334
— лечение 336
— прогноз 335
— профилактика 343
— симптомы 334
— течение 334
— — форма острая 334
— — — хроническая 335
— эпидемиология 342
— этиология 327—331
Серрациоз 412
— клиника 413
— лечение 413
— этиология 412
Сибирская язва 295—324
— — возбудитель 296
— — — антигенная структура 299
— — — бактериофаг 299
— — — особенности патогенности 300
— — — свойства биохимические 297

Сибирская язва, возбудитель свойства культуральные 297
— — — токсин 301
— — — факторы вирулентности 300
— — географическое распространение 322—324
— — диагноз дифференциальный 315
— — — лабораторный 317—319
— — иммунология 303—309
— — — аллергия 309
— — — иммунитет активный 304
— — — — пассивный 308
— — — реакция иммунитета 308
— — — факторы естественной защиты 303
— — инкубационный период 311
— — клиника 311—315
— — — форма желудочно-кишечная 313
— — — — кожная 311—313
— — — — легочная 314
— — — — менингеальная 315
— — — — септическая 314
— — краткая история 295
— — лечение 315—317
— — меры борьбы 321
— — механизм инфекции 302
— — патогенез 310
— — профилактика 321
— — эпидемиология 319—321
— — этиология 296—302
Сикоз обыкновенный, стафилококковый или непаразитарный 262—264
Сифилис 447—475
— возбудитель 447
— врожденный 463
— иммунология 452—454
— инкубационный период 454
— классификация 456
— клиника 457—463
— — период вторичный 459—461
— — — — диагностика 459, 460
— — — — лейкодерма 460
— — — — поражение внутренних органов 461
— — — — — костей и суставов 461
— — — — сифилид папулезный 460
— — — — — пигментный 460
— — — — — пустулезный 460
— — — — сифилитическая папула 459
— — — — — плешивость 460
— — — — — розеола 459
— — — первичный 457
— — — — диагностика 457
— — — — твердый шанкр 457
— — — — — — гангренозный 459
— — — — — — *фагеденический* 459
— — — — шанкр миндалин 459
— — — — — панариций 458
— — — третичный 461—463
— — — — диагностика 462
— — — — форма бугорковая 461
— — — — — гуммозная 462
— лабораторный диагноз 466—469
— — — серологический 468
— лечение 469—473
— — критерий излеченности 472
— нервной системы 465
Сифилис, общее течение у человека 454—456
— патогенез 456
— патологическая анатомия 456
— профилактика 474
— эпидемиология 473
— этиология 447—452
Споротрихоз 439
Стафилодермии глубокие 266—274
— поверхностные 262—266
Стафилококк, морфология 238
— критерии патогенности 241
— лейкоцидины 249
— резистентность 241
— свойства биохимические 239
— — культуральные 239
— стафилокоагулаза 243
— токсиногенез 244—248
— энтеротоксин 248
Стафилококковые инфекции 237—257
— — иммунология 244—250
— — — лейкоцидины 249
— — — токсиногенез 244—249
— — — энтеротоксин 248
— — классификация 250
— — лабораторная диагностика 251—253
— — — — идентификация патогенных стафилококков с помощью типовых стафилококковых бактериофагов 252
— — патогенез 250
— — профилактика общая 255
— — — специфическая 256
— — эпидемиология 253—255
— — этиология 238—244
Столбняк 524—563
— возбудитель 524—531
— — жгутики 525
— — морфология 525
— — — колоний 528
— — обмен веществ 528
— — окраска 525
— — споры 526
— — токсин 529—531
— — — биохимические свойства 531
— — — метод очистки 531
— — — тетаногемолизин 529
— — — тетаноспазмин 529
— генерализованный 553—555
— головная форма 556
— диагноз 559
— — микробиологический 538—540
— — — исследование материала от больного и трупа 538
— — — — перевязочного материала, кетгута и шелка 539
— — — — почвы, пыли и воздуха 540
— иммунитет активный приобретенный 533
— — — — ревакцинация 534
— — влияние ионизирующих излучений 535
— — естественный 532
— — ускоренные методы получения 535
— иммунология 532—537
— инкубационный период 553
— клиника 553—560
— лечение 560—563

Столбняк лицевой паралитический 556
— локальный 553, 555
— новорожденных 558
— осложнения 559
— патологическая анатомия 537
— послеоперационный 557
— послеродовой 557
— прогноз 555, 559
— профилактика 547—550
— симптомы 553—560
— — клонические судороги 554
— — сардоническая улыбка 553
— — тризм 553
— столбнячный анатоксин 531
— течение 553—559
— — форма легкая 556
— — — среднетяжелая 556
— — тяжелая 557
— эпидемиология 540—546
— — источники инфекции 540
— — распространение 542
— — — зона вторая 545
— — — — первая 543
— — — — третья 545
— — — — четвертая 545
— — у раненых в военное время 546
— этиология 524—532
Стоматит угловой 278
— язвенный 437
— — диагностика 437
— — лечение 437
— — осложнения 437
Стрептодермия(и) дермальные 283—292
— диффузная острая взрослых 282
— — хроническая 282
— — — клиника 282
— — — лечение 282
— — — профилактика 283
— папулоэрозивная 278
— эпидермальные 277—283

«Табе-гераб-гез» см. Клещевой возвратный тиф
Триппер см. Гонорея
Тропический сифилис см. Фрамбезия
Туляремия 190—233
— возбудитель 190
— географическое распространение 230
— диагноз дифференциальный 211
— — лабораторный 212—214
— — — аллергическая внутрикожная проба с тулярином 213
— — — бактериоскопия 223
— — — биологическая проба 224
— — — в объектах внешней среды 222
— — — идентификация микробов, выделенных при бактериологическом исследовании 226
— — — метод биологический 212
— — — — серологический 212
— — — посев 224
— — — реакция нейтрализации антител 228
— — — — преципитации 227
— — — у животных диких 222
Туляремия, диагноз лабораторный у животных домашних 228
— — — — кровососущих членистоногих 222
— иммунология 196—199
— инкубационный период 202
— классификация клинических форм 202
— клиника 202—211
— — период разгара болезни 204
— — пневмония 210
— — форма абдоминальная 207
— — — ангинозно-бубонная 206, 209
— — — бубонная 205
— — — генерализованная 207
— — — глазо-бубонная 208
— — — легочная 207
— — — — альвеолярно-метастатический вариант 207
— — — — бронхоаденитический вариант 207
— лечение 214
— осложнения 211
— патогенез 199—201
— — схема 201
— патологическая анатомия 201
— природная очаговость 218—222
— профилактика 228—230
— статистика заболеваний 230—233
— эпидемиология 215—218
— — пути передачи инфекции 216
— эпизоотология 218—222
— этиология 190—196

Угловой блефарит 430—432
Уретрит(ы) аллергические 521
— невенерические инфекционные 521
— негонококковый 521—523
— — диагноз 522
— — инкубационный период 522
— — лечение 522
— — патогенез 521
— — симптомы 522
— — течение 522
— — этиология 521
— неинфекционные 521
— неспецифический см. Уретрит негонококковый
— простой см. Уретрит негонококковый
— псевдогонорейный см. Уретрит негонококковый

Фагеденический перицементит см. Пародонтоз
Физоспирохетозы 434—438
— патогенез 435
— патологическая анатомия 436
— этиология 435
Фликтена околоногтевая 278
Фолликулит 262
Фрамбезия 477—480
— диагноз клинический 479
— — лабораторный 479
— инкубационный период 478
— клиническое течение 478
— лечение 479
— патогенез 475

Фрамбезия, патологическая анатомия 477
— прогноз 479
— эпидемиология 479
— этиология 477
Фурункул 266—270
— диагноз 268
— лечение местное 268
— — общее 269
Фурункулез 266—270
— диагноз 268
— лечение местное 268
— — общее 269

Хромобактериоз 420
— иммунитет 420
— клиника 421
— лечение 421
— патологическая анатомия 421
— эпидемиология 421
— этиология 420

Чирей см. Фурункул
Чирьеватость см. Фурункулез
Чума 61—145, 149—187
— борьба с ней 141—145
— — — — госпитализация больных 141
— — — — вскрытие и захоронение трупов умерших 102, 142
— — — — изоляция лиц, соприкасавшихся с больными, трупами и зараженными вещами 142
— — — — карантин 142
— — — — ликвидация очага заболеваний 143
— — — — меры личной профилактики 144
— — — — обеззараживание в очаге заболеваний 143
— — — — обсервация населения в неблагополучной по чуме местности 143
— — — — организация работ по локализации и ликвидации очага заболеваний 144
— диагноз дифференциальный 112—115
— — — с крупозной пневмонией 113
— — — — лимфаденитами острыми 114
— — — — сапом острым 114
— — — — сибирской язвой 113
— — — — туляремией 114
— — лабораторный 115—121
— — — исследуемый материал 115
— — — ускоренные методы 118—121
— инкубационный период 108
— история 61—65
— — пандемия вторая 62
— — — первая 61
— — — третья 64
— клиника 105—112
— — бубон вторичный 105
— — — первичный 105
— — форма бубонная 109—111
— — — — осложнения 110
— — — кишечная 106, 112
— — — кожная 105
— — — кожно-бубонная 106
— — — легочная 106
— — — — первичная 111
— — — — пневмония 107
Чума, клиника, форма септическая 106, 112
— классификация клинических форм 107
— лечение 149—182
— — комплексное, антибиотиками 180
— — — — и сульфаниламидными препаратами 181
— — мономицином 180
— — общая схема 179
— — симптоматическое 183
— — стрептомицином 179
— — характеристика применяемых препаратов 160—179
— микробиология 65—67
— — бактериофаг 76
— — возбудитель, жизнеспособность 73
— — — изменчивость 74—76
— — — морфология 67
— — — окраска 68
— — — свойства биохимические 71—73
— — — — культуральные 68—71
— иммунология 78—90
— — антигенная структура микроорганизма 84
— — защитные механизмы в приобретенном иммунитете 89
— — методы иммунизации 86
— — связь между вирулентностью и фагоцитозом 82
— — стабилизация иммуногенных свойств вакцинного штамма 89
— — токсин 82
— — факторы вирулентности 79—82
— осложнения 108, 183—187
— — лекарственные 186
— — — предупреждение 186
— — неспецифические 184
— — специфические 184
— патогенез 90—105
— — формы бубонной 91
— — — кожной 101
— — — первично-кишечной 101
— — — — легочной 97
— — — — септической 101
— патологическая анатомия 90—105
— — — формы бубонной 91—97
— — — — кожной 101
— — — — первично-кишечной 101
— — — — — легочной 98—100
— — — — — септической 100
— — — у грызунов 102—105
— природная очаговость 127—136
— профилактика 136—140
— — вакцинация 140
— — истребление грызунов 239
— — санитарно-просветительная работа 140
— — экстренная 182
— — — применение препаратов 182
— — эпидемиологическая разведка 138
— течение 108—112
— симптомы 108—112
— эпидемиология 121—127
— — формы бубонной 121—124
— — — легочной 124—127
— эпизоотология 127—136

Шанкроид см. Мягкий шанкр
Эктима обыкновенная 283
— — диагноз 284
— — *клиника* 283
— — лечение 284
— — патогистология 283
— — профилактика 284
— проникающая 284
Эндемический сифилис см. Беджел
Эпидемический возвратный спирохетоз см. Возвратный тиф эпидемический
Эризипелоид 376—382
— возбудитель 376
— географическое распространение 382
— диагноз 379
— иммунология 377
— лечение 380
— осложнения 379
— патогенез 378
— патологическая анатомия 378
Эризипелоид, прогноз 379
— профилактика 381
— симптомы 378
— *статистика заболеваний* 382
— течение 378
— — форма генерализованная 379
— — — кожная 378
— — — кожно-суставная 379
— эпидемиология 380
— этиология 376

Язва пиококковая хроническая 284
— — — диагноз 286
— — — клиника 285
— — — лечение 286
— — — патогенез 284
— — — *патологическая анатомия* 285
— — — этиология 284
Язвенная гранулема половых органов см. Гранулема венерическая

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ

Абдулаев Д. М. 26
Абрамова Г. Ф. 154, 157, 159
Абрамович Л. А. 286
Аванян Л. А. 69, 90
Аве 64, 432
Аверьянова Е. И. 103, 535
Агеев А. К. 266, 625
Адамов А. К. 117
Айдинян С. А. 612
Айкимбаев М. А. 158, 159, 181
Акатов А. К. 254, 412 414, 417, 422, 591
Акиев А. К. 122, 124
Акимова В. В. 625, 626
Акимович В. В. 117, 119, 299
Акопянц А. И. 508
Александрова Е. М. 169
Алешина Е. Н. 115, 157, 163, 165, 172, 175, 180, 181
Алтарева Н. Д. 87, 88
Алфеева С. П. 43
Альтайер 613
Алымов А. Я. 42, 51
Ананова Е. В. 215, 224
Ананян С. А. 199
Андриевский С. С. 295
Андрощук С. М. 532
Аникин А. Ф. 703, 704, 705
Анисимов П. И. 67
Анкудинова Т. В. 259
Аннагиев А. А. 386
Анохина С. В. 331, 339, 364
Антонов А. М. 87, 88, 176
Анциферов М. И. 221
Апасова Е. И. 259
Арапов Д. А. 611, 612, 614, 619, 620, 622, 624, 626, 634, 635, 646, 648, 658
Аристовский В. М. 16, 32, 35, 42, 448, 596
Артемьев С. А. 515, 517, 518, 521, 523
Архангельская Н. П. 158, 168, 175, 177
Архангельский Г. Н. 34
Архангельский П. Ф. 425, 426, 428
Архипова В. Р. 305
Атлас Я. Е. 264
Афанасьева В. 540
Ахмеджанов Р. А. 706
Ахутин М. Н. 612, 622, 635, 655, 659, 662, 667, 670
Ашурова И. Х. 123

Базан О. И. 250
Базилевский Б. Г. 597
Базунова Л. П. 169
Байтурина О. Ш. 330
Бакало А. Е. 74
Бал В. Д. 435
Балаян Л. Б. 595
Балянская Г. З. 445
Баринский Ф. Г. 37
Бароян О. В. 65, 324
Баскин М. М. 617
Басман Л. И. 451
Бахрах Е. Э. 68, 69, 86, 89
Башенин В. А. 35, 295
Беднова В. Н. 649, 496, 497
Безредка А. М. 310, 560
Безсонова А. А. 71, 72, 74, 75, 152
Берлин А. Л. 72
Бейлинсон А. В. 619
Беклемишев И. П. 557
Беликов Г. П. 316
Белов М. П. 596
Белоус И. А. 58
Беньямович Е. Б. 257, 282, 285, 286
Бергольцева Л. А. 585, 597, 608
Бережная З. Г. 288
Беридзе М. А. 270
Беркутов А. Н. 625, 644
Бернгоф 19, 29, 270
Берташевич Е. М. 154
Бещева Н. И. 19, 33
Билибин А. Ф. 58, 166, 186, 211, 214, 387, 554
Благовещенский В. А. 532, 576, 590, 591, 592
Блюменталь М. Л. 596
Боброва А. С. 202, 557
Богданов П. 295
Боголепов А. А. 265, 449
Боевская Г. М. 260
Борзенков А. К. 72, 122
Борисова Л. В. 580
Бородин В. П. 221
Борташевич Е. Н. 155
Борю С. И. 487
Бражникова М. Г. 176
Брауде И. Р. 22
Брауде Р. С. 260, 263
Браул Я. Е. 103
Бриль М. Т. 284
Броштейн Б. Г. 487
Бруннер Л. Ф. 270
Брусиловский Д. М. 612
Брусин А. М. 18, 34
Брызгалова В. А. 630
Буачидзе С. М. 559
Булатова Т. И. 535, 541, 591, 592, 593, 629, 530, 631, 684, 685, 710
Булах О. С. 372
Бунтин Е. В. 154, 157, 165, 178
Бурденко Н. Н. 546, 612, 620, 622, 646, 663, 669, 671
Бурдо М. И. 152
Буренкова Л. А. 386
Бурова А. Е. 608
Быкова З. А. 78
Быкова О. Н. 435, 437
Быченко Б. Д. 346, 566, 567, 570, 571, 588, 596, 673, 678, 684, 685

Вайндрах Г. М. 24, 295
Валеева М. Г. 292
Ван 613
Васильев А. П. 327, 606
Вевиоровский А. А. 453
Ведьмина А. Е. 172

Великанов И. М. 590, 591
Верещинова Н. К. 176, 193
Вершилова 152
Видманова А. С. 624
Викторов Л. К. 253
Вильямс 613
Вилявин Г. Д. 378, 379, 380, 382
Винкельштейн 613
Винникова Н. И. 445
Виноградова И. Н. 532, 570, 575, 577
Вишневский А. В. 380
Вишневский С. Н. 331
Владимиров А. А. 296, 320
Власова Е. В. 576, 577, 578, 584, 591, 630
Вовси М. С. 253
Волгин Ю. Б. 401, 565
Волкова З. М. 541, 579, 589, 590, 591, 592, 594, 627, 630, 631
Волкович Н. М. 635, 639
Вольферц А. А. 190, 195, 202, 207, 214
Вольфсон З. И. 556
Воробьев А. А. 532, 593
Воронкова М. М. 190
Воротынцев А. П. 646, 647
Воскресенская Г. А. 523
Воскресенский Б. В. 255, 256, 548
Выгодчиков Г. В. 237, 241, 242, 244, 245, 254, 257, 259, 260, 269, 589, 593, 630, 631
Высокович В. К. 92, 96, 97, 98, 102, 296
Вышелесский С. Н. 296, 331, 333
Вязов О. Е. 292

Габричевский Н. Г. 17
Гаджиев Р. Г. 485
Газзатуллина С. К. 154, 158, 168
Газингер 463
Гайский Н. А. 197, 198, 199
Галанова Н. В. 330, 332
Галлер Г. П. 28
Гальперин Э. А. 17, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 58, 287, 288, 289, 291, 679
Ганиев М. К. 386
Ганнушкин М. С. 389
Гапонько А. С. 532
Гапочко К. Г. 346
Гарин Н. С. 296, 346
Гармазова А. Д. 349, 368
Гаузе Г. Ф. 154, 163, 176
Гезер Г. 62
Гейденрейх Л. 15, 19
Гейзлар М. 402
Гельман Х. И. 343, 344
Гельтцер Р. Р. 448, 449, 450
Геништа И. 287, 289, 290
Генкина Ф. Б. 589 , 617, 618
Германова К. И. 624,625, 626
Гессе М. М. 24
Гиззатуллина С. К. 175, 177
Гильгут Е. А. 533, 567, 569, 606
Гильдин С. Р. 532
Гильзин М. А. 175
Гиндин А. П. 197
Гинзбург И. С. 441
Гинзбург Т. М. 469
Гинкер И. С. 132
Гинсбург Н. Н. 295, 300, 302, 303, 304, 305, 306, 317, 321, 322
Гиппократ 483
Гирголав С. С. 553
Гитман С. М. 270
Гладких С. Г. 37
Глауберзон С. А. 273
Глотова Е. В. 596
Глуховцев Г. Д. 377
Гокинаева Л. И. 264, 265
Големба П. И. 279
Головачева В. Я. 381
Голосовкер С. Я. 266, 282
Голота Я. А. 381, 282
Гольденберг А. З. 428
Гольдфарб Л. М. 115
Голяницкий 640, 657, 668
Гончаров П. П. 624
Гончарова Н. С. 299
Горгиев Т. Б. 270
Гориневская В. С. 614, 654, 663
Горохов В. И. 149, 156, 158, 163, 176, 180
Горчаков И. А. 279
Горюнова В. В. 292
Грагерова Р. Б. 259
Гращенков Н. И. 565, 610, 645
Григорьев П. С. 624
Гримсон 613
Гринсберг И. Р. 609, 610
Гринфельд Н. А. 382
Гриценко Н. А. 585
Гродко Н. С. 579
Громашевский Л. В. 24, 33, 35, 65, 121, 125, 295
Громов В. В. 556
Гроссе В. Ф. 442
Груз Е. В. 299
Губарев Е. М. 69, 72
Губина Н. Е. 69, 90
Гудкова Е. И. 385, 392, 395, 610
Гуляев А. В. 291, 292
Гурвич С. Д. 596
Гуревич Р. М. 287
Гуревич Ю. К. 260
Гусейнов Д. Ю. 357
Гусман Б. С. 306
Гутман М. Г. 658

Дааль-Берг И. И. 630
Давидович Д. М. 269
Давыдов Г. М. 619
Давыдовский И. В. 19, 287, 288, 292, 456
Данков С. С. 159, 181
Данышев И. А. 403
Движков П. П. 193
Девятова А. П. 399
Делекторский В. В. 448, 450
Дембская В. Е. 493, 500
Демидова Е. К. 153
Демидова М. В. 486
Денекевич А. С. 331
Денисенко Л. К. 119
Денисова Е. П. 89
Дерптская 297
Дертева И. И. 79, 89, 90
Джапаридзе М. Н. 72
Джунковский Е. П. 40
Дмитриев А. И. 486, 504
Дмитриева А. И. 256
Дмитриева Т. И. 542
Добрейцер И. А. 296
Довженский С. И. 260
Долгопольская А. М. 254, 256
Долинин В. Л. 617
Домарадский И. В. 69, 78, 119, 167, 171
Домбровская Ю. Ф. 255
Донсков В. В. 127
Донской Н. А. 140
Доризо К. Г. 101
Дорофеев К. А. 190
Доценко П. С. 587, 590
Дробышевская А. И. 623
Дрожевкина М. С. 195, 226
Дударенко Г. В. 595
Дудинов О. А. 425, 427
Дунаев Г. В. 307
Дунаева Т. Н. 195, 218, 219, 226, 380, 381
Дымарский Л. Ю. 267
Дюшкян Г. Х. 79

Евдокимов А. И. 434, 437, 441, 442
Евдокимова Н. И. 168
Егорова А. П. 256
Егорова В. Д. 119
Елкин И. И. 152
Елкин Ю. М. 169
Елыгина К. Н. 385
Емельянова О. С. 191, 192, 195, 196, 197, 198, 224, 226, 227
Ерез С. Л. 553
Ермилов А. П. 154, 158, 165, 168, 172, 175, 177
Ермоленко А. И. 290
Ермольева З. В. 157, 175, 178, 625
Есснер М. 264

Жабин В. И. 103
Жалобовский И. Л. 330

Жданов В. М. 80, 87, 292, 521
Желтенков А. И. 83
Житомирский В. К. 19, 29, 31
Жордания Т. К. 45, 48, 54
Жуков-Вережников Н. И. 67, 75, 86, 87, 89, 91, 97, 115, 118, 149, 151, 152, 154, 155, 156, 158, 159, 161, 163, 168, 169, 171, 176, 180, 181, 184
Жукова Е. И. 441, 442
Жукова М. Д. 328, 338
Журавлев П. М. 621

Заболотный Д. К. 95, 96, 97, 98, 127, 149, 161, 451
Забродская В. Ф. 441
Завьялова Н. К. 64, 149, 153, 154, 156, 158, 159, 176, 180, 181
Заева С. П. 621
Заиграев М. А. 486
Зангиев Г. Ф. 663
Заплатина С. И. 72
Запорожченко А. Я. 320
Зархи Г. И. 221, 260, 263
Засухин Д. Н. 54, 408
Захаров И. В. 702
Захаров П. В. 65, 98
Захарова Г. А. 154, 156, 157, 158, 163, 165, 176, 178, 180
Захарьян Т. А. 540
Здродовский П. Ф. 534, 536
Зелевинская С. А. 587, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 627, 629, 630
Зеликова Р. Л. 451
Зельманович Р. Я. 532, 589
Земляницкая Е. П. 425, 678, 683
Земсков Е. М. 534
Земцова И. Н. 299
Зильбер Л. А. 18
Зильберт Я. Ф. 509, 510
Зимина О. И. 575, 626, 627
Зимницкий А. А. 614
Златкина С. А. 257
Золотарева М. М. 426, 428
Зотов А. П. 299

Иваницкая Л. И. 176
Иванов В. А. 69
Иванов К. К. 631
Иванов Н. К. 592
Иванов Н. Р. 154, 158, 165, 168, 175, 176
Иванова В. И. 155
Иванова Л. Г. 570
Ивановский Н. И. 176
Ивановский Н. Н. 72, 152
Иверсен Ф. Ф. 28
Итумнов А. И. 266
Измайлова М. К. 532
Израильсон М. М. 277, 278
Иллютович А. Ю. 541, 553
Ильин И. И. 522
Имамалиев С. А. 372
Иоффе И. Г. 122, 128, 131, 133
Исаев Л. М. 46, 50
Исполатовская М. В. 572, 578, 591
Истманов С. С. 508
Ишув Л. А. 257, 270

Кабирова М. Б. 542
Каган Г. Я. 496
Каган Ф. И. 627, 702, 706
Казас И. И. 427
Каздобина И. С. 591
Калабухов Н. И. 122, 133
Калинина Л. Г. 596
Калиниченко Н. Ф. 626, 627
Калиткина Т. А. 197
Калломон Ф. К. 515
Кальнинг О. Н. 343, 345
Каневич Э. М. 259
Каплинский М. Б. 378
Карпов С. П. 222
Карпова Е. М. 19, 20
Карпузиди К. С. 69
Карташева А. Л. 154, 155, 157, 159
Карташов П. Н. 441
Карчевская В. К. 381
Карышева К. А. 494, 515
Касаткин Б. М. 141
Кассирский И. А. 25, 39
Кац Л. Н. 299
Кацитадзе В. А. 534
Кашинцева Н. С. 533, 630
Кашкин П. Н. 176, 496
Квашнина А. С. 72
Кебеджиев 324
Кешишьян М. Н. 49
Кивман Г. Я. 176
Кишенский Д. П. 92, 94, 95, 97
Климова Т. К. 396, 399
Клодницкий Н. Н. 98
Князева В. А. 118
Ковалев Г. К. 158, 168, 175, 177
Коваленко Я. Р. 701, 702, 703, 705, 706, 707, 708
Коваленкова В. К. 176
Коварский М. С. 137
Ковтунович Г. П. 567, 586, 587, 596, 612, 617, 618, 619, 620, 621, 623, 661
Кожевников А. Я. 263
Кожевников П. В. 277
Кожевникова Т. П. 579
Козакевич В. П. 64, 130
Козлов М. А. 558
Козлов М. П. 89, 169
Кокин Г. А. 621
Колесник В. С. 202
Колесников Н. М. 97
Колобкова А. И. 316
Кольцова А. А. 532
Колядицкая Л. С. 195
Коляков Я. Е. 331, 343, 345, 403, 406, 700, 701
Комкова О. А. 590, 591, 595, 597, 603, 629
Кондратьев В. А. 630
Кондратьев Г. Г. 260, 279, 283
Кондратьева В. Ф. 624
Коновалова Л. Н. 530
Коновалова С. Ф. 71
Константинов В. Н. 612
Константинова В. И. 590
Константинова М. А. 349, 368
Корнев И. С. 532
Корнилова А. Л. 384, 392
Корганова-Мюллер Ф. С. 554, 557, 558, 559
Коробов М. А. 532
Коробкова Е. И. 65, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 82, 83, 86, 87, 88, 89, 90, 118, 140, 154, 157, 161, 163, 171, 174, 176, 178, 316, 487
Коровицкий Л. К. 614
Коровников А. Ф. 40
Короный А. А. 320
Космодамианский В. Н. 621
Кост Е. А. 297
Котельников Г. Ф. 83
Кох 32
Кравченко А. Т. 327, 330, 331, 332, 340, 342, 343, 344, 592, 631
Краевский А. Н. 553
Красильников Н. А. 66, 420
Краснощекова Т. И. 155
Крастелевская С. А. 281
Крейнин В. М. 257
Кремлев Г. И. 528
Крестовникова В. А. 596
Кричевский И. Л. 617
Крический А. М. 270, 278
Кротов М. И. 662
Крутова А. Н. 206
Крыжановский Г. Н. 536, 537
Крымов А. П. 612, 639
Кудинова М. К. 176
Кудрин Я. А. 25
Кузмайте Р. Н. 395, 396, 399
Кузнецова В. И. 176
Кузьмина А. П. 590 591
Кузьминский А. С. 392
Кулеша Г. С. 19, 97, 100, 101
Куликова В. Л. 119
Кунцевич И. Е. 159
Купалов А. А. 22
Куприянов П. А. 612
Кураев И. И. 121
Кускова В. Ф. 442, 444
Кучерук В. В. 128, 220, 222

Лавосидис К. Я. 158, 159, 181
Лаврова М. Ф. 176

Лазарева Е. Н. 157, 175
Лалазаров Г. А. 124, 149, 174
Лалазарова И. Г. 72, 167
Лаптев В. А. 286
Ларина В. С. 169
Ларина И. А. 572, 579, 589, 591, 593, 627, 628, 630
Ласкин В. Е. 596
Ласс Д. И. 451
Латышев Н. И. 49
Лациник Е. Я. 553
Лащенков П. Н. 237
Лебедев И. С. 647
Лебедева Е. А. 67, 607
Лебедева З. И. 250, 255, 256
Лебединский В. А. 346
Лебединский В. Н. 331
Левачева З. А. 393
Левдикова Г. А. 572
Леви М. И. 73, 89, 118, 120, 228, 372
Левин О. А. 612, 619, 620, 622, 624
Левина А. А. 103
Левина Е. Н. 299
Левкович О. И. 588, 589, 606
Ленская Г. Н. 72, 73, 74, 75, 152, 154, 157, 158, 161, 163, 165, 167, 168, 175, 176, 178
Ленц М. Н. 532
Леонова Н. А. 35
Леперт З. С. 449
Лешкович Л. И. 79
Либов А. П. 250
Ливкина Е. Г. 486, 501
Линде Е. И. 486
Линник Т. Г. 377, 380
Липатова Т. И. 152
Лискина И. В. 79
Лисовская С. Н. 500
Лобан К. М. 553, 554
Лобанов В. Н. 90, 94, 97, 98, 101, 102, 103, 127
Логвинский Г. Б. 557
Лозинский Л. И. 557
Лопатина Ж. М. 291
Лопатухина Л. Г. 154, 157, 159
Лотоцкая В. В. 393
Лотоцкий Б. В. 47
Лохов М. Г. 71
Луговая Л. В. 67
Лукаш Б. 402
Лурье С. С. 257, 469, 497
Львов А. Н. 612, 620, 622, 624, 626, 654
Лямперт И. М. 287, 288
Ляховицкий Н. С. 489, 504

Магнитский В. И. 40
Мажбин А. М. 557
Мазурин А. В. 588
Майорова И. П. 591
Майский И. Н. 151, 154, 156, 198, 213, 216
Макаренко И. Г. 300, 302
Макарова В. Р. 532
Макаровская Л. Н. 154, 157, 163, 165, 167, 172, 175, 178, 180, 181
Максимович М. И. 541
Максимов А. А. 222
Малинина З. Е. 79, 89, 118, 154, 163, 169
Малкина М. Г. 556
Мальцева А. К. 704, 705
Мамот А. Г. 120
Мангейм А. Е. 614
Мануильская Т. М. 576
Мануйлов А. И. 553
Мари Н. Н. 296
Маркузе К. П. 291, 292
Мармалевская Л. Я. 590
Мартынов А. В. 668
Мартынов Д. А. 661
Марциновский Е. И. 24, 441, 442
Маслова Т. Н. 302, 303, 306
Матвеев К. И. 11, 346, 501, 524, 530, 532, 533, 534, 535, 536, 541, 542, 543, 553, 558, 565, 569, 570, 575, 588, 590, 591, 592, 593, 595, 596, 605, 613, 625, 627, 629, 630, 631, 673, 681, 687, 693, 710
Матвеец Л. С. 199
Матикашвили Н. В. 54
Машкиллейсон А. О. 259
Машкиллейсон Л. Н. 251, 257, 259, 260, 261, 268, 273, 274, 276, 282, 283, 284, 285, 286, 423
Машков А. В. 193
Маят В. С. 316
Мгебров М. Г. 278, 282
Медведев А. С. 156, 158, 176, 180
Медведева Г. И. 199
Медведева Т. И. 593, 609, 617, 695, 696, 697
Мелких Т. А. 25
Мельник В. А. 596
Мельников А. В. 519, 621, 624, 644, 654, 655, 667
Мельников В. Н. 532
Мельникова А. Ф. 154, 158, 159, 168, 175, 177, 181
Мечников И. И. 15, 17, 18, 296, 300, 303, 451, 607
Мечутковский О. О. 20
Мещеринова А. Н. 570, 571, 588
Мещерский Г. И. 264, 265, 277, 279, 281
Мигулина Т. В. 306
Мигунов Б. И. 441, 442
Микулин М. А. 123
Милославский М. Г. 618
Минкевич И. Е. 605
Минскер С. М. 257, 260, 269, 270
Минх Г. Н. 15, 20, 32, 64
Миронов А. И. 177
Миротворский К. А. 320
Михайлов И. Ф. 198
Михайлова М. И. 532
Мишустин Е. В. 605, 606
Мищенко Н. К. 50, 53
Млинаревич В. В. 23
Монаенкова А. М. 534
Монастырский Н. Д. 524
Моргунов И. Н. 535
Мордвинкин А. Н. 247
Морозенко М. А. 610
Морозкин Н. И. 24
Морозов М. А. 244, 574
Москвин И. А. 32, 35, 53, 58
Мосолова Л. Н. 119
Мочутковский О. О. 15, 34
Муравьева Л. И. 176
Муромцев С. Н. 589
Мухамедьяров Г. И. 618
Мясников С. М. 612
Мясников Ю. А. 228, 382

Набокова А. В. 382
Нагорский В. Ф. 320
Назаров М. Г. 330
Наследышева С. И. 606
Наумов Н. П. 130, 133, 134, 135, 141, 222
Нгуен Фук-Нги 558
Немирович-Данченко О. Р. 627
Несмеянов Н. Н. 440
Нетребенко А. В. 595
Нечаевская М. Р. 585, 611, 620, 625, 627
Нечецкая Р. М. 154, 163
Никаноров С. М. 103
Никитина В. Д. 570, 590, 591
Никитина Л. Б. 403, 405
Никифоров В. М. 19
Никифорова Н. М. 403
Николаев Н. И. 61, 87, 121, 123, 125, 136, 155, 158, 159, 178, 181
Николаевская М. А. 259
Никольский В. В. 403
Никольский Н. М. 345
Новиков М. Ю. 612
Новикова Е. И. 124

Обухова О. В. 630
Овчинников Н. М. 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 469, 477, 481, 483, 486, 487, 488, 496, 497, 499, 500, 508
Оганесян П. Г. 451, 452
Оглоблина Л. С. 594
Огиева Н. С. 384, 385, 386 388, 390, 392
Оленев Н. О. 54
Олсуфьев Н. Г. 195, 196, 197, 218, 221, 223, 226, 228, 230, 376, 377, 380, 381, 384, 385, 390, 392, 405

Онанова А. Н. 556
Опокин А. А. 612, 635, 649
Оппель В. А. 635, 638
Оречкина М. Л. 259
Орзуев М. И. 541
Орлов А. В. 42
Орлова К. Е. 257
Осипова З. А. 487
Осолипкер Б. Е. 156
Островский А. Д. 255
Островский Г. Д. 158, 159, 181

Павлов Н. М. 425, 427, 429
Павлов С. Т. 264, 267, 268, 281, 282, 453
Павлова Л. П. 73, 77, 89, 90
Павловская В. Е. 469
Павловский А. Д. 612, 638, 641, 668
Павловский Е. Н. 11, 31, 35, 39, 41, 42, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 53, 54, 58, 128, 130, 133
Палант Б. Л. 585
Палкина Н. А. 577
Панина А. И. 42, 43
Парадоксов Л. Ф. 428
Пастухов Б. Н. 155
Патканьян К. Г. 285
Патрик Н. П. 556
Пашков Б. М. 438
Первомайский Г. С. 56
Перельдик Д. Л. 278
Перов Н. Н. 620
Перцовская М. И. 542, 605, 606
Першин Г. Н. 627
Песина З. А. 496, 501
Петерсен О. В. 508
Петин С. И. 97, 98
Петренко М. Д. 625, 626, 697
Петрищева П. А. 11, 53
Петров А. М. 452
Петров В. Г. 222, 392
Петров Н. Н. 622, 639, 641, 656, 660, 667, 668
Пехов А. П. 171
Пешков А. М. 68
Пивоваров Ю. П. 678, 684
Пилипенко В. Г. 199, 221
Пирогов Н. И. 270, 287, 621, 635, 637, 649, 652, 653, 658
Планельес Х. Х. 170, 175
Платонов Е. Е. 441
Плетнева Н. А. 389
Плецистый Д. Ф. 534
Плисан О. Г. 612
Плоскирев Н. В. 570
Плотников Н. Н. 39
Плотникова В. А. 403
Погребщикова Т. А. 704, 705
Подвысоцкая О. Н. 263
Подгаецкая М. Г. 286
Пожарисский И. Ф. 92, 93, 94, 102, 201, 202
Позывай Т. Т. 49
Покровская М. П. 67, 75, 82, 87, 88, 89, 396
Покровский А. И. 426, 429
Покшишевский Н. А. 320
Полумордвинова Е. Д. 207
Полякова П. И. 259
Поманская Л. А. 195, 385, 392, 393
Померанцева Г. А. 155
Пономарев А. В. 619, 630, 671
Пономарев К. А. 627
Пономарева Т. Н. 302, 306, 380, 406
Попов Л. В. 22, 26
Попов П. П. 35, 50
Попова Л. И. 561
Порудоминский И. М. 486, 488, 489, 490, 501, 521, 522, 523
Поспелова-Штром М. В. 44
Постовит В. А. 288
Пояркова М. А. 532
Предтеченский С. Н. 98, 126
Преображенская Т. П. 175, 176
Прозоровский Е. В. 241
Прудентов Н. А. 702
Пряхин И. И. 596
Пунин Б. В. 644
Пунский Е. Е. 72
Пустовалов В. Л.
Пучкова Т. И. 226
Пушкарев П. 19

Равич И. В. 175
Ралль Ю. М. 73, 128, 130, 133, 134, 136
Рассказова А. К. 392
Ратгауз В. Г. 595
Раутенштейн Э. И. 276
Рахманов В. А. 264, 268, 274, 282, 451, 511
Рашба Н. Л. 155
Ребреева Л. Н. 442
Ревнивых А. 702
Рево М. В. 299, 307, 328, 331, 338, 403
Резепов Ф. Ф. 534
Ремизова Е. Н. 501
Решетняк В. З. 606
Рикман-Орлова Е. И. 613
Рогозин И. И. 121, 128, 130, 140
Родкевич Л. В. 381
Родякин Н. Ф. 266
Рождественская В. О. 590
Розенберг Н. К. 25, 310, 316, 558, 559
Розенблюм А. И. 15
Розенталь С. К. 263
Розеньер Л. А. 22, 24
Россиянский Н. Л. 282
Рохлин Д. Г. 657
Рубина М. А. 221
Руднев Г. П. 101, 102, 108, 114, 149, 154, 166, 178, 199, 201, 202, 205, 207, 211, 214, 291, 300, 310, 311, 315, 319, 334, 336
Рунова В. Ф. 570
Русаков А. В. 644, 646, 647,
Рустемова Д. М. 259
Ручинский Б. Н. 26
Рывлин Я. Б. 655, 663
Рыжов Н. В. 199
Рыскинд Р. Р. 287, 291
Рязанцева Н. К. 556

Савельева Р. А. 199, 215
Савостин Д. Г. 157, 161, 163, 165
Сагал И. А. 282
Сажина С. Н. 259
Сазонова Л. В. 452, 469
Салтыков Р. А. 305, 308, 534, 593
Самагин В. А. 553
Самойлова Л. В. 88, 89, 299
Самойлович Д. 149
Самсонов М. С. 152
Самсонов П. Ф. 609, 610
Самцов В. И. 281, 282
Сардар Е. А. 169
Сахаров П. П. 385, 610
Сахновская Г. К. 541
Свищева Н. Д. 588, 609, 610
Северов В. А. 316
Сегаль М. Б. 286, 509
Сегаль М. С. 541, 585, 595, 607
Семенова Е. Л. 154, 157, 159
Семиотрочев В. Л. 406
Семыкина Т. Г. 589
Сергеева Т. И. 541, 542, 543, 570, 596, 678, 683
Сердюкова Г. В. 51
Серпер В. М. 277, 278
Сиволобов В. Ф. 127
Сигал А. М. 25
Сидоренко Г. И. 678, 684
Сидорова В. А. 541
Силантьев Е. И. 297
Сильченко В. С. 198, 221, 229
Синицкий А. А. 250
Синицын В. А. 340
Ситникова Н. Н. 541
Скавинский В. А. 18, 32, 34
Скавинский Ю. А. 156, 158, 176, 180
Скородумов А. И. 125
Скрынник А. Н. 41, 47, 53
Сливко В. В. 386, 391, 392
Смелов Н. С. 269
Смирнов В. П. 74, 153
Смирнова Е. И. 73, 75, 154, 158, 163, 165, 168, 175, 176, 177
Смирнова Л. А. 159
Смирнова Л. Г. 297
Смирнова Л. Н. 286
Смоленков С. В. 557
Смородинцев А. А. 623
Сновский И. М. 260

Соболев В. И. 658
Соболев В. Р. 291
Соболева К. П. 605
Сойкина Г. С. 532
Соколов М. И. 362, 602, 681
Соколов Н. В. 553
Соколова Н. М. 116
Соловьев С. В. 541, 627
Соловьева Н. И. 584
Соломатин В. И. 706
Софиев М. С. 35, 50
Софронова А. П. 282, 285
Сошественский Н. К. 296
Спасокукоцкий С. И. 644
Сперанский А. Д. 441, 536, 537
Ставницкий И. И. 46, 48
Степанова Т. И. 156
Стефаницкий В. К. 382
Стиксова В. Н. 389
Столмакова А. И. 250
Страдомский Б. Н. 206
Студницин А. А. 447, 477, 481, 513
Суворов С. В. 190
Сяно В. И. 488

Тагина А. Ф. 330
Тальковский С. И. 425
Тамарин А. Л. 306
Тарасевич Л. А. 37
Тарасов И. Д. 541, 553
Тасков Б. 316
Теравский И. К. 49, 58
Тер-Карапетян А. 703
Терентьев А. Ф. 299
Тец Г. И. 32
Тиктин О. Г. 32
Тимофеев А. Ф. 500
Тимофеев Н. С. 267
Тимофеева А. Н. 388
Тимохина М. Я. 487, 495, 498
Тинкер И. С. 115, 133, 157, 163, 165, 172, 175, 180
Титова В. С. 257
Титова И. А. 19
Тихомирова М. М. 123
Ткаченко В. В. 72
Токаревич К. Н. 33
Толстухина Е. Н. 221
Толстяк И. Е. 381
Тохиян А. Д. 553
Третьякова Т. И. 152
Трещевский Н. П. 609, 610
Трифонова А. А. 69, 90, 391
Трофильева Р. Н. 176
Трофимова Л. Я. 257
Троицкий А. А. 619
Троицкий Н. В. 40
Трутнев Д. А. 260, 261
Туманский В. М. 67, 69, 73, 74, 75, 87, 102, 115, 118, 130, 133, 152, 176, 395, 396, 397, 403, 406
Тумаркин Б. М. 259
Тупицин И. Г. 606
Тур А. Ф. 254
Туранов Н. М. 506
Туровец И. Г. 612
Тушинский М. Д. 28, 33, 35
Тюрина Л. А. 330

Углева А. И. 590
Углова Г. П. 206, 207, 214, 229
Угрюмов Б. Л. 205
Ульянова Н. И. 399
Урода Л. А. 152, 161, 167, 173, 176
Урюпина Н. В. 73, 118
Усанова Е. К. 58
Успенская Т. А. 176
Утешев С. С. 663
Ухалова Л. Г. 214
Ухин А. Ф. 487

Фаворова Л. А. 15, 17, 29, 31, 35, 36
Фаддеева Т. Д. 74, 87, 89, 152
Файбич М. М. 87, 89, 154, 198
Федоров В. Н. 64, 97, 103, 121, 123, 126, 128, 130, 133, 134, 136, 140, 178
Федоров С. П. 553, 556
Федоровская А. А. 585
Федотова Ю. М. 300, 302, 303
Фейгель Н. И. 500
Фейер Б. В. 596
Фельдман А. А. 259
Фельдман В. И. 265, 276, 282
Фен-чун-цзи 50
Фенюк Б. К. 54, 121, 123, 127, 128, 130, 132, 135, 136, 140
Филиппова Н. А. 56, 57
Финкельштейн Ю. А. 487, 495, 500
Фирсова К. Ф. 596
Фишман Л. Г. 266, 267
Флеров А. Ф. 667
Фомина П. И. 616
Фомичева А. С. 156, 158, 176, 180
Формозов А. Н. 221
Фотнберг Б. И. 614
Фридман Я. Л. 697
Фрумкина Г. В. 613
Фурер Н. М. 171

Хавкин 86
Харитонова А. М. 250
Харламлвич С. И. 115
Хаскин С. Г. 256
Хатеневер Л. М. 199, 213, 214
Хатунцев В. В. 535
Хаустова И. М. 590
Хахина З. Д. 202
Хворостухина М. М. 152
Хенцинский Ч. И. 96
Ходорова З. Н. 585
Ходукин Н. И. 47
Хохлова А. М. 154
Хунданов Л. Е. 90, 157, 159, 167, 178, 365, 367

Цветков К. И. 606
Цветков Н. Е. 327, 331, 340, 343
Цветкова Е. М. 214, 377, 385, 391
Ценковский Л. С. 296
Цехновицер М. М. 609, 610
Цион Р. А. 321
Цорн Г. 21, 23, 34
Цулукидзе А. П. 621
Цуриков 576, 591

Чалисов И. А. 306, 346, 370, 372
Чапин Д. С. 515
Чельный А. М. 257
Ченгери Н. П. 695
Черкасов В. Л. 288, 291
Черкасова К. И. 72
Черкасс Г. П. 586, 591, 595, 631
Черная Л. А. 567, 586, 587, 596, 611, 617, 618, 619, 620, 663, 671
Черникова Н. Г. 589, 596, 625, 626
Чернобаев С. В. 74
Черногубова Н. А. 273
Чернух А. М. 176
Чернышова Т. Ф. 35
Черняк В. З. 327, 331, 340, 343
Черткова Ф. А. 579, 589, 609, 610, 617, 618
Четыркин Р. С. 295
Чибрикова Е. В. 119
Чистович А. Н. 624, 636
Чистович Г. Н. 261
Чултурова Ф. М. 183
Чурилина А. А. 103

Шабанов А. Н. 186
Шалаева А. Ф. 73
Шаманек П. И. 158, 159
Шамраева С. А. 576
Шаповалов С. П. 176
Шапшев И. А. 33
Шахбазян А. С. 661
Шахмалиева З. М. 678, 685
Шварц М. С. 441
Шварц С. А. 309
Шварцман А. С. 340
Шварцман Е. С. 37
Шевелев В. М. 593
Шейнис В. Н. 546
Шеклаков Н. Д. 257, 269
Шеклакова А. А. 228
Шеманова Г. Ф. 576
Шерешевский Я. Г. 448
Шипицина Г. К. 196
Шиповалова Т. В. 527
Широкогоров И. И. 97, 100, 101

Ширяев Д. Т. 228
Шишов И. Ф. 486, 500
Шишулина Л. М. 541
Шкурко Е. Д. 159, 167, 178
Шлыгина К. Н. 384, 385, 386, 390, 392
Шляхов Э. Н. 299, 305, 306, 309, 318, 319, 320
Шнапер Л. М. 272
Шнеерсон А. Н. 591
Шнейдман А. 424
Шорин В. А. 176
Шперк Э. Ф. 451
Штейн А. К. 47, 48
Штейнлухт Л. А. 263, 286
Штром М. В. 49
Шуберт Б. Ф. 22
Шукевич И. И. 608, 609
Шунаев В. И. 155
Шустров А. К. 58

Щекочихина Е. А. 533, 630
Щепетов Ф. Н. 587, 596
Щербина Л. И. 619

Эберт М. К. 591, 629
Эльберт Б. Я. 197, 198, 199
Энтин Д. А. 441
Эпштейн Р. Б. 557
Эшке А. 295

Юденич В. А. 198
Юдин С. С. 620, 661
Южанелидзе Ю. Ю. 667
Юмашев Г. Ш. 279, 283
Юркевич Д. А. 395, 398
Ющенко 395, 396, 397, 399

Ядассон И. 264
Якимов А. И. 29
Яромюк Г. А. 72
Ярышева К. Г. 506
Яснитский Н. Н. 260
Яфаев Р. Х. 117
Ящук А. П. 87, 168, 176, 399

Abernethy 697
Adams 629
Adamson 240
Adlem 614
Adnileiro 533
Ajl 83
Alain 366
Albrecht 92, 94, 96, 98, 101
Albrink 303
Albrycht 573, 581
Alder 255
Alderman 413
Alhady 556
Allenhaut 666
Alessandro 452
Alex 389
Alston 705, 706, 708
Altemeier 590, 627, 629
Amies 67, 84, 157
Ampe 156
Anderson 40, 41
Apard 740
Arantes 151
Arbogast 367
Aronson 413
Asandi 386
Ascoli 308
Atchinson 304
Axenfeld 431

Babes 327
Bacon 69, 79, 80, 85, 88
Bacot 130
Baerman 477
Bahmanyar 127
Bain 403
Baker 79, 84
Baltazard 17, 35, 115, 124, 127, 137, 139, 141, 368
Balter 596
Banerjee 584
Bangham 572
Barbour 241
Barder 237
Barnes 303
Barr 256
Barton 408
Bartus 614
Bary 546
Bates 614
Batler 567
Batty 597
Bauer 542
Baylis 536
Bazy 546
Beamer 370
Becker 156
Bedarkar 156
Beerens 707
Behring 535
Behtson 498
Ben-Efraim 86
Ben-Gurion 72, 81
Belton 307, 308
Benjamin 616
Bennett 415, 614, 678, 683
Bent 82
Berendt 74
Bergdoll 248, 249
Bergeron 435
Bergey 298, 327, 347, 476, 384, 395, 401, 408, 425, 431, 565, 573, 581, 584, 690, 700, 710, 714
Bernard 404
Bernheimer 246, 579, 580, 591, 629
Berhendt 287
Bertarelli 451
Bessemans 542, 606
Bezjak 404, 405
Bhatnagar 67
Bidwell 572, 580
Bieling 637, 660
Bier 644
Bigger 703
Billett 690, 695, 698
Bingold 650
Bittner 590, 620, 628, 678
Binillat 156
Black 420, 421
Blair 242, 246, 247
Blakemore 616
Blanc 75, 368
Blass 532
Blawat 542
Bloom 303
Boach 616
Bodin 422
Boiron 34, 533
Boisen-Moeller 388, 393
Bollinger 401, 422
Bonde 570
Bonild 698
Boor 486
Borghaus 712
Boulay 607
Bour 572
Bowen 583
Boyd 546, 713
Bozeman 606
Bövre 413
Brachman 304, 307
Brandao 288
Branson 606
Braun 395
Bretoneua 435
Breuning 393
Brewer 528
Brindle 347, 348, 354
Brison 347
Brisou 497
Brocard 698
Brocher 277
Brock 418
Brodie 404, 405, 406
Brooks 584, 585
Brown 299, 506, 573, 581, 665
Browning 240
Brubaker 69, 81, 85
Bruce 546
Bruckner 299
Brumm 483
Brummelkamp 622
Brütt 647
Brygoo 74, 137, 139, 141, 351, 352, 353, 357, 365, 366
Buccel 486
Buettner 252
Bullen 677, 679, 883
Bulmach 582
Bumford 304
Burnet 244, 245
Burrows 69, 71, 79, 80, 81, 82, 85, 88, 572
Buzello 542, 553, 557

Cadness-Graves 251
Cadore 692
Caker 688

Calmette 87
Calvin 556
Candiani 256
Cardonj 688
Carlin 69
Carman 154
Carothers 614
Carrel 660, 661
Carrion 408
Carter 403
Castellani 478
Castro 556
Catelan 435
Cé sari 244
Chain 625
Chalian 536
Chalier 612
Chambon 348, 352, 354, 355, 363, 365, 367, 368, 413, 352, 413
Chaug 153
Chapin 190
Chapman 242
Chen 72, 79, 82, 85, 89
Cherry 299
Chesney 453
Chester 431
Childe 99
Chipaux 666
Chosson 608
Chung 32
Chylinski 542
Clark 418, 584
Clous 577
Clyne 666
Clute 614
Cmadel 157
Cocking 83
Cohn 488
Cohradi 637
Cole 556
Colebrook 697
Coleman 614
Collander 614
Collee 685
Condrea 549
Conradi 660
Conway 613
Cook 347, 354, 355, 356, 368
Coons 339, 469
Corie 531
Cottew 368
Cowan 238, 347, 354
Cowles 299
Cox 367
Craham 386
Crane 607
Cravitz 354, 355
Creell 139
Crocker 67, 422
Cromartie 303
Cros 365
Cruickshank 367
Crumpton 84, 86
Cuboni 542
Cushnie 683
Dack 245, 249, 702, 704, 705, 707
Dahlgren 304
Dam 163
Damnah 549
Dannenberg 358
Daranyi 244
Darby 370
Darier 276
Darlow 300, 307
Davain 297
Davie 368
Davies 84, 86, 126, 455
Dawson 572
Deacon 488, 496, 498
De Armon 308
Degos 478, 514
Delbet 660, 661
Demarchi 365
Denig 28
Deno 622, 625
Denys 237, 244
Desgenettes 455
Devens 506
Devignat 71, 73
Dickey 266
Dickinson 616
Dietrich 614
Dieudonné 103, 125, 124
Dikshit 154
Dines 241
Distaso 488
Dolman 243
Donker-Voet 389
Donovan 503
Douglas 122, 488, 490
Dowdy 420
Dowel 666
Drake 422
Druett 125
Dubowsky 542
Duckie 680
Ducrey 506
Dudgeon 242
Dujardin-Beaumetz 395, 398
Duncan 676
Dunlop 369
Dupernat 398
Durck 93, 94, 97

Edles 578, 588
Eaton 530
Eckmann 548
Edgar 616
Effkemann 680
Egerton 679, 685
Egerth 701, 702
Ehrenkranz 86, 127
Eiken 712
Eisler 72, 76
Elek 247, 248, 254
Eliason 616
Ellington 326
Ellner 584, 676
Emelianova 150
Englesberg 67, 92

Enneska 151
Epps 584, 585
Ersig 549
Esbach 704
Estrade 156
Evans 122, 252, 548, 594, 614, 618, 624
Eveleth 386
Ewing 413
Eyre 431

Fain 156
Falls 574, 616,
Favarel 154, 156
Fehleisen 287, 288
Fekty 307
Feldman 572
Feng 32, 156
Ferrari 508
Fetsuo 432
Fildes 596, 529
Filipecko 549
Firor 536
Fischer 663, 697, 705
Flechtenmacher 647
Fleming 193, 635, 662
Fletcher 346, 347, 351, 352, 368, 369, 370
Fletehner 341
Floty 663
Flügge 700
Fogel 650
Foley 32
Fontes 151
Foshay 191
Foster 88
Foubert 688, 690
Fournier 348, 354, 355
Fovarel 152
Fox 277
Fraenkel 565, 647, 649
Fraenkenthal 648
Francis 73, 197
Franz 669
Frappier 573
Fredette 572, 573, 581
Freifeld 660
Frerichs 417
Fricker 280
Frizsche 393
Fuch 399, 570
Fukasawa 172
Fukui 79, 85
Futaki 300

Gagnon 711, 712
Gale 151
Galliard 478
Gallor 584
Ganley 572, 573
Gans 289
Garabedian 481
Gardner 606
Garrd 626, 628
Garry 370, 372
Gastinel 452

Gaud 37
Geck 597
Gelperin 449
George 611
Gegard 697
Ghon 92, 94, 96, 98, 101
Ghosh 156
Gibbons 711
Gibby 193
Gier 572
Giesken 193
Gilbert 614
Gill 122, 126
Gillespie 255
Girard 72, 73, 76, 82, 83, 87, 88, 89, 90, 159, 347
Gladston 306
Gladstone 248, 249
Gledhill 613
Gleeson-White 679, 683, 685
Glenny 247, 256
Gobert 126
Goetze 288
Gold 307
Goldenberg 151
Gooder 157
Goren 533
Gorini 536
Gospin 156
Gotschlich 122, 150
Gougerot 279
Graham 123, 386
Gray 530, 388, 389, 393
Graydon 247, 248
Green 307, 367, 584, 685
Greenberg 415
Gregory 287
Greig 40
Griffin 316
Grin 482
Gross 243, 244
Grossberg 537
Gruber 300
Gruikshank 244
Guiberry 365, 366
Guidie 676
Guillaumie 594
Guillet 156
Gunningham 703
Gunnison 78
Gurtis 486
Guthe 482

Habbu 154, 157, 165, 167, 173
Haberkorn 35
Haberland 641, 642, 648, 649, 649, 650, 668
Hac 621, 623, 625
Haensel 451
Haiby 413
Halberst 474
Hale 241, 244, 542, 571, 581, 584, 688
Hallman 246
Hamm 688
Hare 690, 691, 695, 698
Harnach 702
Harper 247, 248
Harries 368
Harris 420, 421, 616
Harris-Smith 301
Hartles 608
Hartzell 422
Hassan 93
Hayward 572, 697, 698
Headlec 567
Hecher 62, 63
Heckley 353
Heide 644
Heinen 614
Heinrich 711, 712
Heisch 32, 35
Hellerström 415
Hemmens 705
Hempil 536
Henderson 303, 307, 308, 404, 405, 406, 588

Henriksen 404
Henthorne 697
Hermann 399
Hertman 72, 81
Hesselbrock 191
Hewart 590
Hewlett 431
Hewson 583
Heydler 650
Heyningen 248, 571
Hibnick 248
Hiemcke 264
Hidychi 69
Hill 279
Hirsch 36
Hitsdman 647
Hobbs 597, 684
Hoffstadt 241
Holleander 477
Hollmann 557, 558
Hoogendijk 401
Horodniceanu 684
Horwitz 156
Howard 584, 665
Howe 331
Howes 583, 584
Huad 666
Huang 156
Hubert 623, 625
Hudson 481
Hunduroy 573
Hunt 287, 357, 366, 367, 370, 372

Ikic 548
Imai 276
Inue 665
Iunes 427
Ivanovics 299
Ives 361
Iwafune 686

Jackson 71, 80, 248, 250
Jacobsohn 644
Jawetz 72
Jeanselme 478
Jeffrega 663
Jersin 161
Jippson 647
Johanovski 256
Johnson 255
Johnston 355, 356, 357, 368
Joiris 248
Jonas 536
Jones 401, 548, 704
Jorge 127
Joseph 536
Joshid 567
Julianelle 242
Junghanns 614

Kabat 343
Kabayashi 154
Kaiser 534
Kanode 307
Kaplan 469
Karimi 74
Karler 82
Karlin 69
Katich 581
Katicht 549
Kämmerer 399
Keane 413
Keeble 627
Kelly 668
Kemp 453
Kendrick 623
Kennedi 418
Keppi 629, 301
Kerr 423
Khorazo 242
Kikuth 408
Kindler 316
Kirsner 702
Kiser 625, 627
Kitazato 65, 101
Kitt 376, 401
Kleiger 246, 247
Klein 308, 565
Kleinschmidt 243
Klotzel 556
Knight 572, 596
Knapp 395, 396, 397, 399
Koch 40, 425, 370, 372
Koenen 648
Kohn 679, 683
Kolaczek 648, 649
Kolle 86, 87, 449, 453
Korbsh 644
Korner 498
Kozinn 614
König 685
Kraft 662
Kraneveld 573
Kranzdorf 590
Kraus 244
Kreffting 508
Kröning 694
Krusse 573
Kudo 197

Kuhlmann 395, 399
Kumar 246
Kunz 404, 405
Kupferberg 69
Kushner 572
Kümmel 546

La Bocceta 316
Lachs 614
Lahelle 701, 707
Lajudie 348, 352, 353, 355, 356, 357
Lamprecht 647
Langeron 691
Langley 613, 664
Langrot 614
Lantos 299
Largier 531
Larrey 435
Larson 157
Lasky 366
Lasli 616
Lavergne 542, 628
Lawbury 542
Lawton 84, 85
Lazarus 78
Lebert 15
Leclerc 352, 363
Ledingham 103
Legroux 530
Lehmann 401, 425, 431, 565
Leiter 614
Leithead 369
Lemetayer 535
Lenopyr 614
Lepne 449
Lerner 529
Lesinski 452
Lessen 388, 393
Levaditi 16, 449, 477
Lever 289
Levine 245, 349, 355
Levitt 614
Levy 67, 82, 247, 248
Lewandowsky 277, 278, 283
Lewin 156
Lewis 372, 572
Löffler 376
Lieblein 648
Liefooghe 691
Lievre 679
Lignieres 401
Lilly 542
Limbos 418
Lims 616
Lin 248, 353
Lindberg 542
Lindenthai 647
Lindley 606
Linell 414, 415
Lingelsheim 244
Link 139
Linzenmeier 614
Lipschütz 515
Little 248, 250
Liu 248
Livingstone 39
Lloyd 150
Lockward 422, 424
Lodenkämper 614
Loffler 700
Logan 629
Long 546
Lopez 697
Löffler 327
Löhr 648, 649, 663
Luger 481, 482
Luhrs 331

Macchiavello 124, 153
Macfarlane 572, 576, 596
Mac Grambl 173, 174, 175
MacIntosh 596, 622, 625, 626
Mackaness 386
Mackay 614
Mac Kee 625
Mac Kintosh 536
Mackie 32
Macknight 664
Mac Lennan 565, 584, 611
Maegraith 369
Maget 435
Maglione 399
Magnuson 452
Magrou 153
Majer 16
Makfarlane 613
Malasse 395
Malek 627
Mandl 583, 584
Manghal 290
Mann 316
Manning 424
Manual 347
Manteifel 32
Marchette 191
Marchetti 616
Markuse 685
Marfi 316
Marks 247, 248
Margue 368
Marschall 478, 542, 616
Martelly 584
Marten 530
Martin 130, 570
Martinez 529
Martini 36
Marwedel 648
Marx 648
Maten 150
Matman 698
Maurer 355
Maw 87
Mayer 367, 408, 468
Maze 596
McCann 308
McCarroll 534
McCloy 299
McCoy 190, 192
McCrumb 157, 158
McCullough 279
McDonald 608, 697, 711
McGeoch 422, 424
McKusick 705
McLanghlin 528
McLennan 613
McLeod 478
McNab 431
McVay 705
Meirowsky 449
Meisel 528, 573, 581, 607
Meisel-Mivolajczyk 582
Meiser 451
Melkersson 291
Mellon 433
Meloni 696
Mencher 614
Menčikowa 393
Mendez 370
Merchant 401, 572
Mercier 153, 156, 158, 161, 167, 174, 175
Mergenhagen 695
Merrill 417
Metnolt 534
Meyer 72, 79, 82, 83, 84, 88, 90, 127, 130, 139, 157, 178, 186, 406, 536, 542
Meyer-Rona 288, 289
Michaux 691
Micheijda 647
Michelson 616
Migula 565, 573
Miles 253, 255, 572
Milian 276, 290
Miller 329, 330, 331, 337, 339, 341, 348, 349, 352, 354, 355, 363, 365, 367, 368, 371, 486, 529, 530
Millo 536
Milne 40
Mimica 404, 405
Minett 345
Mitchell 614, 663
Mohta 548
Moine 368
Molenda 614
Molina 696
Mollaret 72, 74, 75, 395, 397, 399, 413, 556
Mollohan 414, 415
Molnar 301
Monkiker 367
Monteny 542, 606
Moody 331
Moore 417
Mooser 35, 38
Morand 295
Morax 431, 432
Morehead 423, 424
Morgan 247, 248, 536
Morin 581
Moskowitz 620
Moss 242
Mouclaire 649
Mounter 153
Mour 151

Moussa 579, 580
Moustardier 497
Mrocrek 614
Muller 529
Mulzer 449, 452
Muntiu 333
Murray 384, 481, 581
Murrell 679, 685
Mühlens 24, 40
Müller 259, 395

Nabaro 40
Nadler 577, 596, 626
Nanavati 548
Nativelle 596, 607, 636, 700
Nattan-Larier 477
Natvig 694
Neisser 249, 477, 483
Nelis 244
Nelson 16, 468
Nestoresco 255
Neumann 401, 431
Nguyen-Ba-Luong 368
Nguyen-Duckhoi 368
Nguyen-Van-Ai 365
Nikolaier 524
Nikolle 18, 32, 33, 40, 41, 126, 244
Nicholes 191
Nigg 353, 356, 357, 368
Nishimoto 193
Niven 252
Nixon 683
Njoku-Obi 386
Noguchi 441
Nordèn 414, 415
Norman 307
Novak 625, 626, 627, 628
Novy 573
Nuttall 565

Oag 431
Oakley 572, 573, 576, 577, 580, 604, 684
Obermeier 15
O'Connor 401
Oddo 452
Oderr 357, 361, 365, 366, 367
Odata 65
Oken 39
Olaru 590
Olds 372
Olsen 449
Ombredanne 612
Orr 573, 581, 622, 623
Osebold 386
OsKandes 327
Otten 87
Ottino 542
Otto 87, 103, 123, 124
Oviedo 477
Owen 704

Pamchandran 175
Pammer 624
Panton 249
Pasteur 376, 401
Patel 533, 548
Patterson 413
Paul 391
Payer 297
Payr 644, 649
Peacock 499
Penfold 590
Permin 553
Perrey 497
Peterson 581
Petre 597
Petrie 597
Petruschky 287
Peynaud 532
Peyre 580
Pfeiffer 395
Pfeiller 340
Pickett 403, 529
Pilcher 697, 698
Pillemer 245, 531, 572
Pincus 366
Pinheiro 556
Pirie 384
Pirt 86
Pittermand 645
Pitts 242
Pizey 406
Plaut 435
Pleger 705
Plotkin 303, 304, 307
Poenari 549
Pogorzelska 607
Pollender 297
Pollitzer 70, 73, 97, 98, 101, 115, 121, 123, 126, 128, 130, 137, 151, 152, 153, 168
Polning 607
Pons 404
Pope 570
Porrit 663
Portnoy 452
Poulos 607
Pratt 556
Preier 488
Preiz 71
Prevatt 357, 367, 370, 372, 566
Prèvot 580, 596, 606, 607, 636, 688, 690, 691, 692, 694, 697, 700, 710, 713
Pribram 244
Price 248
Prout 665
Przylipiak 283
Public 684
Puccinelli 452
Pulvenis 452
Pulverer 711, 712
Py 161
Pyrtek 614

Quan 157, 167, 186
Quin 614

Rabinowitz 413
Rahmel 542
Ramchandran 175
Ramon 244, 245, 269, 530
Randoll 256
Ranson 536
Rao 69
Rassfeld 567, 573, 605, 679
Ratt 614
Ray 307
Raynal 368
Raynaud 530, 531, 535
Record 573
Reed 581, 622, 623
Rees 415
Regamey 406
Reichertz 386, 391
Rendle-Chort 616
Reymann 579
Reyn 486, 498
Richard 351
Richou 244
Richter 536, 660
Redwell 571
Riechlik 644
Rifkind 403
Riley 422, 423
Riniker 395
Rittenberg 529
Ritter 644
Rivolta 422
Rizk 481
Robbins 245, 342
Robertson 128, 588, 629
Robic 87, 88, 156
Robinson 413
Rocher 64
Rokenmacher 72
Romer 414, 415
Rose 553
Rosebury 343
Rosenbach 238, 376
Rosenbusch 401
Rosenthal 291, 623
Ross 40, 303
Rost 391
Rostenberg 288
Rostock 557, 558
Roth 302, 572, 679, 685
Rottgardt 607
Rountree 237, 255
Roux 153, 451
Rouyer 530
Rowe 422, 424
Röckl 259
Rubin 341, 346, 372, 712, 713
Rubistein 549
Ruf 608
Rumpel 662
Rupe 422, 424
Rupp 650
Rupper 607
Russel 616
Rust 83
Rutty 15
Ruys 705
Ryan 626

Ryu Eihyo 402

Sabouraud 263, 278, 279, 281
Saegesser 553
Saissac 530
Sandor 83
Sandusky 627
Sanford 620
Sartwell 546
Sasarman 684
Savolainen 542
Schaefer 415
Schafiroff 614
Schatoza 536
Schattenberg 420, 421
Schaudinn 447
Schär 82, 83, 84
Schearmann 308
Scheff 16
Scheibel 528
Scheidegger 94
Scherp 695
Scheuer-Karpin 705
Schiffrin 413
Schmidt 481, 482
Scoetter 156
Schofield 549
Schostok 556
Schotmüller 688, 694
Schreckenbach 536
Schubert 278
Schultze 648
Schütz 327
Schütze 84, 396
Schwartz 246
Scarpellino 243
Scott 584
Seab 65, 67, 84, 156
Seelinger 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 393
Segen 608
Seguin 573, 581, 585
Selbie 622, 625, 626
Senos 698
Sergent 32
Sewell 623
Shahan 420, 421
Shan 614
Shanahan 316
Sharief 124
Shaw 238, 357, 361, 365, 366, 367, 703
Sherris 240
Shimamure 686
Shimazaki 276
Shwayri 481
Siebenmann 624
Siefter 584
Silverman 85, 249
Simond 65, 101, 660
Simonds 571
Simpson 64
Smidt 548
Smith 69, 79, 85, 244, 248, 250, 255, 389, 406, 565, 570, 573, 577, 606, 611, 686
Smolens 549
Snyder 366, 610
Soberanheim 296, 302
Sokhey 67, 69, 126, 154, 157, 161, 163, 173, 175
Sordelli 584
Soule 420, 421
Spaulding 696
Speck 127
Spenser 580
Spink 240
Spitzl 704
Spivack 82
Squie 242
Srikantan 72
Stamatin 247
Stanton 340, 346, 351, 352, 368, 369, 370
Steabben 587
Steigleder 288
Stemley 301
Sternberg 629
Sterne 594
Steton 347
Stevens 247
Stewart 564, 629
Sticker 61
Stock 432, 610
Stocks 686
Stone 413, 530, 695, 696
Stookey P. 242
Strande 301, 307
Strong 87
Strasser 290
Stumöller 302
Sugiyma 249
Sulzberger 298
Summerville 302
Sundusky 626
Sureau 352, 362
Surgalla 63, 81, 85
Swann 384
Swartz 404, 405
Swieten 435
Swingle 240
Switalska 529
Sylvester 665
Szanto 587
Szongott 299

Taffanel 686, 694
Takagi 561
Takenouchi 276
Taylor 413, 578, 626, 627, 628, 650
Tenbroeck 542
Thal 82, 83, 396
Than lung 154
Thomas 691
Thompson 242, 361
Thomson 662, 663
Thonn 369
Thorne 301, 307, 308
Thouvenot 692
Tieh 154
Tietze 644
Tisser 584
Title 629
Todd 40
Tojoda 32
Tomesik 299
Toombs 616
Topley 16, 401, 426, 431, 700
Torrey 486, 581
Tönjum 413
Trappier 572
Traub 193
Trembowler 607
Trevisan 376, 425
Trèvit 693
Trousseau 287
Tucker 549
Tuille 376
Turner 477, 574, 578, 588, 607
Turpin 530, 531, 532, 535
Twort 690, 695, 698
Tytell 583, 629
Tzorzakis 706

Uhlenhuth 452
Une 290
Unna 478, 508

Valentine 241, 249, 250
Valle 399
Van Dorssen 399
Van Heyhingen 249, 572
Van Hoof 152
Van de Velde 244, 249
Vaucel 368, 369
Vaughan 248
Vawter 573
Veillon 565, 594, 596
Velpeau 287
Versin 65, 86, 87
Vignal 395
Vincent 435, 623
Vinke 712

Wagle 154
Waisman 413
Wake 76
Walbum 579
Walder 477
Wakker 597, 679, 685, 702
Wallenstein 366
Warrack 572, 573, 576, 577, 580, 594, 679, 683, 685
Warten 449
Warthen 614
Watanabe 172
Watson 303
Weaver 582
Webb 384, 387
Weber 340
Wechsberg 244, 249
Weeks 425
Weinberg 567, 570, 581, 584, 585, 587, 588, 596, 607, 608, 629, 636, 649, 669, 694, 700
Weinbery 573

Welch 565, 649
Wells 368
Wellz 509
Weski 440
Wessman 81
Welzler 542
Wheat 413
Wheeler 122
White 126
Whitmore 346, 347
Wijewanta 580, 606
Wilkinson 486, 499
Willcox 506
Williams 237, 238, 247, 248, 253, 255, 302, 413
Willick 628
Willis 597
Wilsdon 571
Wilson 16, 401, 426, 431, 606, 690, 695, 698, 700
Winkelstein 613, 614
Winslow 242
Wise 240
Wittenberg 283
Wittler 531
Wochlstein 703
Wogle 156
Wolfsohn 644
Wolochow 127
Wong 607
Wood 242
Woodhead 99
Woodsward 157
Woodword 72
Woolley 413, 420, 421
Wright 307, 308, 536
Wrublewska 542
Wu Lien-teh 61, 62, 64, 65, 78, 97, 98, 99, 111, 126, 127, 130, 149, 150
Wunscheim 440

Xabby 175

Yamagata 686
Yamagiwa 94
Yerrsin 110
Youmans 240, 241
Yu 614

Zaffuto 583, 584
Zahiri 588
Zakrzewska 572
Zamecnik 572
Zarfl 265
Zeissler 567, 573, 596, 60[illegible] 648, 649, 663, 679, 684
Ziskind 349, 352, 358
Zuber 565

Редактор *Ю. Б. Волгин*

Техн. редактор *Н. К. Петрова* Корректор *Е. А. Круглова*

Сдано в набор 7/VII 1965 г. Подписано к печати 27/XI 1965 г.

Формат бумаги 70×108¹/₁₆=46,0 печ. л. + 0,5 печ. л. вкл.

(условных 65,10 л.) 58,42 уч.-изд. л. (бум. тип. № 1). Тираж 13485 экз. Т 14647 МР-52

Издательство «Медицина». Москва, Петроверигский пер., 6/8

Заказ 483. Московская типография № 2. Главполиграфпрома Комитета по печати при Совете Министров СССР. Москва, проспект Мира, 105.

Цена 3 р. 99 к.

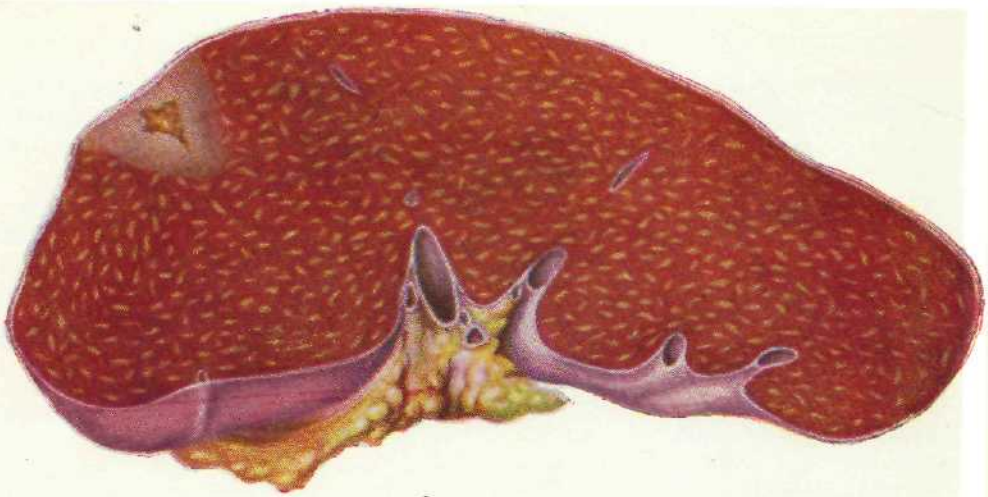


Рис. 2. Селезенка при возвратном тифе (продольный срез): обилие милиарных некрозов (серо-желтых) в пульпе (темно-красного цвета). Слева вверху под капсулой — крупный некроз в виде инфаркта: в центре его распад (из статьи Э. А. Гальперина «Возвратный тиф» в БМЭ т. 5. М., 1958).

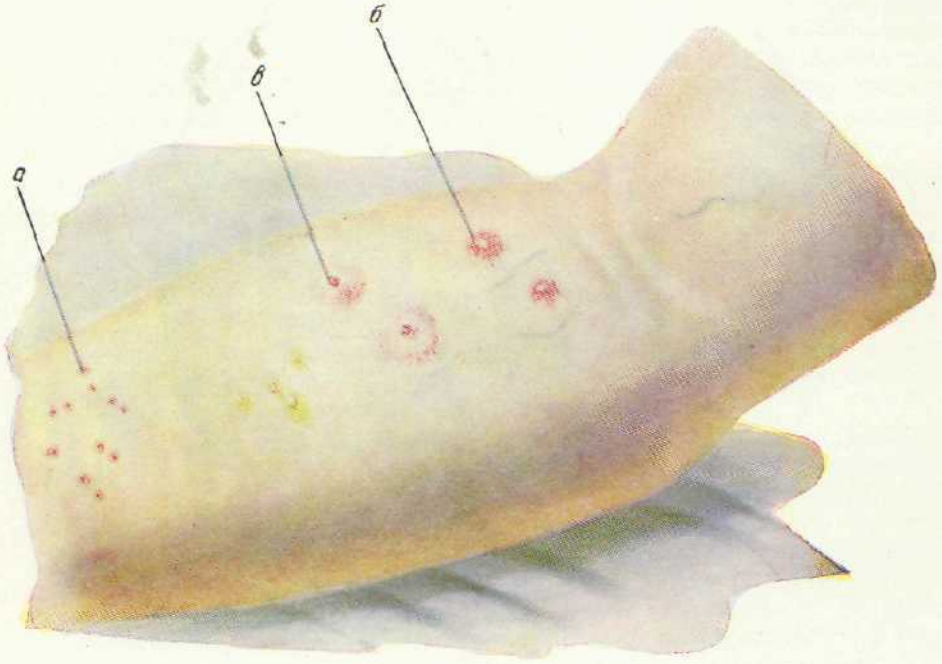


Рис. 8. Реакция кожных покровов человека при сосании его крови клещами — переносчиками клещевого рекурренса (*O. papillipes*) в разных фазах превращения (по Е. Н. Павловскому и А. К. Штейну).

а — кровососание личинок; *б* — кровососание нимф; *в* — кровососание половозрелых клещей; рядом — последующее изменение кожной реакции.

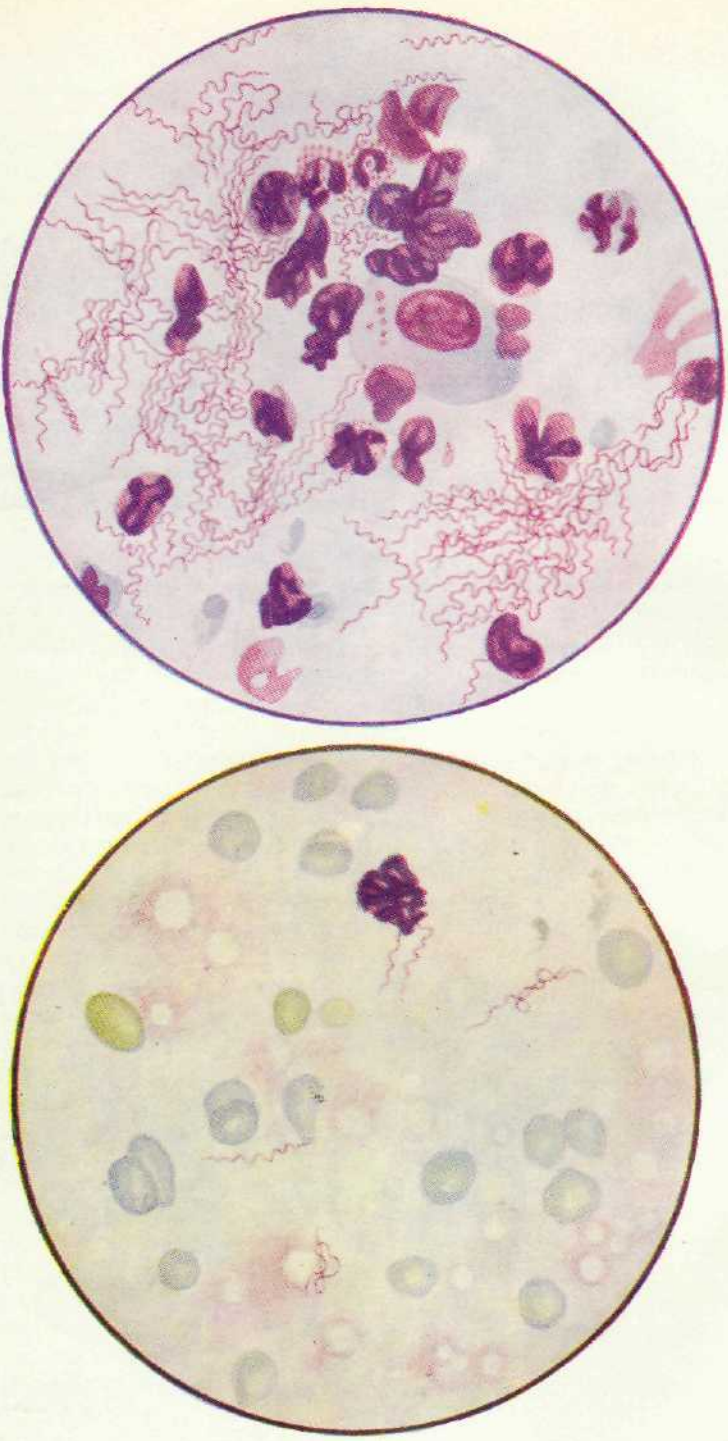


Рис. 7.
Вверху — спирохеты-возбудители клещевого возвратного тифа в периферической крови морской свинки (толстая капля); внизу — спирохеты в головном мозгу морской свинки (мазок) (по Т. К. Жордания).

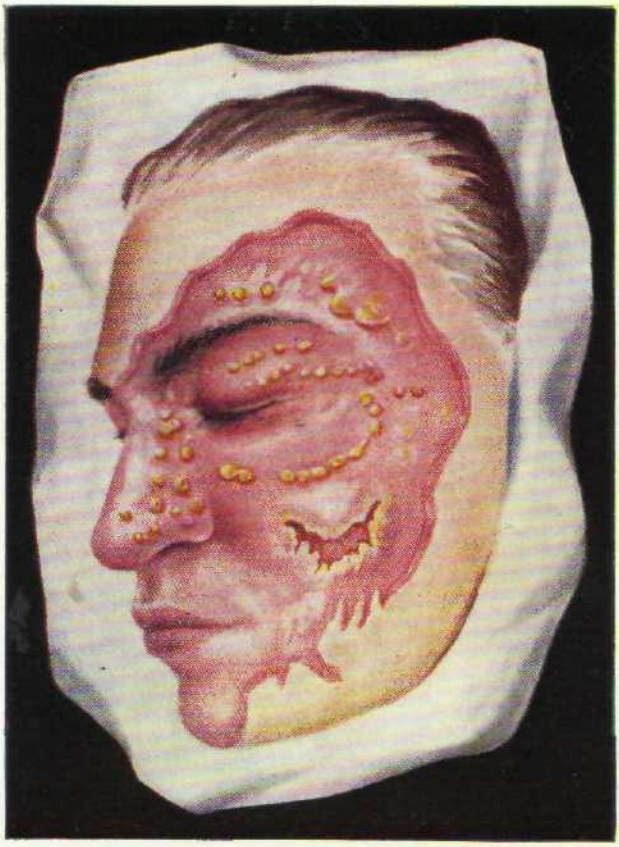


Рис. 70. Рожистое воспаление.



Рис. 93. Эризипелоид III пальца левой руки и острый межфаланговый артрит. 9-й день заболевания (по Г. Д. Вилявину, 1955).



Рис. 103. Siphilis cutanea makulosa. Roseola.



Рис. 104. Leucoderma siphiliticum.



Рис. 134. Молниеносная анаэробная инфекция всей левой нижней конечности, промежности и живота гангренозной, газоотечной формы, после слепого ранения мягких тканей бедра с повреждением бедренных вен (по О. А. Левину, 1951).



Рис. 135. Быстро прогрессирующая с тяжелой интоксикацией анаэробная инфекция культи правой голени. Распространенная газово-гангренозная форма после ампутации, произведенной по первичным показаниям по поводу многооскольчного ранения стопы с разрушением голеностопного сустава, с наложением шва на кожу (по О. А. Левину, 1951).



Рис. 136. Сквозное осколочное ранение правой кисти с размозжением мелких тканей и костей, осложненное быстро прогрессирующей анаэробной инфекцией гангренозно-газовой формы (по О. А. Левину, 1951).