

9314  
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР  
КАЗАНСКИЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

---

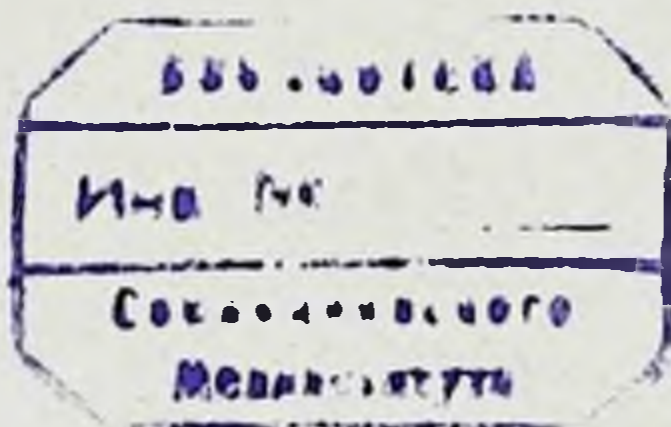
*На правах рукописи*

М. С. ЗАЛУЖНАЯ

# СЕРОАНАТОКСИНОТЕРАПИЯ ДИФТЕРИИ

(по клинико-экспериментальным данным)

Автореферат диссертации  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук



КАЗАНЬ 1964

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР  
КАЗАНСКИЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

---

*На правах рукописи*

М. С. ЗАЛУЖНАЯ

СЕРОАНАТОКСИНОТЕРАПИЯ  
ДИФТЕРИИ

(по клинико-экспериментальным данным)

Автореферат диссертации  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Казань 1964

Из кафедры детских инфекционных болезней (заведующий — профессор Н. П. Кудрявцева) Казанского ордена Трудового Красного Знамени государственного медицинского института (ректор — доцент Х. С. Хамитов)

Научный руководитель —  
доктор медицинских наук, профессор Н. П. Кудрявцева

Научное учреждение, дающее отзыв о работе — Казанский научно-исследовательский институт микробиологии, эпидемиологии и гигиены.

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор А. Э. Озол.  
Кандидат медицинских наук, доцент Д. К. Баширова

Защита диссертации состоится на заседании Учёного Совета Казанского ордена Трудового Красного Знамени государственного медицинского института (г. Казань, ул. Бутлерова, 49). 17/xii 1964 года

Автореферат разослан 11/xi 1964 года

Массовый охват детского населения противодифтерийными прививками, широко проводимые организационные и противоэпидемические мероприятия позволили повсеместно снизить заболеваемость дифтерией.

В свете поставленной перед советским здравоохранением задачи о целенаправленной ликвидации инфекционных заболеваний, в частности дифтерии, совершенствование методов патогенетической терапии приобретает большое практическое значение.

За последние годы в изучении проблемы дифтерии много внимания уделялось вопросам совершенствования методов диагностики и профилактики данного заболевания. Что же касается лечения дифтерии, то этот вопрос до настоящего времени не может считаться окончательно решенным.

На фоне общего снижения заболеваемости до сего времени регистрируются отдельные очаговые вспышки дифтерии и не ликвидирована летальность.

Широко распространенный в настоящее время метод специфической терапии дифтерии направлен в основном на нейтрализацию токсина путем введения антитоксической противодифтерийной сыворотки. Благодаря совершенствованию метода приготовления сыворотки («днаферм») в значительной степени повысилась ее терапевтическая эффективность. Тем не менее, практический опыт показывает, что противодифтерийная сыворотка наряду с явно положительным действием одновременно усиливает побочную аллергическую реакцию организма и в определенных условиях оказывает неблагоприятное влияние на дальнейшее течение и исход заболевания. Существенным недостатком серотерапии является и тот факт, что она воспроизводит преимущественно пассивный иммунитет, который не отличается стойкостью и продолжительностью. Данное обстоятельство приводит к возникновению рецидивов и повторных случаев заболевания дифтерией.

В последние годы широко используются комплексные методы лечения дифтерии, направленные на усиление лечебного эффекта сывороточной терапии и на профилактику осложнений. Однако, несмотря на большое количество опубликованных работ, мы не встретили сообщений о принципах лечения современной дифтерии, которая протекает на фоне массового охвата детей профилактическими прививками.

Раскрытие патогенетических механизмов инфекционного заболевания требует периодического пересмотра тактики лечения инфекционных болезней, в частности дифтерии.

В связи с изменением иммунологической «структуры детского коллектива» данное положение, безусловно, относится и к дифтерии.

Среди всех средств комплексной терапии дифтерии наше внимание привлек метод анатоксинотерапии (вакциноотерапия), рекомендованный впервые Г. Рамоном в 1937 г.

В литературе мы встретили лишь единичные сообщения о положительных результатах применения дифтерийного анатоксина в лечебной практике. Из советских ученых клинической проверкой этого способа занимались М. Н. Мухамедов (1942), М. Б. Галомб (1945), В. В. Космачевский (1955), Н. П. Кудрявцева (1960). Тем не менее, данный метод лечения дифтерии до сего времени не получил широкого распространения.

Исходя из вышесказанного, настоящая работа имела целью:

1. Изучить эффективность комбинированного метода лечения современной дифтерии в клинике у больных и в эксперименте у животных.

2. Определить методику лечения дифтерии адсорбированным анатоксином (доза препарата, кратность его введения и интервал между ними) в комбинации с сывороточной терапией.

3. Определить влияние комбинированного метода лечения дифтерии (сероанатоксинотерапии) на иммунологические показатели в динамике заболевания.

Прежде чем рекомендовать адсорбированный дифтерийный анатоксин с лечебной целью в клинике у больных, мы проверили его эффективность при экспериментальной дифтерии у животных. С этой целью были проведены 2 серии опытов у морских свинок (163) с учетом клинических и иммунологических показателей.

У всех опытных животных воспроизводилась экспериментальная дифтерия глаза. У инфицированных животных мы различали легкие, среднетяжелые и тяжелые формы заболевания.

В первой серии опытов морские свинки (83) были разделены на 3 группы в зависимости от метода применения анатоксина. В 1-й группе животных дифтерийный адсорбированный анатоксин вводился в дозах 0,3—0,5, 1,0 мл. Во 2-й группе свинок инъекции анатоксина проводились однократно, двукратно и трехкратно. Интервал между введениями анатоксина был от 1 до 5 дней.

Все свинки помимо анатоксина получали противодифтерийную сыворотку в дозе от 2000 АЕ до 8000 АЕ, в зависимости от формы экспериментальной дифтерии.

Во второй серии опытов морские свинки (80) были разделены на 3 группы в зависимости от метода лечения.

В 1-й группе свинки получали противодифтерийную сыворотку + анатоксин;

во 2-й группе — противодифтерийную сыворотку без анатоксина;

3-я группа свинок — контрольная — без применения специфических средств лечения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В результате клинических наблюдений за экспериментальными животными нами установлено, что наиболее благоприятное течение дифтерии отмечалось у животных, леченных противодифтерийной сывороткой в комплексе с анатоксином. В данной группе животных острый период заболевания продолжался на 2—3 дня короче по сравнению с группой свинок, леченных одной сывороткой и на 5—7 дней короче по сравнению с нелечеными свинками. У свинок, леченных в комплексе с анатоксином, сроки клинического выздоровления наступали на 3—7 дней быстрее по сравнению со свинками контрольной группы.

Клиническое течение экспериментальной дифтерии было различным в зависимости от дозы введенного анатоксина, кратности его применения и интервала между введением анатоксина. Введение анатоксина животным с экспериментальной дифтерией глаза в дозе 0,1 мл не оказало заметного лечебного эффекта на выраженность и длительность клинических проявлений дифтерии. Введение анатоксина в дозе 0,3—0,5 мл оказало более выраженное лечебное действие по сравнению с группой животных, которым дифтерийный анатоксин вводился в дозе 1,0 мл. Ежедневное введение анатоксина неблагоприятно отражалось на клиническом течении дифтерии и способствовало более продолжительному течению острого периода заболевания. Введение анатоксина с интервалом в 5—6 дней оказалось более эффективным и способствовало более благоприятному неосложненному течению дифтерии, а также повышению иммунологической реактивности организма.

Результаты иммунологических показателей в зависимости от метода введения анатоксина представлены на таблицах 1, 2, 3.

При анализе данных, приведенных в таблице 1, нами установлено, что наиболее высокие иммунологические показатели наблюдались у свинок при введении анатоксина в дозе 0,3—0,5 мл. Количество анитоксина в 1 мл сыворотки крови у животных данной группы составляло в среднем 4,7—8,6 АЕ.

Таблица 1

**Иммунологические показатели в зависимости от дозы введения анатоксина**  
(в средних величинах)

№ группы	Количество свинок	Доза анатоксина (в мл)	Количество антитоксина в 1 мл сыворотки крови (в АЕ)		Фагоцитарные показатели	
			острый период заболевания (5 день)	период реконвалесценции (15 день)	острый период заболевания (5 день)	период реконвалесценции (15 день)
1	10	0,3	4,9	8,6	4,9	6,4
2	10	0,5	4,7	8,1	4,3	5,3
3	10	1,0	1,4	2,3	2,9	3,2

Величина фагоцитарного показателя колебалась от 4,3 до 6,4. Однако нарастание иммунологических показателей не идет пропорционально увеличению дозы анатоксина. Наименьшие иммунологические показатели мы наблюдали при введении анатоксина в дозе 1,0 мл. В третьей группе животных количество антитоксина соответствовало 1,4—2,3 АЕ в 1 мл сыворотки, величина фагоцитарного показателя не превышала 3,2.

Влияние кратности инъекций анатоксина на иммунологические показатели при экспериментальной дифтерии глаза у морских свинок представлено на таблице 2.

Таблица 2

**Иммунологические показатели в зависимости от кратности введения анатоксина**  
(в средних величинах)

№№ группы	Количество свинок	Количество инъекций	Количество антитоксина в 1 мл сыворотки крови (в АЕ)		Фагоцитарные показатели	
			острый период	период реконвалесценции	острый период	период реконвалесценции
1	10	1	2,1	4,7	3,4	3,8
2	10	2	4,1	6,0	4,2	4,9
3	10	3	5,0	7,0	4,1	5,4

Приведенные в таблице результаты показывают, что при однократном введении анатоксина величина фагоцитарного показателя равнялась 3,4—3,8; уровень антитоксина у живот-

ных данной группы колебался от 2,1 АЕ до 4,7 АЕ. При двукратном введении анатоксина иммунологические показатели были выше. Фагоцитарные показатели равнялись 4,2—4,9; содержание антитоксина соответствовало 4,1 АЕ — 6 АЕ. Самые высокие иммунологические показатели наблюдались при трехкратном введении анатоксина. Величина фагоцитарного показателя колебалась от 4,1 до 5,4. Содержание антитоксина составляло от 5 АЕ до 7 АЕ.

Таблица 3

Иммунологические показатели при различных интервалах между инъекциями анатоксина  
(в средних величинах)

№ группы	Количество свинков	Интервал между инъекциями анатоксина	Фагоцитарные показатели		Содержание антитоксина в крови (в АЕ)	
			острый период	период реконвалесценции	острый период	период реконвалесценции
1	10	ежедневно	3,1	3,3	2,2	3,8
2	10	через 1 день	3,5	4,2	3,0	5,1
3	10	" 3 дня	4,8	5,7	4,5	7,1
4	10	" 5 дней	5,3	7,2	6,7	10,2

Приведенные в таблице 3 данные показывают, что самые низкие иммунологические показатели наблюдались при ежедневном введении анатоксина. Фагоцитарные показатели в данной группе животных равнялись 3,1—3,3; содержание антитоксина в сыворотке крови соответствовало 2,2—3,3 АЕ. Несколько выше иммунологические показатели были отмечены во 2 группе животных, которым анатоксин с лечебной целью вводился через 1 день. Фагоцитарные показатели в этой группе животных соответствовали 3,5—4,2; титр антитоксина колебался от 3 АЕ до 5,1 АЕ. При введении анатоксина с интервалом в 3 дня величина фагоцитарного показателя равнялась 4,8—5,7; содержание антитоксина колебалось от 4,5 АЕ до 7,1 АЕ. Лучшие результаты были получены в группе животных, которым анатоксин вводился повторно с интервалом в 5 дней. Фагоцитарные показатели в данной группе животных равнялись 5,3—7,2; содержание антитоксина колебалось в среднем от 6,7 АЕ до 10,2 АЕ.

Таким образом, наилучшие клинико-иммунологические показатели нами были получены при 2-х и 3-х кратном введении анатоксина, в дозе 0,3—0,5 мл с интервалом в 5 дней. При данном методе введения анатоксина организм приобретает наи-



большую способность к выработке антитоксина и повышению фагоцитарной активности лейкоцитов. При этом нами установлено, что более высокие иммунологические показатели способствовали более благоприятному клиническому течению дифтерии. Характеристика клинического течения дифтерии при различных методах лечения представлена на таблице 4.

Из приведенных (табл. 4) данных видно, что в группе морских свинок, леченных противодифтерийной сывороткой в комбинации с анатоксином, острый период заболевания продолжался от 3 до 5 дней. Период интоксикации длился от 1 до 3 дней. Налеты на конъюнктиве глаз держались от 3 до 5 дней. Отек век исчезал через 2—3 дня. Сроки клинического выздоровления были обусловлены формой проявления дифтерийной инфекции и в среднем составляли 5 дней.

Во второй группе морских свинок, леченных одной противодифтерийной сывороткой без анатоксина, острый период заболевания продолжался 4—7 дней. Период интоксикации был выражен в течение 3—5 дней. Фибриновые налеты держались в течение 4—6 дней. Отек век исчезал в течение 5 дней. Клиническое выздоровление наступало в среднем через 7 дней.

В третьей группе морских свинок, которые никакого специфического лечения не получали, острый период заболевания продолжался 10—12 дней. Налеты становились в течение 10—11 дней. Отек век исчезал к 10 дню. Клиническое выздоровление наступало на 10—12 день.

Положительное лечебное действие анатоксина отражалось и на дальнейшем течении дифтерии, а также на исходах данного заболевания. Так, в группе свинок, леченных анатоксином, осложненное течение дифтерии наблюдалось у 6 свинок из 40. Осложнения проявлялись главным образом в виде кратковременного помутнения роговицы. Из 40 свинок данной группы у 2 были отмечены смертельные исходы. Во 2-й группе свинок, леченных одной противодифтерийной сывороткой без анатоксина, осложненное течение наблюдалось у 15 из 20. Осложнения проявлялись в виде образования бельма (у 3 свинок), помутнения роговицы (у 9 свинок). У 3 павших свинок данной группы при анатомическом вскрытии была установлена пневмония. Из 20 свинок 2-й группы смертельный исход отмечен у 5. Среди свинок, не получавших специфического лечения, осложненное течение наблюдалось у 18 из 20. У 14 свинок наблюдалось образование бельма, у 2 свинок помутнение роговицы. У 2 свинок, помимо осложнений со стороны глаза, при вскрытии выявлена пневмония. Из 20 свинок контрольной группы смертельный исход наступил у 16.

Во второй серии опытов мы установили, что наиболее благоприятное течение дифтерии наблюдалось у животных, леченных противодифтерийной сывороткой в комплексе с анатокси-

Таблица 4

Клиническое течение экспериментальной дифтерии глаза у морских свинок при различных методах лечения

Группы животных	Способ лечения	Количество животных	Длительность острого периода (в днях)				Течение дифтерии				Исход заболевания у морских свинок		
			интоксикация		налеты на конъюнктиве		с осложнениями		без осложнений		Сроки клинического выздоровления	Выздоровели	пали
			от 1 до 3	от 3 до 5	от 3 до 5	от 5 до 11	абс. ч.	%	абс. ч.	%			
1	Противодифтерийная сы- воротка + анатоксин	40	от 1 до 3	от 3 до 5	от 2 до 3	6	15,0	34	85,0	5	38	2	
2	Противодифтерийная сы- воротка	20	от 3 до 5	от 4 до 6	от 3 до 5	15	75,0	5	25,0	7	15	5	
3	Контрольные (без специ- фического лечения)	20	от 10 до 12	от 10 до 11	10	18	90,0	2	10,0	10—12	4	16	

ном. В данной группе животных длительность острого периода заболевания была на 2—3 дня короче по сравнению с группой свинок, леченных одной сывороткой. Сроки клинического выздоровления у них наступали на 1—3 дня быстрее, чем у свинок 2-й группы, леченных одной сывороткой и на 5—7 дней быстрее по сравнению с нелечеными свинками. В группе свинок, леченных в комплексе с анатоксином, осложненное течение наблюдалось в 5 раз реже, чем во 2-й группе, леченных противодифтерийной сывороткой без анатоксина и почти в 7 раз реже, чем в 3-й группе свинок (не получавших специфического лечения).

На основании проведенных экспериментальных исследований по изучению эффективности сероанатоксинотерапии дифтерии мы можем сделать следующее заключение.

1. Комбинированное лечение дифтерии (противодифтерийная сыворотка+анатоксин) дает более высокий специфический эффект по сравнению с контрольной группой свинок, леченных противодифтерийной сывороткой без анатоксина.

2. Лучшие результаты анатоксинотерапии получены при 2-х и 3-х кратном введении анатоксина в дозе 0,3—0,5 мл с интервалами в 5 дней.

3. Клиническое выздоровление в группе свинок, леченных в комбинации с анатоксином, наступало в 2 раза быстрее по сравнению со свинками, лечеными противодифтерийной сывороткой без анатоксина, и в 3 раза быстрее по сравнению с контрольными (нелечеными) животными.

Осложненное течение дифтерии и смертельные исходы у свинок при комбинированном лечении наблюдались в 5 раз реже, чем у свинок, леченных без анатоксина, и в 7 раз реже по сравнению со свинками, не получавшими специфического лечения.

4. Показатели иммунологической реактивности (фагоцитоз и титр антитоксина в крови) у морских свинок, леченных анатоксином, были в 2 раза выше по сравнению с контрольной группой животных.

### **КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ ПО ИЗУЧЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ СЕРОАНАТОКСИНОТЕРАПИИ У ДИФТЕРИЙНЫХ БОЛЬНЫХ**

Проверив эффективность сероанатоксинотерапии в эксперименте и получив положительные результаты, мы использовали данный метод лечения дифтерии в клинике у больных. Особое внимание нами уделялось сравнительной оценке комбинированного лечения дифтерии в группе привитых и непривитых детей. При оценке эффективности данного метода лечения, по-

мимо тщательного клинического наблюдения за больными, мы определяли иммунологические показатели в динамике дифтерийной инфекции.

Клинические наблюдения были проведены в стационаре 1-й инфекционной клинической больницы им. А. Ф. Агафонова. Из общего количества дифтерийных больных, 194 получили комплексную терапию с анатоксином и 209 детей составили контрольную группу (дифтерийный анатоксин с лечебной целью не получали).

Распределение больных в двух наблюдаемых группах по клиническим формам заболевания представлено в таблице 5.

Таблица 5

Метод лечения	Количество больных	Клинические формы дифтерии							
			локализованные	распространенные	комбинированные	субтоксические	токсические		
							I ст.	II ст.	III ст.
Противодифтерийная сыворотка + анатоксин	194	абс. ч. %	38 19,6	3 1,5	6 3,0	50 25,8	50 25,8	24 12,4	23 11,9
Противодифтерийная сыворотка	209	абс. ч. %	45 21,5	8 3,3	5 2,4	47 22,5	48 22,9	27 18,0	29 13,9
Всего	403		83	11	11	97	98	51	52

Все больные находились в равных условиях стационарного режима и ухода.

Из общего числа наблюдаемых нами больных 243 человека были привиты против дифтерии, 62 получили незаконченный курс прививок, 98 больных профилактические прививки до заболевания не получали. Характеристика клинических форм дифтерии у привитых и непривитых детей представлена на таблице 6.

Как правило, дифтерийный анатоксин с лечебной целью мы применяли в первый день поступления больного в стационар (чаще всего на 3—5 дни заболевания). Адсорбированный дифтерийный анатоксин вводился через 6 часов после первой лечебной дозы сыворотки, подкожно, в дозе 0,5 мл. Первые две инъекции анатоксина делались в начальном периоде заболева-

Таблица 6

Характеристика клинических форм дифтерии у привитых и непривитых детей

Клинические формы дифтерии	Леченные анатоксином			Леченные без анатоксина		
	привитые	незакончены прививки	непривитые	привитые	незакончены прививки	непривитые
Локализованные . . . . .	26	6	6	28	4	13
Распространенные и комбинированные . . . . .	3	2	4	7	1	5
Субтоксические . . . . .	34	6	10	31	7	9
Токсические . . . . .	56	18	23	59	18	27
Из них:						
токсич. I ст. . . . .	25	12	13	33	2	13
токсич. II ст. . . . .	18	3	3	17	6	4
токсич. III ст. . . . .	12	3	7	9	10	10
Итого . . . . .	118	32	44	125	30	54

ния (2—7 дни болезни), с интервалом в 5—6 дней. Третья инъекция анатоксина проводилась преимущественно больным с токсическими формами дифтерии на 30—35 дни заболевания.

Особенности клинического течения заболевания у больных с различными формами дифтерии в зависимости от метода лечения представлены на таблице 7.

Таблица 7

Средняя продолжительность симптомов острого периода дифтерии при различных методах лечения (в днях)

Клинические формы дифтерии	Леченные анатоксином			Леченные без анатоксина		
	интоксикация	налет	отек клетчатки	интоксикация	налет	отек клетчатки
Локализованная	1,9	1,9	—	2,6	3,0	—
Распространенная	2,7	3,0	—	4,1	4,1	—
Комбинированная	3,2	3,3	—	4,4	4,4	—
Субтоксическая . . . . .	2,5	3,0	2,2	4,4	4,4	3,6
Токсическая I ст. . . . .	3,0	3,3	2,6	5,0	4,9	4,0
Токсическая II ст. . . . .	3,2	3,4	3,0	6,1	5,9	5,3
Токсическая III ст. . . . .	4,3	4,6	4,3	7,3	6,8	6,6

Проведенный анализ клинических наблюдений показал, что при всех формах дифтерии в группе больных, леченных противодифтерийной сывороткой и анатоксином, наблюдалось более благоприятное течение дифтерийной инфекции.

При комбинированном лечении дифтерии острые симптомы интоксикации исчезали в 1,5 раза быстрее по сравнению с контрольной группой больных, леченных без анатоксина.

У привитых детей, леченных анатоксином, продолжительность ангинозного периода (интоксикация, фибриновые налеты) составляла 1—3 дня, у больных, получивших незаконченный курс прививок 2—4 дня, у непривитых до заболевания детей 2—5 дней.

В контрольной группе привитых больных, леченных без анатоксина, продолжительность ангинозного периода составляла 3—5 дней, у детей с незаконченным курсом прививок 4—7 дней, у непривитых детей 4—6 дней.

На таблице 8 представлены средние сроки исчезновения симптомов острого периода дифтерии у привитых и непривитых до заболевания детей.

Таблица 8

Характеристика клинического течения дифтерии у привитых и непривитых детей (в средних величинах)

Клинические симптомы	Привитые		Не закончены прививки		Не привитые	
	леченные анатоксином	леченные без анатоксина	леченные анатоксином	леченные без анатоксина	леченные анатоксином	леченные без анатоксина
Интоксикация . . .	2,4 дня	4,6 дня	3,1 дня	5,8 дн.	3,4 дня	6,0 дн.
Фибриновые налеты . . .	2,8 .	4,7 .	4,6 .	5,3 .	3,7 .	6,2 .
Отек шейной клетчатки . . .	2,5 .	3,5 .	3,5 .	5,3 .	3,2 .	5,5 .

Из приведенных в таблице данных видно, что у привитых детей, леченных анатоксином, острый период заболевания заканчивался в 1,9—2,4 раза быстрее по сравнению с одноименной группой больных, нелеченных анатоксином.

Достоверность полученных результатов была проверена методом вариационной статистики. При этом мы получили высшую степень достоверности по всем показателям острого периода дифтерии.

Положительное действие анатоксина отражалось и на дальнейшем течении дифтерийного заболевания, на частоте и характере осложнений.

У больных, леченных анатоксином, реже отмечались осложнения, быстрее наступали сроки клинического выздоровления. Из общего числа больных, леченных анатоксином, осложнения наблюдались у 66 (34%) больных. Среди детей, леченных без анатоксина, осложнения были отмечены у 134 (64%) больных. При сравнительном изучении эффективности сероанатоксино-терапии у больных с токсическими формами дифтерии нами установлено, что осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы и периферической нервной системы имели легкое и кратковременное течение. Тяжелые миокардиты установлены в 2,1% случаев. Осложнения со стороны периферической нервной системы, среди леченных анатоксином больных возникали в 2,5 раза реже и имели локальный характер (парез или паралич мягкого неба), генерализованные параличи в этой группе больных не наблюдались. У больных, леченных сывороткой без анатоксина, периферические параличи наблюдались у 39,4% больных, из них генерализованные и распространенные параличи наблюдались у 17,3% больных.

Сывороточная болезнь у больных, леченных анатоксином, протекала легко и атипично, в виде местных проявлений на коже, без общей реакции организма (12,4%); среди больных контрольной группы сывороточная болезнь установлена у 26% больных.

Наименьшее число осложнений мы наблюдали в группе привитых больных, леченных анатоксином (17,7%); среди детей, получивших незаконченный курс прививок, осложнения имели место у 34,4% детей. В контрольной группе больных, леченных без анатоксина, осложнения наблюдали в 2,5 раза чаще (у 46,4% среди привитых детей, у 86,6% среди детей, получивших незаконченный курс прививок).

Характеристика осложнений у привитых и непривитых детей в зависимости от проведенного метода лечения представлена на таблице 9.

Из приведенной таблицы видно, что среди привитых детей, леченных анатоксином, миокардиты наблюдались у 9 больных, из них — у 7 отмечалось легкое течение.

Периферические локальные параличи наблюдались у 8 больных. Сывороточная болезнь была отмечена у 7 больных. В группе привитых детей, леченных без анатоксина, осложнения встречались в 3 раза чаще: миокардиты у 31 больного, сывороточная болезнь у 20 больных.

На таблице 10 представлены средние сроки клинического выздоровления у больных с различными формами дифтерии в зависимости от метода лечения.

Из приведенных в таблице данных видно, что у больных, леченных анатоксином, сроки клинического выздоровления наступали раньше по сравнению с контрольной группой боль-

Таблица 9

Группы больных	Общее количество больных	Характеристика осложнений							
		миокардиты			параличи			сывороточная болезнь	прочие осложнения
		легкие	средне-тяжелые	тяжелые	локальные	распространенные	генерализованные		
<b>Леченные анатоксином</b>									
Привитые	118	7	2	—	8	1	—	7	3
Не закончены прививки	32	2	5	1	4	1	—	2	2
Не привитые	44	5	6	1	9	2	—	7	1
<b>Всего</b>	<b>194</b>	<b>14</b>	<b>13</b>	<b>2</b>	<b>21</b>	<b>4</b>	<b>—</b>	<b>16</b>	<b>6</b>
<b>Не леченные анатоксином</b>									
Привитые	125	19	12	—	11	2	—	20	4
Не закончены прививки	30	2	10	6	6	4	3	6	5
Не привитые	54	2	21	3	12	10	1	15	2
<b>Всего</b>	<b>209</b>	<b>23</b>	<b>43</b>	<b>9</b>	<b>29</b>	<b>16</b>	<b>4</b>	<b>41</b>	<b>11</b>

ных: при легких формах дифтерии на 7 дней, при среднетяжелых формах на 10 дней, при токсических на 16 дней.

На таблице 11 представлены средние сроки клинического выздоровления у привитых и непривитых детей при различных методах лечения.

Таблица 10  
(в средних величинах)

Клинические формы дифтерии	Сроки клинического выздоровления (в днях)	
	леченные анатоксином	леченные без анатоксина
Локализованная	7,1	12,5
Комбинированная	9,8	25,0
Распространенная	8,0	17,7
Субтоксическая	13,9	26,3
Токсические: I степени	20,1	33,4
II степени	24,3	43,9
III степени	36,5	54,0



Таблица 11

Средние сроки клинического выздоровления у привитых и непривитых детей при различных методах лечения (в днях)

Формы дифтерии	Сведения о прививках					
	привитые		не закончены прививки		непривитые	
	леченные анатоксином	леченные без анатоксина	леченные анатоксином	леченные без анатоксина	леченные анатоксином	леченные без анатоксина
Легкие . . . . .	6,2	14,2	7,3	22,8	11,6	15,5
Среднетяжелые .	12,4	23,0	14,8	27,5	15,4	27,3
Тяжелые . . . . .	24,4	38,3	25,9	49,4	26,7	44,6

Из приведенной таблицы видно, что средние сроки клинического выздоровления наступали у больных, леченных анатоксином раньше у привитых на 8—13 дней, у детей, получивших незаконченный курс прививок на 15—23 дня, у непривитых до заболевания детей на 4—18 дней по сравнению с одноименными группами больных контрольной группы.

Выявленное преимущество лечебного действия дифтерийного анатоксина оказалось существенным и статистически достоверным у привитых детей при  $Q = 125,7$  при  $p = 243$ ; у больных, получивших незаконченный курс прививок при  $Q = 38,25$ , при  $p = 64$ ; у непривитых детей при  $Q = 12,29$ , при  $p = 104$ .

За период широкого применения сероанатоксинотерапии дифтерии по материалам нашей клиники, значительно снизилось общее количество повторных случаев заболевания дифтерией. Так, например, если в 1950 г. число повторных случаев дифтерии равнялось 68 (8,3%), в 1957 г. — 20 (6,4%), то в 1961 г. и в 1962 г. повторные случаи заболевания дифтерией не были зарегистрированы. Приведенные данные дают нам основание заключить о том, что комбинированный метод лечения дифтерии предупреждает развитие рецидивов дифтерии.

При анализе летальности от дифтерии по материалам 1-й инфекционной больницы г. Казани отмечается ее закономерное снижение. На таблице 12 представлены средние показатели летальности за 1950—1963 гг.

Из приведенной таблицы видно, что если в 1950 г. общая летальность составляла 4,4, в 1958 г. — 2,2, то с 1962 г. не было ни одного летального исхода от дифтерии.

Таблица 12

## Общая летальность при дифтерии

Годы	Количество больных	Количество умерших	Летальность
1950	901	40	4,4
1955	800	20	4,2
1958	134	3	2,2
1960	111	2	1,8
1961	47	1	—
1962	19	0	0
1963	0	0	0

Несмотря на сравнительно высокий процент токсических форм дифтерии (за 1955—1962 гг.), летальность при дифтерии систематически снижается. На таблице 13 представлена летальность при токсических формах дифтерии, в зависимости от проведенного метода лечения.

Таблица 13

## Летальность при токсических формах дифтерии

Клинические формы	Леченные анатоксином		Леченные без анатоксина		
	кол-во больных	кол-во умерших	кол-во больных	кол-во умерших	
Токсические	I степени . . . . .	50	—	48	—
	II степени . . . . .	24	—	28	1
	III степени . . . . .	24	1	35	4
Всего . . . . .	98	1	111	5	
Летальность . . . . .	1,01		4,5		

Таким образом, приведенные данные с убедительностью показали, что сероанатоксинотерапия способствует сокращению осложненных форм заболевания и летальности при дифтерии.

Для оценки эффективности сероанатоксинотерапии у дифтерийных больных, помимо тщательно разработанных клинических показателей, мы изучали иммунологические сдвиги в динамике заболевания. С этой целью мы определяли количественное содержание антитоксина в сыворотке крови больных и фагоцитарную активность лейкоцитов.

Иммунологические показатели мы определяли у 132 дифтерийных больных в остром периоде заболевания и на отдаленных сроках реконвалесценции. Каждый больной обследовался от 2 до 5 раз в динамике заболевания.

Определение количества антитоксина в сыворотке крови мы производили по методу Ремера, в модификации К. Т. Халпяниной. Всего было исследовано 408 сывороток.

Фагоцитарную активность лейкоцитов мы определяли по методу И. Я. Серебряйского в модификации Н. И. Латышевой. Всего проведено 524 обследования. В каждом мазке окрашенном по Гимза-Романовскому мы подсчитывали 100 гранулоцитов и количество поглощенных ими микробов. После чего определяли фагоцитарное число (количество поглощенных микробных тел в среднем одним гранулоцитом) и фагоцитарную активность лейкоцитов (число активных фагоцитов, выраженное в процентах). Полученные показатели фагоцитоза были разбиты по возрастающей интенсивности на группы: низкие от 0 до 2,0; умеренные — от 2,1 до 4,0, средние — от 4,1 до 8,0; высокие 8,1 и выше.

Для правильного суждения о полученных результатах в двух сравниваемых группах мы вычислили средний титр антитоксина в сыворотке крови больных в различные периоды заболевания и проверили достоверность выводов методом вариационной статистики.

Средний уровень антитоксина у дифтерийных больных в зависимости от метода лечения представлен на таблице 14.

Из приведенных данных (табл. 14) видно, что количественное содержание антитоксина в сыворотке крови у дифтерийных больных зависит от метода специфического лечения.

У больных, леченных анатоксином, титр антитоксина в остром периоде заболевания составлял в среднем 3,8 АЕ, в периоде реконвалесценции — 10,4 АЕ; у больных, леченных без анатоксина, средний титр антитоксина в остром периоде равнялся 2,9 АЕ, в периоде реконвалесценции 4,3 АЕ; у больных, леченных анатоксином, уровень антитоксина в сыворотке крови не снижался во втором периоде заболевания (7,5 АЕ).

У больных, леченных без анатоксина, уровень антитоксина в периоде осложнений не превышал в среднем 3,3 АЕ.

Таблица 14

Содержание антитоксина у дифтерийных больных при различных методах лечения (в средних величинах)

Метод лечения	Содержание антитоксина (в АЕ) в различные периоды болезни		
	интоксикации (1—7 дни)	осложнений (8—20 дни)	реконвалесценции (25—35 дни)
Противодифтерийная сыворотка + анатоксин . . . . .	3,8	7,5	10,4
Противодифтерийная сыворотка . . . . .	2,9	3,3	4,3

При статистическом анализе количественного содержания антитоксина у больных, леченных анатоксином, и у больных, леченных без анатоксина, в различные сроки болезни, мы получили высшую степень достоверности в остром периоде при  $Q = 11,605$ ,  $p = 76 \pm 60$ ; в периоде осложнений, при  $Q = 70,65$ ,  $p = 73 \pm 39$ , в периоде реконвалесценции при  $Q = 2679,16$ ,  $p = 92 \pm 68$ .

Более четкое и закономерное повышение иммунологических показателей мы получили у дифтерийных больных, получивших профилактические прививки до заболевания (таблица 15).

Таблица 15

Содержание антитоксина (в АЕ) в сыворотке крови у привитых и непривитых детей в зависимости от метода лечения (в средних величинах)

Метод лечения	Сведения о прививках								
	привитые			не закончены прививки			непривитые		
	острый период	период осложнений	период реконвалесценции	острый период	период осложнений	период реконвалесценции	острый период	период осложнений	период реконвалесценции
Леченные анатоксином .	3,9	7,4	10,8	4,1	7,5	10,6	3,9	7,0	8,2
Леченные без анатоксина .	3,0	3,5	4,0	3,3	2,5	4,0	2,9	2,8	4,6

У привитых больных, леченных анатоксином, уровень содержания антитоксина был в 2—2,5 раза выше по сравнению с таковыми больными, лечеными без анатоксина.

В периоде реконвалесценции мы определяли содержание антитоксина через 30—60 дней после клинического выздоровления.

Сравнительные данные о содержании антитоксина в сыворотке крови у дифтерийных больных на отдаленные сроки реконвалесценции представлены на таблице 16.

Как видно из таблицы, средний титр антитоксина на отдаленные сроки реконвалесценции у больных, леченных анатоксином, был в 2,5 раза выше по сравнению с контрольной группой больных.

При определении фагоцитарной активности лейкоцитов у больных, леченных противодифтерийной сывороткой в сочетании с анатоксином, мы наблюдали в основном средние и высокие показатели фагоцитоза (75,1%); в то время как при лечении больных одной сывороткой без анатоксина, мы наблю-

Таблица 16

Содержание антитоксина у дифтерийных больных на отдаленных сроках реконвалесценции

Метод лечения	Содержание антитоксина в 1 мл сыворотки крови (в АЕ) в периоде реконвалесценции (в средних величинах)	
	через 30 дней	через 60 дней
Противодифтерийная сыворотка + анатоксин . . . . .	12,2	10,9
Противодифтерийная сыворотка . . . . .	4,4	4,2

дали преимущественно умеренные и средние показатели фагоцитоза. Высокие фагоцитарные показатели в этой группе больных не наблюдались.

Фагоцитарная активность лейкоцитов в динамике дифтерийного заболевания при различных методах лечения представлена на таблице 17.

Таблица 17

Фагоцитарная активность лейкоцитов у дифтерийных больных в динамике заболевания (в средних величинах)

Метод лечения	Фагоцитарные показатели в различные периоды болезни		
	острый	осложненный	реконвалесценции
Леченные анатоксином . . . . .	3,5	5,4	7,6
Леченные без анатоксина . . . . .	3,3	3,1	4,4

Из приведенных данных в таблице 17 видно, что интенсивность фагоцитарной реакции у больных, леченных анатоксином, в 2 раза выше по сравнению с контрольной группой больных. Во втором периоде заболевания мы не наблюдали снижения активности фагоцитоза, в то время как у больных, леченных без анатоксина, на фоне развившихся осложнений отмечалось закономерное снижение величины фагоцитарного показателя.

Сравнивая фагоцитарные показатели у привитых и непривитых детей, заболевших дифтерией, можно отметить, что у детей, леченных анатоксином, так же как у детей контрольной группы, наиболее высокие фагоцитарные показатели наблюдались в группе привитых детей (3,8—8,0 у больных, леченных анатоксином; 3,5—4,5 у больных, леченных без анатоксина).

Обращает на себя внимание тот факт, что у больных, леченных без анатоксина, низкие показатели фагоцитоза наблю-

дались особенно во втором периоде заболевания, свойственного для развития осложнений. Выявленная закономерность чаще всего была отмечена у детей, получивших незаконченный курс профилактических прививок (таблица 18).

Таблица 18

Фагоцитарная активность лейкоцитов у дифтерийных больных в зависимости от проведения профилактических прививок (в средних величинах)

Метод лечения	Фагоцитарные показатели		
	привитые	не закон- чены прививки	непривитые
Леченные анатоксином . . . . .	3,8—8,0	3,6—6,7	3,4—6,0
Леченные без анатоксина . . . . .	3,5—4,5	3,0—3,8	2,7—4,2

Изучение иммунологических показателей в динамике дифтерийной инфекции дало основание считать, что введение дифтерийного анатоксина с лечебной целью способствует созданию более напряженного специфического иммунитета, который тесно связан с усилением фагоцитарной активности лейкоцитов.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании литературных данных можно считать установленным, что одной из основных причин заболевания дифтерией привитых детей является недостаточная напряженность специфического иммунитета. Однако известно, что если привитые дети не в состоянии длительно сохранять высокой напряженности иммунитет, который бы мог защитить ребенка от заболевания, у них остается определенная готовность организма к выработке специфических защитных реакций при дополнительном введении антигена (П. Ф. Здродовский, 1961; К. В. Бунин, 1962; Л. А. Зильбер, 1958). На фоне массового проведения профилактических прививок детям, применение анатоксина в лечении дифтерийных больных и является, по нашему мнению, тем стимулом, который необходим для выработки активного специфического иммунитета. К. В. Бунин считает, что в основе механизма действия иммунотерапии инфекционных больных лежит «иммуногистерезис».

«Иммуногистерезис» — это сохранение способности мезенхимальных, плазматических и ретикуло-эндотелиальных клеток, однажды подвергавшихся воздействию антигена, к ускоренной продукции антител, происходящей под влиянием ревакцинации тем же антигеном (К. В. Бунин, 1962).

Проведенный анализ клинических наблюдений показал, что применение дифтерийного анатоксина в лечебной практике совершенно безвредно для организма и не вызывает каких-либо побочных, токсических реакций. В редких случаях на введение дифтерийного анатоксина у взрослых больных мы наблюдали местную реакцию в виде разлитой гиперемии и ограниченной инфильтрации на месте введения препарата.

На основании проведенных наблюдений в клинике у больных и в эксперименте у животных, мы установили, что сероанатоксинотерапия дифтерии дает более высокий специфический эффект по сравнению с сывороточной терапией. Мы считаем, что комбинированный метод лечения дифтерии (сероанатоксинотерапия) является методом патогенетической терапии, где пассивная иммунизация больного (серотерапия) дополняется активной выработкой антител на введение безвредного для организма анатоксина. Нельзя отрицать и десенсибилизирующей роли анатоксина, что находит отражение в снижении таких аллергических проявлений, как сывороточная болезнь, которая в три раза реже наблюдалась у больных, леченных анатоксином. Поэтому положительные результаты комбинированного метода лечения дифтерии выявлены не только при локализованных, но и при токсических формах дифтерии.

Проведенный нами анализ клинико-иммунологических данных показал, что первая инъекция анатоксина в начальном периоде заболевания дифтерией способствует быстрой мобилизации защитных реакций организма и активной выработке антител. Это сказывается на благоприятном течении острого периода заболевания.

Вторая инъекция анатоксина проводилась в конце первой недели заболевания и способствовала профилактике специфических и аллергических осложнений. Данное положение подтверждается высокими показателями фагоцитоза и высоким уровнем антитоксина в крови больных при комбинированном методе лечения.

Третья инъекция анатоксина проводилась в периоде реконвалесценции, преимущественно больным с токсическими формами дифтерии, для создания более напряженного активного иммунитета, направленного на профилактику рецидивов и повторных заболеваний.

Клинико-экспериментальные наблюдения дали основание считать, что дифтерийный анатоксин можно применять с лечебной целью при всех формах дифтерии. Наилучшие результаты сероанатоксинотерапии мы наблюдали у больных, у которых в патогенезе заболевания было явное преобладание аллергического компонента.

Применение анатоксина с лечебной целью противопоказано больным с выраженной анергией, где рассчитывать на выработку собственного иммунитета не представляется возможным. В данную группу могут быть отнесены больные с истинно геморрагическими и молниеносными формами дифтерии (гипертоксические и злокачественные формы дифтерии), которые за последние годы нами не наблюдались.

Метод сероанатоксинотерапии приобретает еще большее практическое значение в случаях заболевания дифтерией детей с незаконченным курсом прививок.

Лечебная доза анатоксина у привитых детей воздействует на организм по принципу отдаленной ревакцинации, которая способствует быстрому увеличению собственных антител в крови больного и, тем самым, способствует более благоприятному, несложившемуся, течению дифтерии.

Все вышесказанное дает нам основание сделать следующие выводы.

## ВЫВОДЫ

1. Лечение современных форм дифтерии должно быть комбинированным и направленным, с одной стороны, против причины заболевания (возбудителя и выделяемого им токсина), с другой, к стимуляции защитных сил организма, в частности, к повышению специфического активного иммунитета, способствующего более благоприятному клиническому течению болезни.

2. На основании клинко-экспериментальных данных установлено, что сероанатоксинотерапия способствует более благоприятному течению дифтерии, предупреждает развитие специфических и аллергических осложнений. У больных, леченных анатоксином, осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдались в 2 раза реже, периферические параличи в 3 раза реже, аллергические осложнения (типа сывороточной болезни) в 3—5 раз реже по сравнению с контрольной группой больных.

3. В клинике у больных и в эксперименте у животных, сероанатоксинотерапия способствует повышению иммунологических показателей как в остром периоде заболевания, так и в периоде реконвалесценции. Показатели иммунологической реактивности (фагоцитоз и титр анитоксина в крови) у больных, леченных анатоксином, были в 2 раза выше, по сравнению с контрольной группой больных и удерживались на высоких цифрах на отдаленные сроки реконвалесценции. При этом необходимо отметить, что средние дозы противодифтерийной сыворотки на курс лечения у больных, леченных в комбинации с анатоксином, были сокращены в 1,6 раза, по сравнению с контрольной группой больных.



4. Сроки клинического выздоровления у больных, леченных анатоксином, наступали в среднем на 7 дней раньше при легких формах дифтерии, на 10 дней при среднетяжелых, на 16 дней при тяжелых (токсических) формах дифтерии, по сравнению с одноименными группами больных, леченных без анатоксина.

5. Сероанатоксинотерапия предупреждает развитие рецидивов и повторных случаев заболевания дифтерией.

6. Наибольшая эффективность сероанатоксинотерапии выявлена среди привитых детей, а также среди детей, получивших незаконченный курс прививок.

7. На основании клинко-экспериментальных данных установлено, что применение адсорбированного дифтерийного анатоксина в лечебной практике совершенно безвредно для организма больного и не вызывает каких-либо побочных, токсических или аллергических реакций.

Диссертация состоит из двух томов. Первый том изложен на 355 страницах машинописи и содержит обзор литературы, пять глав собственных исследований, заключение и выводы диссертации. Работа иллюстрирована выписками из историй болезни, таблицами (84), рисунками (30), диаграммами (21).

Второй том включает протокольные записи экспериментальных исследований у 163 животных, выписки из историй болезни 403 больных, а также цифровые данные математического анализа и вариационной статистики.

Результаты работы доложены на научно-практической конференции КГМИ (1961), на республиканской конференции врачей педиатров, инфекционистов и эпидемиологов (1962), на заседании общества эпидемиологов, микробиологов и инфекционистов (1963), на XIV Всесоюзном съезде эпидемиологов, микробиологов, инфекционистов (Москва, 1964).

По диссертации опубликованы следующие работы:

1. Эффективность сероанатоксинотерапии дифтерии (по экспериментальным данным).— ЖМЭИ, 1964, № 4, стр. 60—64.

2. Эффективность анатоксинотерапии дифтерии по клинко-экспериментальным данным.— Материалы Итоговой научной конференции Казанского научно-исследовательского института эпидемиологии, микробиологии и гигиены. Казань, 1963, стр. 31—35.

3. Лечение дифтерии у детей противодифтерийной сывороткой и анатоксином.— Казанский медицинский журнал, 1963, № 6, стр. 39—42.

4. Влияние специфической терапии на фагоцитарную активность лейкоцитов при дифтерии.— Казанский медицинский журнал, 1963, № 4, стр. 44—48.

5. Комбинированное специфическое лечение дифтерии у привитых детей.— Педиатрия, 1963, № 8, стр. 46—49.

