



Е. Шепилевскій,

Профессоръ Императорскаго Юрьевскаго Университета.

„Therapia sterilisans magna“.

Лекціи о лечебномъ дѣйствиі препарата „606“ Эрлиха
съ указаніемъ способовъ его примѣненія въ терапіи
инфекціонныхъ болѣзней.

Цѣна 75 коп.

Юрьевъ.

Типографія К. Маттисена.

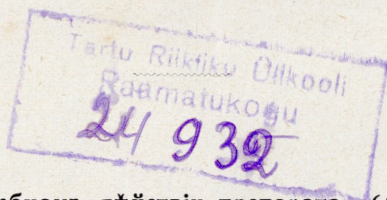
1911.

St. A-16848

Е. Шепилевскій,

Профессоръ Императорскаго Юрьевскаго Университета.

„Therapia sterilisans magna“.



Лекціи о лечебномъ дѣйствиі препарата „606“ Эрлиха
съ указаніемъ способовъ его примѣненія въ терапіи
инфекціонныхъ болѣзней.



Юрьевъ.

Типографія К. Маттисена.

1911.

Отискъ изъ „Ученыхъ Записокъ Императорскаго Юрьевскаго
Университета“ 1911 г.

Настоящія лекціи о „therapia sterilisans magna“ были назначены для публичнаго чтенія. Такъ какъ оно, по обстоятельствамъ, не отъ меня зависящимъ, не состоялось, то я счелъ полезнымъ собранными мною свѣденіями о величайшемъ открытіи нашего времени подѣлиться съ интересующимися имъ путемъ печати. При обсужденіи этого намѣренія для меня стало ясно, что тѣ изъ читателей, которые интересуются новой терапіей не только со стороны ея теоретической сущности и результатовъ, но и въ приложеніи къ практикѣ, остались бы неудовлетворенными, не найдя въ этихъ лекціяхъ соотвѣтствующихъ свѣденій. Поэтому первоначально собранный мною матеріалъ былъ пополненъ указаніями на показанія и противопоказанія къ примѣненію у больныхъ препарата „606“, на способы примѣненія его въ терапіи и на лечебныя дозы.

Помѣщеніе здѣсь этихъ свѣденій имѣетъ значеніе еще и въ виду того, что препаратъ Ehrlich'a становится теперь доступнымъ всѣмъ, между тѣмъ какъ указанія на пользованіе имъ разбросаны въ поврежденной печати и поэтому мало извѣстны и будущимъ, и уже практикующимъ врачамъ.

Е. Шепилевскій.

Оглавление.

	Стр.
I. Теоретическія основы обеззараживающей терапіи. Діоксидіамидо-арзенобензолъ („606“)	1
II. Терапевтическое дѣйствіе препарата „606“ при экспериментальномъ сцириллозѣ	19
III. Примѣненіе препарата „606“ въ терапіи при инфекціяхъ у людей	25
1. Лечебное дѣйствіе „606“ при :	
а) возвратномъ тифѣ	26
б) сифилисѣ	28
в) болотной лихорадки и оспѣ	37
г) нѣкоторыхъ кожныхъ болѣзняхъ	38
2. Побочныя дѣйствія препарата „606“ на организмъ	38
IV. Показанія и противопоказанія къ терапевтическому примѣненію препарата „606“	45
V. Способы примѣненія препарата „606“ въ терапіи и лечебныя дозы	48
1. Способы внутримышечнаго и подкожнаго введенія препарата „606“ :	
А. Щелочные растворы :	
Способъ Alt'a	49
В. Нейтральныя звѣси :	
Способъ L. Michaelis'a	50
„ Wechselsmann-Lange	52
„ Blaschko	53
С. Кислые растворы :	
Способъ Taеge	54
„ Duhot	55
D. Масляныя эмульсіи :	
Способъ Kromayer'a	55
2. Способы внутривеннаго введенія въ тѣло препарата „606“	
Способъ Ю. Иверсена	56
„ Schreiber'a	57
3. Комбинированный способъ внутривеннаго и внутримышечнаго введенія препарата „606“	59
4. Оцѣнка и показанія для внутривенныхъ и внутримышечныхъ гесп. подкожныхъ способовъ употребленія препарата „606“	60
5. Повторныя впрыскиванія	62
6. Лечебныя дозы	62
Заключеніе	64
Литература	68
Приложеніе : наставленіе къ употребленію средства Ehrlich-Nata .	73

„Therapia sterilisans magna“.

I. Теоретическія основы обеззараживающей терапіи. Діоксидіамидоарзенобензолъ („606“).

М. г. г.! Изслѣдованіе причинъ инфекціонныхъ болѣзней и открытіе болѣзнетворныхъ микроорганизмовъ должны были неминуемо привести, и на самомъ дѣлѣ привели, къ мысли осуществить на практикѣ борьбу съ заразой, найти средства уничтожить её. Достичь этого было нетрудно, разъ былъ извѣстенъ возбудитель болѣзни. Правда, понадобилось много труда, груды изслѣдованій различныхъ средствъ, убивающихъ низшіе организмы — возбудителей болѣзней, но въ концѣ концовъ мы находимся въ обладаніи многочисленныхъ средствъ, дѣйствующихъ на нихъ совершенно опредѣленнымъ образомъ, ослабляющимъ и убивающимъ ихъ.

Всѣ эти средства составляютъ арсеналъ дезинфекціи, и мы можемъ оперировать ими навѣрняка въ тѣхъ случаяхъ, когда заразное вещество находится внѣ насъ, внѣ вообще животнаго организма, въ окружающей его обстановкѣ. Мы можемъ дезинфицировать платье, бѣлье, всю нашу домашнюю обстановку, жилия помѣщенія, пищевые припасы, даже кожу, покрывающую насъ. Здѣсь мы же ограничены въ своихъ дѣйствіяхъ.

Всѣ извѣстныя химическія вещества, убивающія болѣзнетворныя бактеріи, обладаютъ ядовитымъ дѣйствіемъ и на животный организмъ, и когда дѣло идетъ объ уничтоженіи заразы на неживыхъ объектахъ, ядовитость ихъ никакого

значенія не имѣеть. Что намъ мѣшаетъ употребить для уничтоженія холерныхъ, тифозныхъ и др. бактерій такія ядовитыя вещества, какъ сулему, корболовую кислоту, формалинъ и массу другихъ веществъ, если дѣло идетъ объ обеззараживаніи выдѣленій, бѣлья, одежды и прочихъ зараженныхъ объектовъ, приходившихъ въ соприкосновеніе съ больнымъ, если только мы не возьмемъ такое средство, которое физически испортитъ ихъ, какъ, на примѣръ, хлоръ, крѣпкую сѣрную кислоту и проч.

Задача уничтоженія заразы внѣ организма, такимъ образомъ, была достигнута давно и сравнительно легко.

Но это однако далеко не вѣнецъ нашихъ стремленій. Вся зараза въ мірѣ не можетъ быть уничтожена, и жертвы инфекции, хотя и уменьшились въ числѣ, но далеко не прекратились. Болѣзнетворные микроорганизмы всетаки проникаютъ въ наше тѣло, размножаются въ немъ, отравляютъ его выдѣляемыми ими продуктами и часто убиваютъ его.

Излечить больного отъ постигшей его заразной болѣзни — часто значитъ убить въ немъ патогенные микроорганизмы, обеззаразить больное тѣло какимъ-либо лечебнымъ средствомъ, обладающимъ свойствомъ губительно дѣйствовать на нихъ. Это и составляетъ сущность *therapia sterilisans*.

Такая терапия имѣеть однако еще и другое значеніе. Больной человекъ — всегда наиболѣе опасный распространитель заразы. Въ немъ самомъ находится очагъ ея и при томъ очагъ, часто не подозрѣваемый окружающими и поэтому наиболѣе опасный. Въ настоящее время можно считать вполне доказаннымъ, что возбудители заразныхъ болѣзней, болѣзнетворные микроорганизмы, по преимуществу сохраняются и живутъ въ тѣлѣ больныхъ, выздоровѣвшихъ отъ болѣзней или даже здоровыхъ, и распространяются путемъ соприкосновенія ихъ съ другими людьми. Внѣ тѣла большинство патогенныхъ микроорганизмовъ не находятъ благоприятныхъ условій для сколько нибудь продолжительнаго существованія.

Не говоря уже о сифилисѣ и о другихъ чисто контагіозныхъ болѣзняхъ, даже такія инфекции, какъ холерная и тифозная, относительно которыхъ всегда признавалось, что зараженіе происходитъ черезъ посредство какой-либо другой среды, передаются часто непосредственно отъ больного здоровому.

Это приводит насъ къ заключенію, что уничтожить инфекцію въ заболѣвшемъ и вообще въ живомъ тѣлѣ составляетъ задачу въ высшей степени важную не только для самого больного, но и для предупрежденія дальнѣйшихъ заболѣваній.

Отсюда ясно, что терапія должна была искать путей къ достиженію этой задачи. И она ихъ дѣйствительно искала.

Когда найденъ былъ большой рядъ веществъ, дѣйствующихъ губительно на болѣзнетворные микроорганизмы при опытахъ *in vitro*¹⁾, то казалось, идеаль дезинфекціи живого организма былъ недалекъ. Вѣдь стоило дать заболѣвшему, наводненному этими микроорганизмами одно изъ этихъ средствъ, и идеаль стерилизующей терапіи достигнуть. На самомъ дѣлѣ это однако далеко не такъ. Всѣ вещества, убивающія бактеріи или даже только препятствующія имъ размножаться, въ тѣхъ же и еще меньшихъ количествахъ дѣйствуютъ и на живыя клѣтки организма. Карболовая кислота, напр., препятствуетъ (но не убиваетъ еще) росту сибиреязвенныхъ бациллъ въ крови, внѣ тѣла, въ разведеніи 1 на 5000 (1 грм. кислоты на 5000 грм. крови). Будучи же введена въ организмъ, она убиваетъ послѣдній въ количествѣ 1 грм. на 300 грм. его вѣса. Такимъ образомъ карболовая кислота для живого организма въ 6 разъ ядовитѣе, чѣмъ для бацилла сибирской язвы. Стерилизовать ею заболѣвшаго при такихъ условіяхъ никому, конечно, не придетъ на умъ.

Другія вещества, какъ напр. сулема и вообще соли ртути, не менѣе ядовиты для живого организма, хотя они вмѣстѣ съ тѣмъ и считаются лучшими дезинфецирующими средствами.

И многочисленные поиски Behring'a и другихъ изслѣдователей отыскать такое химическое средство, которое было бы губительно для бактерій, инфицирующихъ организмъ, и не было бы въ то же время ядовито для него, не увѣнчались успѣхомъ. Всякая попытка примѣнить въ живомъ тѣлѣ убивающее бактеріи средство было бы то же, по словамъ Behring'a, что „изгнать черта вельзевуломъ“. Одинъ стоитъ другого²⁾.

1) Внѣ живого организма, въ пробиркѣ и др. лабораторной посудѣ.

2) Behring. Bekämpfung der Infectionskrankheiten. 1894.

Такой печальный конецъ научныхъ стремленій въ дѣлѣ обеззараживанія живого организма повелѣлъ къ тому, что всякія попытки къ этому были заброшены.

Правда, было и послѣ этого предложено не мало средствъ для дезинфекціи заболѣвшаго, но они были примѣняемы исключительно для обеззараживанія тѣхъ полостей нашего тѣла, которыя покрыты слизистой оболочкой, какъ полость рта, глотки, носа, желудочно-кишечнаго тракта, мочевого канала и пузыря и проч. Но и тутъ дѣйствіе ихъ довольно ограничено и не идетъ дальше нѣкоторой дезинфекціи содержимаго этихъ полостей.

Если *therapia sterilisans*, иначе говоря, хемиотерапія, т. е. уничтоженіе инфекціи химическими средствами, потерпѣла полное фіаско, то, спрашивается, какимъ образомъ случилось то, что мы присутствуемъ при ея возрожденіи?

Можетъ быть, заключеніе Behring'a было сдѣлано слишкомъ поспѣшно и потому оказалось ошибочнымъ?

Нѣтъ, м. г. г., Behring былъ и оказался правъ. И вотъ на какомъ основаніи. Во 1-хъ, и тогда, 16 лѣтъ тому назадъ, Behring высказалъ, что дезинфекція живого организма не лишена надежды, но для этого не годятся химическія вещества. Для достиженія этой цѣли могли бы быть примѣнены такія вещества, которыя вырабатываются въ живомъ тѣлѣ. И въ настоящее время мы знаемъ цѣлый рядъ такихъ веществъ, дѣйствующихъ убивающимъ образомъ на бактеріи и уничтожающихъ ихъ ядовитыя выдѣленія — токсины. Они содержатся въ сывороткахъ и получаютъ путемъ реакціи живого организма на введенныя въ него болѣзнетворныя бактеріи и ихъ токсины. Они примѣняются, какъ всѣмъ извѣстно, съ лечебною цѣлью и составляютъ арсеналь серотерапіи. Объ нихъ я буду имѣть еще случай говорить ниже.

Во 2-ыхъ, Behring, осуждая хемиотерапію, имѣлъ въ виду болѣзни, вызываемыя бактеріями, т. е. организмами, принадлежащими къ растительному царству. И по отношенію къ нимъ его положеніе остается въ силѣ и въ настоящее время, послѣ блестящихъ открытій Ehrlich'a. Хемиотерапія и теперь также безсильна въ борьбѣ съ патогенными бактеріями. Ея примѣненіе ограничивается такими формами болѣзнетворныхъ организмовъ, которыхъ по всѣмъ даннымъ надо отнести къ царству животнаго міра.

Здѣсь самъ собою возникаетъ вопросъ о различіи болѣзнетворныхъ микроорганизмовъ растительнаго и животнаго происхожденія по отношенію къ дезинфизирующимъ веществамъ. Такое различіе несомнѣнно существуетъ. Микроорганизмы изъ царства животныхъ значительно менѣе устойчивы по отношенію къ химическимъ и другимъ агентамъ, чѣмъ бактеріи.

Уже отъ очень слабыхъ концентрацій химическихъ веществъ, солей щелочей, кислотъ, — и среди послѣднихъ даже отъ такихъ слабыхъ, какъ угольная, — микроорганизмы животнаго міра, т. н. простѣйшія, какъ амѣбы, инфузоріи и проч., перестаютъ двигаться, втягиваютъ свои протоплазматическіе отростки и погибаютъ. Дистиллированная вода, представляющая собою для бактерій еще питательную среду, на которой онѣ могутъ до нѣкоторой степени размножаться, является ядовитой жидкостью для простѣйшихъ. Перенесенныя сразу изъ морской воды въ прѣсную, простѣйшія быстро погибаютъ. Концентрированные растворы даже такого индифферентнаго вещества, какъ виноградный сахаръ, они переносятъ во много разъ хуже, чѣмъ бактеріи. Температура, свѣтъ, высыханіе и др. агенты также губительны для простѣйшихъ.

Не буду вдаваться въ объясненіе этого различія между микроорганизмами животнаго міра и бактеріями. Отсутствие твердой оболочки у первыхъ, повидимому, является главной причиной такой неустойчивости ихъ. По крайней мѣрѣ мы знаемъ, что простѣйшія въ видѣ покоящихся формъ, въ видѣ цистъ, окруженныхъ толстой оболочкой, пріобрѣтаютъ вмѣстѣ съ нею и значительно большую устойчивость, чѣмъ вегетативныя голыя формы тѣхъ же самыхъ организмовъ.

Въ настоящее время извѣстенъ большой рядъ инфекціонныхъ заболѣваній, которыя вызываются паразитами, относящимися къ царству животныхъ. Кромѣ маляріи и возвратнаго тифа, возбудители которыхъ стали извѣстны много раньше, мы знаемъ болѣзни, вызываемыя амѣбами (дизентерія), трипанозомами изъ класса инфузорій (сурра, случная болѣзнь у лошадей, сонная болѣзнь у людей и др.), спирохетами (возвратный тифъ европейскій и африканскій, сифились, фрамбезія, спириллозъ у птицъ и др.), пироплазмами (гемоглобинурія рогатаго скота и другія).

Въ рядѣ другихъ болѣзней (оспа, бѣшенство), возбудители которыхъ пока съ достовѣрностью не открыты, также можно подозрѣвать участіе микроорганизмовъ животнаго происхожденія.

Всѣ эти микроорганизмы вызываютъ подчасъ очень тяжелыя заболѣванія, среди которыхъ сифились занимаетъ первенствующее положеніе по своему распространенію и по тяжелымъ послѣдствіямъ, отражающимся на общемъ здоровьи и устойчивости человѣческихъ расъ. Успѣшная борьба съ ними была бы истиннымъ благодѣяніемъ для всего человѣчества.

Изученіе сущности инфекцій, поставленное величайшими учеными Pasteur'омъ и Koch'омъ на новую почву, дало самыя плодотворныя практическіе результаты. Ученіе объ иммунитетѣ выработало цѣлый рядъ практическихъ приѣмовъ, позволяющихъ успѣшно бороться съ наступившимъ заболѣваніемъ. Главнѣйшей базой для нихъ служитъ тотъ фактъ, что при инфекціи организма, въ немъ вырабатываются реактивные продукты, при помощи которыхъ организмъ борется съ внѣдрившимися въ него и размножающимися въ немъ болѣзнетворными микроорганизмами, дѣйствуя то на нихъ самихъ, то на продукты ихъ жизнедѣятельности.

Спеціально относительно бактеріальныхъ инфекцій мы знаемъ, что въ заболѣвшемъ организмѣ, и именно въ крови, появляются вещества, убивающія или парализующія бактерій, т. н. бактерицидныя или бактеріотропическія вещества. Въ другихъ случаяхъ эти реактивные продукты имѣютъ свойство нейтрализовать губительно дѣйствующіе на ткани токсины, выдѣляемые бактеріями. Эти продукты носятъ названіе антитоксиновъ.

И тѣ и другіе продукты организма являются главнѣйшими средствами его въ борьбѣ съ инфекціей. Отъ ихъ наличности зависитъ жизнь и смерть заболѣвшаго. Главная особенность ихъ заключается въ томъ, что они дѣйствуютъ только на паразитовъ, почему называются „паразитотропами“, и не обнаруживаютъ никакого дѣйствія на клѣтки организма. Они ни въ какомъ случаѣ не „органотропы“, такъ какъ подъ этимъ названіемъ разумѣются вещества, дѣйствующія на клѣтки органовъ.

Чтобы объяснить лечебное дѣйствіе этихъ веществъ, Ehrlich прибѣгаетъ къ положенію, которое онъ выражаетъ

слѣдующимъ образомъ: „*сorroga non agunt nisi fixata*“. Это значитъ, что вещества только тогда могутъ дѣйствовать на организмъ, когда они фиксируются, усваиваются его клѣтками. По представленію Ehrlich'a каждая клѣтка, благодаря особой химической группировкѣ составныхъ частей своихъ, можетъ имѣть сродство къ извѣстнымъ веществамъ или не имѣетъ его вовсе, точно такъ же, какъ щелочь имѣетъ сродство къ кислотѣ и вступаетъ съ нею въ реакцію и не имѣетъ его къ той соли, которая возникаетъ отъ дѣйствія щелочи на кислоту.

Шематически представленіе Ehrlich'a о фиксированіи клѣтками веществъ, дѣйствующихъ на нее, можно изобразить такимъ образомъ, что каждая живая клѣтка имѣетъ массу пріемниковъ или рецепторовъ, при помощи которыхъ могутъ ею фиксироваться тѣ или другія вещества. Если для какихъ-либо веществъ таковыхъ рецепторовъ въ клѣткѣ нѣтъ, то они и не вступаютъ ни въ какую связь съ нею и не дѣйствуютъ на неё.

Бактеріи тифа, напр., имѣютъ рецепторы и фиксируютъ реактивные продукты, вырабатываемые организмомъ при заболѣваніи его тифомъ, т. н. специфическія бактерицидныя вещества. Въ результатѣ будетъ на лицо бактерицидное, убивающее бактеріи тифа дѣйствіе. Тѣ же бактеріи не имѣютъ рецепторовъ для реактивныхъ продуктовъ заболѣвавшего холерой, и соприкосновеніе послѣднихъ съ ними не окажетъ никакого дѣйствія на тифозную бактерію. Но и клѣтки органовъ также имѣютъ рецепторы и также могутъ усваивать различныя вещества. Если эти вещества ядовиты, то клѣтка можетъ при фиксаціи ихъ погибнуть.

Какъ, спрашивается, будутъ относиться къ клѣткамъ живого тѣла бактеріотропическія вещества, разрушающія бактеріи тифа? Будутъ ли они также фиксированы тканевыми клѣтками и погибнутъ ли эти клѣтки такъ же, какъ и тифозныя бактеріи? Отвѣтъ на этотъ вопросъ можетъ быть только одинъ. Реактивные продукты организма не находятъ соотвѣтствующихъ рецепторовъ въ тканевыхъ клѣткахъ, фиксированы, слѣдовательно, не будутъ ими и никакого дѣйствія на нихъ не произведутъ. Они поэтому только „паразитотропы“ и въ приведенномъ случаѣ тропизмъ ихъ относится спеціально къ бактеріямъ тифа; ни въ какомъ случаѣ они не „органотропы“.

Тѣ самыя вещества, которыя образуются въ организмѣ при естественномъ инфекціонномъ заболѣваніи, могутъ быть получены и искусственно путемъ усиленной иммунизации животныхъ соотвѣтствующими микроорганизмами или ихъ токсинами. Получаются всѣмъ извѣстныя лечебныя сыворотки. Специфически дѣйствующія продукты въ нихъ сконцентрированы въ небольшомъ объемѣ. Они могутъ быть вводимы въ организмъ безъ всякаго вреда для него. Они ядовиты лишь для бактерій, производящихъ болѣзнь.

Если такъ, то, казалось бы, нѣтъ надобности искать другихъ средствъ для леченія инфекціонныхъ болѣзней вообще. Отчего не примѣнить сывороточное леченіе, давшее столь хорошіе результаты при дифтеритѣ, тетанусѣ, стрептококковыхъ инфекцій и др., и къ такимъ болѣзнямъ, которыя вызываются паразитами животного происхожденія, какъ напр., возвратный тифъ, сифилисъ, различныя трипанозомныя и др. заболѣванія? Изученіе этихъ послѣднихъ инфекцій однако показало, что на сывороточное леченіе въ указанныхъ болѣзняхъ нельзя рассчитывать на томъ основаніи, что сильный и продолжительный иммунитетъ въ нихъ достигается съ большимъ трудомъ. Поэтому мы не можемъ имѣть въ рукахъ такихъ продуктовъ иммунитета, при помощи которыхъ можно бы справиться съ заразой.

Въ нѣкоторыхъ случаяхъ, какъ напр. при сифилисѣ, мы не можемъ ихъ получить еще и потому, что переносъ этой инфекціи на животныхъ или вовсе не удастся, или даетъ заболѣваніе въ ослабленной формѣ.

Чтобы убить паразитовъ этихъ болѣзней, необходимо слѣдовательно искать другихъ средствъ, и остается обратиться къ химическимъ веществамъ, выбирая изъ нихъ подходящія. Это и составляетъ сущность хеміотерапіи при заразныхъ болѣзняхъ. Давнишній опытъ показалъ, что это вполне возможно: хининъ излечиваетъ отъ болотной лихорадки, потому что убиваетъ паразитовъ, возбуждающихъ ее; ртуть давно съ успѣхомъ примѣняется къ леченію сифилиса и во многихъ случаяхъ совершенно излечиваетъ больныхъ, убивая спирохету сифилиса.

Но всѣ химическія вещества имѣютъ одно весьма важное неудобство: они дѣйствуютъ не только на паразитовъ, но одновременно и на клѣтки органовъ.

Не только у паразитовъ, но и у клѣтокъ тѣла имѣются соотвѣтствующіе рецепторы, названные для отличія отъ разсмотрѣнныхъ уже хеміорецепторами. При помощи ихъ эти вещества фиксируются и дѣйствуютъ какъ на паразитовъ, такъ и на тканевыя клѣтки. И если эти вещества вредятъ паразитамъ, то и клѣтки организма не свободны отъ такого же вліянія ихъ.

При изученіи дѣйствія болѣе 600 различныхъ веществъ на паразитовъ и живой организмъ, Ehrlich замѣтилъ, что паразитотропныя и органотропныя свойства ихъ не одинаковы. Одни вещества дѣйствуютъ сильно ядовито на паразитовъ и такъ же сильно на организмъ; другія по преимуществу дѣйствуютъ на паразитовъ и сравнительно слабо на клѣтки организма или наоборотъ. Однимъ словомъ, въ дѣйствіи химическихъ веществъ на паразитовъ и на клѣтки тканей нѣтъ параллелизма. Выражаясь языкомъ Ehrlich'a, хеміорецепторы у микроорганизмовъ, производящихъ болѣзнь, и у клѣтокъ тѣла различны.

Констатированіе этого факта имѣетъ чрезвычайно важныя послѣдствія; оно подаетъ надежду на то, что среди химическихъ веществъ можно найти вещества по преимуществу паразитотропныя и мало органотропныя.

Въ поискахъ за этими веществами Ehrlich'омъ, а также и многими другими изслѣдователями, была выполнена огромная работа. Но Ehrlich'у, кромѣ того, принадлежитъ честь синтетически составить такое вещество, въ которомъ паразитотропныя свойства по возможности были усилены, а органотропныя, наоборотъ, — ослаблены. Прежде чѣмъ это вещество было открыто, черезъ его руки прошелъ цѣлый рядъ другихъ веществъ, которыя не вполне удовлетворяли задачѣ, поставленной имъ при отысканіи хеміотерапевтического средства.

Всѣ они изучались какъ со стороны ихъ паразитотропнаго, такъ и органотропнаго дѣйствія экспериментально на животныхъ и лабораторнымъ путемъ по выработанному имъ методу, который заслуживаетъ того, чтобы о ней сказать нѣсколько словъ.

Опредѣлить убивающее дѣйствіе вещества на паразитовъ можно двояко: или, во первыхъ, дѣйствуя имъ непосред-

венно на паразитовъ, причемъ послѣдніе находятся въ крови внѣ тѣла, въ стеклянномъ сосудѣ или, какъ для сокращенія говорятъ, *in vitro*; прекращеніе движенія паразитовъ, какъ показали опыты, равнозначуще ихъ смерти; или, во вторыхъ, поступая болѣе сходно съ дѣйствительностью, т. е. вызывая предварительно у животныхъ заболѣваніе вспрыскиваніемъ имъ въ тѣло паразитовъ. Различныя животныя, но въ особенности мыши и крысы, легко заболѣваютъ, если имъ вспрыснуть кровь другого животнаго, содержащую трипанозомы. При вспрыскиваніи мышамъ трипанозомъ послѣдніе черезъ 24 часа уже настолько размножаются въ нихъ, что ихъ можно увидѣть въ крови, хотя и въ небольшомъ еще количествѣ. Черезъ 2×24 часа кровь кишитъ ими, а черезъ трое сутокъ животное погибаетъ навѣрное.

Для опредѣленія дѣйствія изучаемаго вещества на паразитовъ, оно вспрыскивается въ различныхъ количествахъ зараженному и присужденному къ смерти животному, и наблюдается эффектъ. Если испытуемое вещество дѣйствуетъ — паразиты исчезаютъ изъ крови и животное выздоравливаетъ.

Варьируя количество изслѣдуемаго вещества, можно опредѣлить то минимальное количество его, которое еще дѣйствуетъ убивающимъ на паразитовъ образомъ. Такимъ образомъ устанавливается лечебная доза вещества, „*dosis curativa*“.

Но это же вещество дѣйствуетъ ядовито и на организмъ и убиваетъ животное. Надо опредѣлить, слѣдовательно, дозу токсическую или, еще лучше, максимальное количество вещества, которое можетъ еще переносить животное безъ вреда. Это — т. н. терпимая доза, „*dosis tolerata*“. Отношеніе этихъ дозъ между собою очевидно очень важно. Наиболѣе лучшее отношеніе будетъ, если лечебная доза во много разъ меньше терпимой дозы, потому что тогда можно не бояться вреднаго дѣйствія средства на организмъ.

И для каждаго изъ изучаемыхъ веществъ эти отношенія были опредѣлены въ точности. Они, какъ видно будетъ дальше, очень различны.

Произведенныя изслѣдованія надъ хемотерапевтическимъ дѣйствіемъ средствъ привели къ весьма интереснымъ результатамъ, въ общей суммѣ опредѣлившими, какое вещество должно быть избрано для внутренней стерилизаціи заражен-

наго организма и какимъ образомъ выгоднѣе всего поступать при его примѣненіи въ качествѣ устраниющаго болѣзнь средства.

Различными авторами, Ehrlich'омъ, Schiga, Mesnil'емъ и другими, было уже раньше опредѣлено, что при помощи нѣкоторыхъ красящихъ веществъ можно наносить вредъ паразитамъ. Такъ, изъ основныхъ трифенилметановыхъ красокъ дѣйствуютъ на нихъ парафуксинъ, метилвиолетъ, пиронинъ и друг. Лучшимъ оказался парафуксинъ; давая его животному до вспрыскиванія зараженной крови, можно животное сдѣлать невоспримчивымъ къ зараженію.

Также дѣйствуютъ на паразитовъ трипанротъ, трипанблау, трипанвиолетъ (изъ бензидиновой группы).

Однако дѣйствіе этихъ красокъ въ общемъ недостаточно надежно. Или онѣ вообще дѣйствуютъ слабо и могли бы быть примѣнены лишь какъ предупреждающіе болѣзнь средства, или онѣ убиваютъ паразитовъ только тогда, когда послѣдніе находятся внѣ тѣла (*in vitro*) и не убиваютъ ихъ въ зараженномъ организмѣ, или, наконецъ, онѣ дѣйствуютъ сильнѣе на ткани, поглощаются или, предоставляя просторъ для развитія паразитовъ (болѣе органотропы, чѣмъ паразитотропы).

Такимъ образомъ, красящія вещества пришлось исключить изъ числа средствъ, годныхъ для обеззараживанія организма.

Давно уже было извѣстно, что мышьякъ иногда успѣшно излечиваетъ болотную лихорадку. Въ 1903 году Laveran открылъ, что мышьяковистая кислота убиваетъ трипанозомъ. Дѣйствіе этого противотрипанозомнаго средства однако не настолько сильно, чтобы убить всѣхъ паразитовъ въ искусственно зараженномъ тѣлѣ животныхъ, по крайней мѣрѣ, въ тѣхъ концентраціяхъ этого вещества, которыя стоятъ ниже предѣла ядовитости его.

Въ 1905 году Thomas и Breinl въ Ливерпульскомъ Тропическомъ Институтѣ сдѣлали открытіе, что противъ трипанозомъ при зараженіи ими животныхъ хорошо дѣйствуетъ органическое соединеніе мышьяка, открытое лѣтъ 30 тому назадъ Вешамп'омъ и названное имъ атоксиломъ. Это тѣло получается, если дѣйствовать на анилинъ мышьяковой кислотой.

Послѣ указанія англійскихъ авторовъ атоксилъ изучается въ Германіи очень тщательно Uhlenhuth'омъ и его

учениками на трипанозомахъ, вызывающихъ случайную болѣзнь и не спириллозѣ куръ. Изъ этихъ опытовъ выяснилось, что послѣ впрыскиванія животнымъ атоксила паразиты исчезали изъ крови животныхъ въ 8—12 часовъ. Однимъ впрыскиваніемъ надлежащимъ образомъ выбранной дозы достигалась полная стерилизація животнаго организма при колоссальномъ развитіи въ немъ паразитовъ. Полученные результаты были настолько блестящи, что надежда достичь исцѣленія при другихъ спириллозахъ, въ особенности при сифилитическомъ, была почти обоснована. Средство было испробовано при другихъ экспериментальныхъ инфекціяхъ, возвратномъ тифѣ, сифилисѣ, пироплазмозѣ, маляріи (Gonder, Hoffmann, Roscher, Weidanz и др.). И здѣсь стерилизующее дѣйствіе атоксила было совершенно доказано.

Послѣдовавшее затѣмъ примѣненіе атоксила къ терапіи сифилиса у людей дало однако недостаточно утѣшительные результаты, такъ какъ человѣческій организмъ оказался очень чувствительнымъ къ этому соединенію мышьяка. Въ особенности неприятнымъ оказалось его побочное дѣйствіе на глазной нервъ, выражавшееся развитіемъ атрофіи и потерей зрѣнія въ 1—2% леченныхъ случаевъ.

Въ дѣйствіи атоксила на трипанозомъ обнаружилось особенность, установленная Ehrlich'омъ и Shiga еще въ 1903 году. Она заключается въ томъ, что трипанозомы, такъ легко погибающія при дѣйствіи на нихъ атоксила, когда онъ вводится въ зараженный ими животный организмъ, внѣ его, въ выпущенной крови, не подвергаются дѣйствію его вовсе. Въ выпущенной крови, несмотря на прибавленіе къ ней раствора атоксила, онѣ отлично живутъ и не прекращаютъ своихъ движеній. Такое же явленіе наблюдалъ и Levaditi при своихъ опытахъ дѣйствія атоксила на спирохеты сифилиса.

Это различное дѣйствіе атоксила на паразиты въ живомъ тѣлѣ и внѣ его, *in vitro*, было настолько исключительнымъ, что заставило Ehrlich'a остановить на себѣ вниманіе и подыскать объясненіе.

По представленію Ehrlich'a причиною его могло быть то обстоятельство, что атоксилъ въ тѣлѣ животнаго подвергается какому-то измѣненію, при чемъ возникающіе изъ него продукты обладаютъ свойствомъ дѣйствовать на паразитовъ.

Это измѣненіе должно имѣть характеръ возстановленія,

такъ какъ живыя ткани вообще дѣйствуютъ возстановливающимъ образомъ, т. е. отнимаютъ кислородъ отъ другихъ тѣлъ.

Руководствуясь этими соображеніями, послѣ опытовъ Thomas'a и Breinl'я съ атоксиломъ, Ehrlich вновь принялся за него, опредѣлилъ точнѣе химическую структуру этого тѣла и получилъ большой рядъ соединений, содержащихъ остатокъ органически связанной мышьяковой кислоты. Эти вещества, какъ оказалось на опытѣ, обладаютъ самыми различными хеміотераневтическими свойствами.

Смотря по тому, какимъ измѣненіямъ подвергался атоксилъ, получались продукты то болѣе, то менѣе ядовитые. Такъ напр., 1 куб. с. $\frac{1}{2}$ 0/0-наго раствора арзаниловокислаго натра убивалъ 20 граммъ мыши; другія вещества были гораздо ядовитѣе и убивали мышей даже въ равведеніи 1 на 15000. Съ другой стороны получались продукты мало ядовитые, или даже вовсе неядовитые для животныхъ, которые безъ всякаго измѣненія выдѣлялись изъ организма въ экскретахъ и секретахъ. Эти послѣдніе продукты не дѣйствовали также и на трипанозомъ.

При этомъ выяснилось также, что нѣкоторыя производныя атаксила, не убивая мышей, разстраивали ихъ нервную систему, вызывая у нихъ судорожныя сокращенія мышцъ. Получались танцующія мыши. Другія давали измѣненія печени и желтуху, третьи — профузные діарреи.

Все это привело Ehrlich'a къ убѣжденію, что различныя органическія соединения мышьяка поражали разнообразныя органы у животныхъ и что, слѣдовательно, есть надежда получить такое соединеніе этого тѣла, которое главнымъ образомъ фиксировалось бы хеміорецепторами трипанозомъ и возможно менѣе хеміорецепторами тканевыхъ клѣтокъ.

Въ концѣ концовъ Ehrlich какъ извѣстно, и получилъ такое тѣло.

Прежде чѣмъ перейти къ окончательному результату работъ Ehrlich'a въ этомъ направленіи, необходимо остановится на одномъ побочномъ, но важномъ обстоятельстве, выяснившемся при этихъ изслѣдованіяхъ.

При леченіи зараженныхъ трипанозомами мышей различными сравнительно малоядовитыми соединеніями мышьяка или при употребленіи болѣе ядовитыхъ веществъ въ субтерапевтическихъ дозахъ, трипанозомы становятся устойчи-

выми по отношенію ко всѣмъ соединеніямъ его, т. е. онѣ не погибаютъ и при употребленіи его въ такихъ дозахъ, которыя навѣрное дѣйствуютъ токсически на свѣжихъ паразитовъ. Это свойство трипанозомъ передается и въ дальнѣйшія поколѣнія ихъ, такъ какъ несмотря на многократныя (до 100 разъ и болѣе) прививки ихъ отъ одного животнаго къ другому, получается генерація, на которую мышьяковые препараты всетаки дѣйствуютъ слабо. Трипанозомы становятся такимъ образомъ „арзеноупорными“, соотвѣтствующіе рецепторы ихъ какъ бы уничтожаются. Въ то же время и тѣ же самыя трипанозомы сохраняютъ рецепторы для другихъ веществъ, дѣйствующихъ на нихъ, напримѣръ, для красокъ. Это явленіе прослѣжено и по отношенію къ спирохетамъ. (Levaditi, Hata, Mesnil и др.).

Арзеноупорность паразитовъ составляетъ въ высшей степени важный для терапіи факторъ, опредѣляющій тактику леченія. Если паразиты дѣйствительно легко пріобрѣтаютъ это свойство, то радикальное леченіе должно состоять въ однократномъ и сильномъ, а не въ медленномъ и дробномъ дѣйствіи на нихъ подходящаго вещества. Въ практикѣ примѣненія препарата „606“ у людей пріобрѣтенная арзеноупорность спорохетъ съ достовѣрностью, однако, не опредѣлена (см. ниже).

Повидимому, это свойство паразитовъ можетъ быть и самобытнымъ. Этимъ объясняется, по крайней мѣрѣ, отказъ въ дѣйствіи препарата „606“ въ нѣкоторыхъ случаяхъ сифилиса (см. ниже).

Отмѣтивъ явленіе привыканія паразитовъ къ мышьяку, я возвращаюсь къ дальнѣйшимъ изслѣдованіямъ Ehrlich'a надъ хеміотерапіей при помощи органическихъ соединеній мышьяка.

Изучая эти соединенія Ehrlich опредѣлилъ, что убивающая трипанозомы функція принадлежитъ главнымъ образомъ тѣмъ изъ нихъ, въ которыя входитъ остатокъ трехъ-атомнаго мышьяка. Соединенія, содержащія остатокъ пяти-атомнаго мышьяка, менѣе ядовиты для мышей, но непригодны для леченія въ виду того, что они слабо дѣйствуютъ на трипанозомъ, лечебныя дозы ихъ поэтому граничатъ съ токсическими. Кромѣ того, они дѣйствуютъ на центральную нервную систему, вызывая у мышей долго остающееся дрожаніе и вращательныя движенія.

Такимъ образомъ путь къ синтетическому открытію наиболѣе подходящаго для хеміотерапіи вещества былъ намѣченъ: оно должно быть продуктомъ возстановленія атоксила и должно содержать остатокъ трехъатомнаго мышьяка. Подвергая атоксилъ обработкѣ въ этомъ направленіи, Ehrlich получилъ два продукта: амидофеноларсеноксидъ, содержащій еще одинъ атомъ кислорода и діоксидъ амидоарзенобензолъ, въ которомъ его ужъ нѣтъ во все. Послѣднее вещество по порядку записи протокола опытовъ Ehrlich назвалъ „606“.

Оба эти продукта, но въ особенности первый, обладаютъ колоссальнымъ дѣйствіемъ на трипанозомъ. Арсеноксидъ въ разведеніи 1 части на 1 миллионъ частей убиваетъ *in vitro* трипанозомы въ $\frac{1}{2}$ часа. Онъ вмѣстѣ съ тѣмъ отличается отъ второго и болѣе ядовитостью.

Сильно дѣйствуютъ эти вещества также и на находящихся въ животномъ организмѣ трипанозомъ.

При изученіи терапевтическаго дѣйствія огромнаго ряда органическихъ соединеній мышьяка на зараженныхъ трипанозомами животныхъ Ehrlich'у и его ученикамъ не разъ удавалось и раньше достигать прекраснаго эффекта. Въ особенности большимъ спириллоциднымъ дѣйствіемъ отличался одинъ изъ продуктовъ — арзенофенилглицинъ. При хорошо подобранной дозѣ этого препарата можно было навѣрное спасти животное однократнымъ впрыскиваніемъ, произведеннымъ всего за нѣсколько часовъ до наступленія смерти. Животное обеззараживалось вполне, трипанозомы исчезали изъ крови. Такимъ образомъ *therapia sterilisans magna* была уже достигнута примѣненіемъ арзенофенилглицина, до открытія препарата „606“. Арзенофенилглицинъ былъ затѣмъ въ различныхъ мѣстахъ, въ Японіи, въ восточной Африкѣ, испытанъ съ успѣхомъ и у людей при сонной болѣзни. У животныхъ, зараженныхъ трипанозомами, и у обезьянъ съ привитымъ сифилисомъ онъ давалъ удовлетворительные лечебные результаты.

Арзенофенилглицинъ однако не могъ удовлетворить идеалу „*therapia sterilisans magna*“ по слѣдующимъ основаніямъ.

Ehrlich отводитъ большое значеніе принципу леченія

„однимъ ударомъ“¹⁾, однократнымъ дѣйствіемъ лечебнаго средства, основываясь главнымъ образомъ на упомянутомъ выше явленіи приобрѣтенной арзеноупорности паразитовъ.

Чтобы этотъ принципъ могъ быть выполненъ съ успѣхомъ, недостаточно имѣть въ своемъ распоряженіи средство съ большимъ спориллоциднымъ дѣйствіемъ. Для этого необходимо также, чтобы лечебная доза, убивающая паразитовъ „однимъ ударомъ“ составляла возможно малую часть терпимой дозы. Кромѣ того, такое средство, конечно, не должно имѣть опасныхъ побочныхъ дѣйствій.

Этимъ требованіямъ не вполнѣ удовлетворяли испытываемыя раньше соединенія мышьяка, въ томъ числѣ и подававшая большія надежды арзенофенилглицинъ.

Наиболѣе выгодное соотношеніе лечебной и терпимой дозъ оказалось у препарата „606“, какъ видно изъ слѣдующихъ сопоставленій, выведенныхъ изъ опытовъ надъ куринымъ спориллозомъ:

	Отношеніе: dos. curativa къ dos. tocerata.
атоксилъ	$\frac{1}{2}$
арзацетинъ	$\frac{1}{33}$
арзенофенилглицинъ	$\frac{1}{33}$
арзаниловокислая ртуть	$\frac{1}{25}$
амидофеноларзенноксидъ	$\frac{1}{20}$
діоксидіамидоарзенобензолъ	$\frac{1}{58}$

(Hata)

Изъ этого ясно, что изъ всѣхъ этихъ препаратовъ при лечебномъ примѣненіи ихъ предпочтеніе должно быть отдано діоксидіамидоарсенобензолу, такъ какъ лечебная доза его болѣе всего удалена отъ наивысшей терпимой дозы. На томъ же основаніи онъ имѣетъ преимущество и передъ амидофеноларзенноксидомъ, хотя въ паразитоцидномъ дѣйствіи и уступаетъ ему.

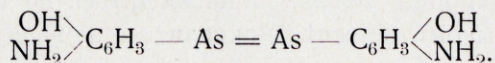
При испытаніи его на животныхъ онъ не оказывалъ тѣхъ неприятныхъ вліяній на нервную систему, какія были свойственны другимъ соединеніямъ мышьяка.

Въ этихъ видахъ Ehrlich и остановился на немъ и на

1) Почему эта обезпложивающая терапия и названа имъ „большой“ (magna).

кёнигсберскомъ създѣ нѣмецкихъ естествоиспытателей и врачей въ сентябрѣ 1910 г. заявилъ, что онъ не видитъ пока никакихъ основаній къ тому, чтобы искать новаго, выгоднѣе скомбинированнаго препарата мышьяка.

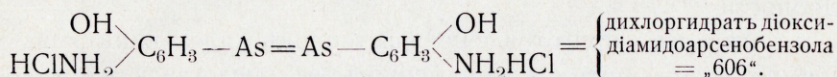
Химическая конструкция діоксидамідоарсенобензола — можетъ быть выражена слѣдующей формулой:



Въ этомъ видѣ препаратъ представляетъ собою свѣтложелтый порошокъ, который вслѣдствіе своей легкой окисляемости можетъ быть сохраняемъ только въ безвоздушномъ пространствѣ (или въ индифферентномъ газѣ).

Онъ не растворимъ въ водѣ.

Прочнѣ его, и лучше сохраняется солянокислая соль діоксидамідоарсенобензола слѣдующаго состава:

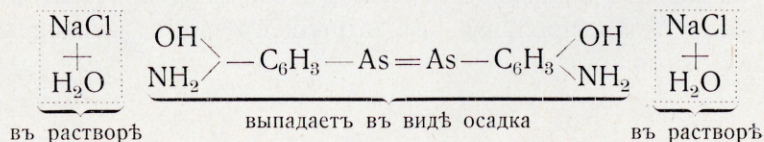


Въ этомъ видѣ препаратъ „606“ и выпускается для врачебной практики.

Это соединеніе, въ противоположность первому, въ водѣ растворяется, хотя и медленно. Растворъ реагируетъ кисло, раздражаетъ ткани и въ тѣлѣ животнаго плохо всасывается (по мнѣнію многихъ). Въ виду этого въ этой формѣ препаратъ избѣгали примѣнять до послѣдняго времени. Въ послѣднее время, однако, онъ и въ этомъ видѣ былъ предложенъ для впрыскиванія въ мышцы (см. ниже).

Если кислый растворъ дихлоргидратъ-діоксидамідоарсенобензола нейтрализовать нетронной щелочью, то діоксидамідоарсенобензолъ (основаніе) освобождается и выпадаетъ въ видѣ очень тонкаго осадка, причѣмъ образуется 2 частицы хлористаго натра и 2 частицѣ воды, какъ видно изъ слѣдующаго:

Послѣ прибавленія 2NaOH получается:



Выпадающій осадокъ = діоксидіамидоарсенобензолу, и растворяется въ избыткѣ щелочи.

Препаратъ „606“ растворяется также въ метиловомъ и этиловомъ алкогольѣ, а также въ растворѣ винограднаго сахара 2 на 1000 (Beiselle).

Приготовление „606“ для впрыскиванія (раствореніе, нейтрализація и проч.) должны производиться по возможности быстро, чтобы онъ не успѣлъ окислиться на воздухѣ. Щелочной растворъ его на воздухѣ черезъ 1½—2 часа начинаетъ бурѣть и даетъ грязный осадокъ. Въ стеклянкахъ совершенно заполненныхъ растворомъ безъ остатка въ нихъ воздуха, при храненіи въ темнотѣ, измѣненіе раствора наступаетъ медленно, дней черезъ 7—8. Сохраняемые т. образ. растворы не теряютъ въ теченіе этого времени ни токсичности, ни специфическаго дѣйствія на паразитовъ. (Якимовъ). Примѣненіе ихъ на людяхъ, однако, рискованно и не встрѣчаетъ надобности.

Аптечное приготовленіе растворовъ для впрыскиванія по изложеннымъ соображеніямъ не представляется возможнымъ.

Токсичность препарата „606“ (dosis tolerata).

Родъ животнаго.	Способъ употребленія.	Dosis tolerata.
мышь . . .	{подъ кожу . . .	1 куб. с. 1:300 на 20 грм. вѣса.
	{въ вену . . . „ „ „	1:350 „ „ „ „
Крыса . . .	{подъ кожу . . .	0,2 грм. на 1 кило вѣса.
	{въ мышцѣ . . .	0,25 „ „ 1 „ „
Курица . . .	{въ вену . . .	0,08 „ „ 1 „ „
	{подъ кожу . . .	0,15 „ „ 1 „ „
Кроликъ . . .	{въ вену . . .	0,1 „ „ 1 „ „
		(Hata).
Обезьяны	?	0,15 „ „ 1 „ „ (Wechselmann).

Діоксидіамидоарсенобензолъ имѣетъ много синонимовъ. Его называютъ „арсенобензоломъ“, „606“, „препаратомъ Ehrlich-Hata“. Въ продажу онъ выпущенъ подъ названіемъ „сальварсанъ“.

II. Терапевтическое дѣйствіе препарата „606“ при экспериментальномъ спириллозѣ.

Опытныя изслѣдованія надъ обеззараживающимъ дѣйствіемъ различныхъ веществъ въ живомъ тѣлѣ не могли, конечно, оставаться въ рамкахъ трипанозомныхъ заболѣваній, и вскорѣ, отчасти одновременно, эти средства стали испытываться и при заболѣваніяхъ, вызываемыхъ спирохетами, къ каковымъ между прочимъ относится возвратный тифъ, куриный спириллозъ и въ особенности сифились. Эти заболѣванія удаётся вызвать и у животныхъ; поэтому они представляются вполне подходящими для экспериментальнаго изученія обеззараживающаго дѣйствія средствъ.

Прежде чѣмъ перейти къ этого рода изслѣдованіямъ я долженъ кратко пояснить особенности этихъ болѣзнетворныхъ микроорганизмовъ.

Спирохеты представляютъ собою тонкіе, нитевидные микроорганизмы, изогнутые въ видѣ спирали или штопора, вращающіеся вокругъ своей длинной оси и передвигающіеся т. обр. взадъ и впередъ. У спирохетъ, кромѣ того, замѣчается еще и другого рода движенія въ видѣ изгибанія всего тѣла. Нѣкоторыя спирохеты имѣютъ на своихъ концахъ удлиненія, напоминающія жгутики трипанозомъ. У нѣкоторыхъ имѣется и перепончатый органъ, свойственный трипанозомамъ. По этимъ, а также и по нѣкоторымъ другимъ особенностямъ, о которыхъ я не буду распространяться, одни авторы склонны считать спирохеты родственными съ трипанозомами и причисляютъ ихъ къ простѣйшимъ животнымъ. Другіе, напротивъ, держатся того мнѣнія, что ихъ слѣдуетъ отнести къ бактеріямъ и, наконецъ, третьи (Doflein) видятъ въ нихъ переходную ступень между бактеріями и простѣйшими животными.

Уже одно предположеніе, что спирохеты принадлежатъ не къ растительному, а къ животному царству организмовъ, и сродни трипанозомамъ, служило достаточнымъ основаніемъ для того, чтобы испытать обеззараживающую терапію и при такихъ болѣзняхъ, которыя вызываются патогенными пред-

ставителями этого класса микроорганизмовъ. Основаніемъ для этихъ опытовъ служило также и то обстоятельство, что спирохеты вообще оказываются очень чувствительными къ тѣмъ химическимъ веществамъ, какія испытывались на трипанозомахъ.

Изученіе дѣйствія препарата „606“ на патогенныя спирохеты выполнилъ Nata, ученикъ Ehrlich'a, работавшій подъ его руководствомъ въ Институтѣ Экспериментальной Терапіи во Франкфуртѣ на М.

Объектами для этихъ изслѣдованій служили спирохета возвратнаго тифа и куриная спирохета, открытая Mag s h o u x и Salimbeni, вызывающая у куръ смертельное, часто распространяющееся эпидемически заболѣваніе, которое выражается сильными послабленіями на нихъ, потерей аппетита, сонливостью и т. д. Третьимъ объектомъ для этихъ изслѣдованій была спирохета, вызывающая сифились, открытая Schaudin'ымъ

Спирохеты возвратнаго тифа.

Эти спирохеты извѣстной, очень тяжелой болѣзни могутъ быть привиты мышамъ и крысамъ и, если онѣ очень вирулентны и впрыснуты этимъ животнымъ въ достаточномъ количествѣ, — вызываютъ у нихъ смертельную болѣзнь. При наступившемъ заболѣваніи у мышей въ крови появляются паразиты въ большомъ количествѣ. Какъ у людей, такъ и у животныхъ, если они заражены небольшимъ количествомъ спирохетъ или послѣднія были мало вирулентными, смерть можетъ не наступить отъ перваго приступа и тогда замѣчаются возвраты болѣзни (рецидивы), такъ характерные для этой болѣзни, когда она поражаетъ человѣка.

Такимъ образомъ дана была возможность вполне прослѣдить экспериментально обеззараживающее дѣйствіе вводимыхъ въ тѣло химическихъ веществъ на спирохеты возвратнаго тифа. Если это дѣйствіе происходитъ, то послѣ впрыскиванія испытуемаго вещества спирохеты изъ крови должны исчезать и обреченное къ смерти животное должно выздороветь. Можетъ быть однако еще и другая возможность, а именно: если количество дѣйствующаго вещества будетъ недостаточно для того, чтобы убить всѣхъ спирохетъ, то хотя онѣ и исчезаютъ изъ крови, однако полного исцѣ-

ленія не послѣдуетъ. Оставшіеся въ живыхъ спирохеты будутъ въ такомъ ничтожномъ числѣ, что микроскопъ не въ состояніи открыть ихъ въ крови. Опытъ дѣйствительно показываетъ, что нѣкоторое количество живыхъ спирохетъ можетъ быть въ организмѣ и въ томъ случаѣ, если микроскопическое изслѣдованіе крови даетъ отрицательный результатъ; но это указываетъ то, что внутренніе органы такихъ животныхъ, впрыснутые свѣжимъ мышамъ, даютъ у нихъ зараженіе.

Такъ какъ микроскопическое изслѣдованіе въ этихъ случаяхъ не вполне надежно, то Nata прибѣгъ къ другому способу опредѣленія спираллоцидности веществъ. Опытъ и наблюденіе показали, что животныя, пренесшія болѣзнь, вызываемую спирохетами возвратнаго тифа, получаютъ невосприимчивость къ новому зараженію тѣми же микроорганизмами. Поэтому, если не всѣ паразиты были убиты въ немъ послѣ введенія обеззараживающаго вещества, то оно заболѣвало легкой формой спираллоза и въ дальнѣйшемъ становилось невосприимчивымъ къ новому зараженію. Если же оно было вполне обеззаражено, то повторное введеніе спирохетъ вызывало вновь заболѣваніе.

Т. обр. реинфекція опредѣляла наличность или отсутствіе дѣйствія вещества лучше, чѣмъ простое изслѣдованіе крови подъ микроскопомъ. Ею и воспользовался Nata.

Изъ этого видно, что опыты съ обеззараживающимъ дѣйствіемъ химическихъ веществъ при искусственномъ спираллозѣ возвратнаго тифа у мышей и крысъ были обставлены очень тщательно и результатамъ ихъ можетъ быть дана полная вѣра.

Опыты съ препаратомъ „606“ показали, 1) что это вещество вполне обезпложиваетъ организмъ мыши, зараженный спирохетами возвратнаго тифа, если для зараженія взято умеренное количество спирохетъ; 2) что обезпложиваніе происходитъ если мыши впрыснуть 1 куб. с. вещества въ разведеніи 1 на 800 на 20 граммъ вѣса мыши; 3) что при двукратномъ и троекратномъ введеніи препарата „606“ обезпложиваніе мыши достигается и меньшими дозами.

Общій результатъ этихъ опытовъ слѣдующій: *therapia ster. magna* при зараженіи умереннымъ количествомъ спирохетъ достигается:

при однократномъ впрыскиваніи „606“ отъ	} на 20 граммъ мыши.
1 к. с. разведенія 1 : 800	
при двукратномъ впрыскиваніи „606“ отъ	
1 к. с. разведенія 1 : 1000	
при троекратномъ впрыскиваніи „606“ отъ	}
1 к. с. разведенія 1 : 1500	

Другой рядъ опытовъ, въ которыхъ мыши заражались такимъ количествомъ спирохетъ, отъ котораго всегда, въ 100%, наступала смерть, далъ также вполне удовлетворительные результаты при впрыскиваніи имъ препарата „606“. И во всѣхъ этихъ случаяхъ излеченіе достигалось всегда отъ 1 куб. с. раствора препарата 1 на 500 и даже 1 на 3000.

Здѣсь, въ этой серіи опытовъ, иногда наблюдались однако рецидивы, но они протекали очень легко и къ смерти не вели. Это во всякомъ случаѣ указываетъ на то, что при сильномъ зараженіи животнаго спириллами возвратнаго тифа *therapia sterilisans* препаратомъ „606“ не всегда достигается.

Спириллозъ куръ

легче излечивается препаратомъ „606“, чѣмъ спириллозъ возвратнаго тифа. 0,0035 грм. вещества на киллограммъ вѣса курицы давалъ полное излеченіе отъ смертельнаго зараженія.

Спирохеты сифилиса.

Для наблюденія надъ дѣйствіемъ хемиотерапіи при сифилитическомъ спириллозѣ могутъ служить обезьяны и кролики, которымъ спирохеты сифилиса могутъ быть привиты.

У кроликовъ экспериментальный сифились можно вызвать двумя способами, а именно:

1) вводя въ переднюю камеру глаза кусочекъ роговицы уже зараженнаго такимъ же образомъ кролика; получается воспаленіе роговой оболочки съ образованіемъ новыхъ сосудовъ, при чемъ въ ней развиваются спирохеты;

2) образованіемъ твердой язвы на мошонкѣ (по *Ossola*, *Truffi* и *Mezincesku*). Заболѣваніе получается отъ простого введенія подъ кожу кусочка роговицы зараженнаго и заболѣвшаго кролика. Рана, произведенная при этомъ, заживаетъ сама собою, но черезъ 10—14 дней на мѣстѣ прививки появляется краснота и уплотнѣніе, увеличивающееся до горошины и боба. Черезъ 4—6 недѣль кожа надъ

уплотнѣвшимъ мѣстомъ омертвѣваетъ, причѣмъ образуется корка, подѣ которою находится язва съ хрящеподобными, возвышающимися краями. Картина сходна съ твердой язвой у людей. Въ дальнѣйшемъ теченіи уплотнѣніе ткани на мѣстѣ язвы еще болѣе увеличивается, доходить до 2 сант. въ толщину и до рублевой серебрянной монеты по поверхности.

Въ такой язвѣ всегда можно открыть большое количество спирохетъ.

Для своихъ опытовъ Nata избралъ эту форму экспериментальнаго сифилиса, потому что при ней лучше можно было контролировать дѣйствіе лекарственнаго вещества, наблюдая за измѣненіемъ самой язвы и за содержаніемъ въ ней спирохетъ.

Леченіе начиналось только тогда, когда язва принимала большіе размѣры и когда въ ней находилось много спирохетъ.

Изъ многихъ опытовъ, произведенныхъ въ д-ромъ Nata, приведу для примѣра въ значительномъ сокращеніи одинъ.

Кролику произведена прививка сифилиса на обѣихъ половинахъ мошонки. Черезъ 16 дней — небольшой плотный инфильтратъ.

Черезъ $2\frac{1}{2}$ мѣсяца — на обѣихъ сторонахъ по большой — твердой язвѣ, величиною на правой сторонѣ въ $4,0 \times 4,0 \times 2,0$ сантм., на лѣвой — въ $3,5 \times 3,0 \times 1,5$ сантм.; колоссальное количество спирохетъ.

Впрыскиваніе въ вену 0,025 грм. „606“ на 1 кило вѣса.

На другой день послѣ впрыскиванія: индурация немного меньше, еще много спирохетъ, но всѣ неподвижны.

Черезъ 2 дня: индурация много меньше, на лѣвой язвѣ спирохеты исчезли, на правой ихъ не много, неподвижны.

Второе впрыскиваніе 0,01 грм. на кило вѣса, въ вену.

Черезъ 4 дня отъ начала леченія: шанкръ меньше, спирохетъ нѣтъ.

Черезъ 8 дней: индурация исчезла. Язва подѣ коркой гранулируется.

Черезъ 15 дней: корки отпали, язва рубцуется.

Черезъ 28 дней: язва совершенно покрылась эпителиемъ.

Ограничиваясь этимъ примѣромъ излеченія сифилитическаго пораженія у кроликовъ, я приведу общіе результаты, полученныя д-ромъ Ната изъ цѣлой серіи подобныхъ опытовъ. Онъ пришелъ къ заключенію, что однократное введеніе въ тѣло препарата „606“ въ достаточной дозѣ совершенно и тотчасъ же уничтожаетъ спирохеты сифилиса; шанкръ у кролика излечивается въ 2—3 недѣли.

Доза „606“ необходимая для такого эффекта лежитъ въ предѣлахъ 0,015—0,01 грм. на кило вѣса кролика.

Наивысшая, переносимая кроликами доза препарата „606“ = 0,1 на кило вѣса. Такимъ образомъ отношеніе *dosis curativa* къ *dosis tolerata* = $\frac{1}{7}$ — $\frac{1}{10}$.

Рецидивовъ у леченныхъ препаратомъ „606“ кроликовъ не было ни разу.

Этимъ можно закончить краткое обзорѣніе періода экспериментальнаго изученія препарата „606“ при спириллозѣ. Многочисленными опытами, произведенными д-ромъ Ната, съ совершенною очевидностью установлено, что и спирохеты входятъ въ сферу дѣйствія обеззараживающей терапіи при помощи „606“, и что онѣ, подобно трипанозомамъ, обладаютъ арзеноцепторами съ большою степенью сродства къ діоксидамиоарзенобензолу.

И при спириллозѣ достигается такимъ образомъ *therapia magna sterilisans*, если дѣйствовать на спирохетъ однимъ и возможно сильнымъ ударомъ.

Къ этому слѣдуетъ прибавить, что „606“, по сравненію съ другими препаратами мышьяка, также испытанными д-ромъ Ната параллельно, имѣетъ, по его мнѣнію, слѣдующія выгоды: благоприятное для терапіи отношеніе лечебной и терпимой дозъ и отсутствіе побочнаго дѣйствія на центральную нервную систему.

III. Примѣненіе препарата „606“ въ терапіи при инфекціяхъ у людей.

Опыты леченія препаратомъ „606“ инфекцій, вызываемыхъ искусственно у животныхъ показали, что онъ, какъ видно изъ вышесказаннаго, не дѣйствуетъ на нервную систему, не вызываетъ у животныхъ дрожанія и вращающихся движеній, которыя наблюдались при испытаніи многихъ другихъ соединеній мышьяка. Не смотря на это при примѣненіи того же препарата у людей побочное дѣйствіе его могло бы имѣть мѣсто, такъ какъ человѣческой организмъ вообще очень чувствителенъ къ мышьяку и кромѣ того у людей часто встрѣчается преформированная чувствительность, или, какъ говорятъ, идіосинкразія. Поэтому, прежде чѣмъ перейти къ примѣненію „606“ у людей, необходимо было убѣдиться въ томъ, что онъ для нихъ не опасенъ.

Рѣшеніе этой тяжелой задачи, по просьбѣ Ehrlich'a взялъ на себя проф. Alt, который уже раньше производилъ наблюденіе надъ терапевтическимъ дѣйствіемъ другого эрлиховскаго препарата — арзенофенилглицина. Двое ассистентовъ проф. Alt'a, д-ра Норре и Wittneben, вприснули себѣ по 0,1 грм. препарата. Кромѣ сильныхъ болей на мѣстѣ вприскиванія, никакихъ послѣдствій отъ него не было замѣчено. Затѣмъ „606“ былъ вприснуть проф. Alt'омъ одному идіоту съ луэтическимъ прошлымъ и также безъ вреда для него. Послѣ этого уже проф. Alt сталъ примѣнять его для леченія сифилиса, какъ въ свѣжихъ, такъ и въ позднихъ проявленіяхъ его. Первоначальная лечебная доза была не велика и не превышала 0,3—0,4 грм. для взрослога. Уже впослѣдствіи, когда оказалось, что новый препаратъ не вызываетъ никакихъ явленій отравленія, стали повышать разовую дозу до 0,5—0,6 и болѣе грм. для взрослога (см. ниже).

Дальнѣйшее испытаніе препарата „606“ было произведено одновременно во многихъ мѣстахъ Германіи, въ Россіи, Австріи и отчасти во Франціи.

Ко времени съѣзда нѣмецкихъ естествоиспытателей и врачей въ Кёнигсбергѣ въ Сентябрьѣ 1910 года накопилось уже

болѣе 12000 случаевъ, леченныхъ этимъ препаратомъ. Благодаря этому явилось возможность ознакомиться съ дѣйствіемъ его со многихъ сторонъ и при различныхъ заболѣваніяхъ.

Прежде всего, конечно, необходимо было дать отвѣтъ на вопросъ о лечебномъ дѣйствіи новаго препарата при спириллозахъ у людей; не менѣе этого интересовалъ вопросъ, не замѣчается ли какого либо неблагоприятнаго дѣйствія этого средства на организмъ и, въ связи съ этимъ, весьма важный вопросъ о противопоказаніяхъ для примѣненія его на людяхъ. Кромѣ того возникъ и разработанъ былъ вопросъ о наилучшихъ способахъ введенія „606“ въ тѣло, такъ какъ практика показала, что первоначальный способъ внутримышечныхъ впрыскиваній щелочныхъ растворовъ во многихъ отношеніяхъ неудобенъ. Необходимо было также установить лечебную дозу и отвѣтить на многіе второстепенные вопросы, возникавшіе уже при самомъ испытаніи препарата.

Обширный, опубликованный до сихъ поръ матеріалъ, касающійся дѣйствія „606“ на человѣческой организмъ, мы попытаемся разсмотрѣть въ порядкѣ только что намѣченныхъ вопросовъ.

1. Лечебное дѣйствіе „606“ при различныхъ инфекціонныхъ заболѣваніяхъ у людей.

а) Возвратный тифъ.

Леченію возвратнаго тифа препаратомъ „606“ посвящена нѣсколько работъ д-ра Ю. И в е р с е н а (С.-Петербургъ). Примѣнивъ въ 1909 году къ леченію возвратнаго тифа атоксилъ и арзацетинъ, Иверсенъ могъ констатировать, что во многихъ случаяхъ, но не во всѣхъ, этими средствами достигается *the-garia magna sterilisans* (при атоксилѣ — въ 15⁰/₀-тахъ; при арзацетинѣ — въ 52⁰/₀-тахъ), и больные послѣ перваго приступа болѣзни совершенно освобождались отъ инфекции. При этомъ, однако, можно было отмѣтить, что, когда не удавалось этими средствами подавить инфекцію, наступали рецидивы, болѣе не поддающіеся дѣйствію тѣхъ же самыхъ препаратовъ. Спирохеты возвратнаго тифа, также какъ и трипанозомы въ опытахъ надъ животными, въ дальнѣйшихъ генераціяхъ утрачивали арзеноцепторы и становились арзеноупорными.

Примѣненіе препарата „606“ къ леченію возвратнаго

тифа Иверсенъ предпринялъ послѣ того, какъ Nata констатировалъ его дѣйствіе на спирохеты этой болѣзни при описанныхъ уже экспериментахъ съ мышами и крысами.

Для опытовъ выбирались только такіе больные, въ крови которыхъ было доказано присутствіе спирохетъ и которые не были пользованы другими средствами.

Впрыскиваемая доза въ первыхъ опытахъ была небольшая: 0,05 грм. препарата „606“. Впослѣдствіи она была увеличена и доведена до 0,4 грм. Общее количество раствора = 10—20 куб. с. Впрыскиваніе производилось въ ягодицы.

Маленькія дозы (0,05—0,1) не оказывали никакого лечебнаго дѣйствія: тяжелые рецидивы и присутствіе спирохетъ въ крови указывали на неэффективность ихъ. Количество спирохетъ даже увеличивалось (феноменъ *Growing* 'a).

Въ виду этого Иверсенъ перешелъ постепенно къ болѣе высокимъ дозамъ и 55 больнымъ ввелъ въ мышцы по 0,4 грм. препарата. Дѣйствіе этихъ дозъ сказалось совершенно опредѣленно: черезъ 7—14, самое большее черезъ 20 часовъ во всѣхъ случаяхъ безъ исключенія температура падала ниже нормы большею частью при обильномъ потѣ, спирохеты исчезали изъ крови черезъ 4—7—10 часовъ послѣ инъекціи и болѣе не возвращались.

Мѣстѣ съ кризисомъ исчезали и другіе субъективные явленія болѣзни — головныя боли и боли въ членахъ. На утро больные чувствовали себя здоровыми, если не считать головокруженія, наблюдавшагося у нѣкоторыхъ при вставаніи съ постели, и боли на мѣстѣ впрыскиванія.

Въ послѣдующіе дни температура иногда поднималась до 38° гр., но это были не рецидивы. Послѣдніе впрочемъ наступали и при этихъ дозахъ, но сравнительно рѣдко, и были въ высшей степени слабы и непродолжительны.

Кривыя температуры, которыми д-ръ Иверсенъ иллюстрируетъ свое сообщеніе¹⁾ совершенно опредѣленно говорятъ за полное стерилизующее дѣйствіе препарата „606“ при возвратномъ тифѣ.

Иверсенъ отмѣчаетъ одну не безынтересную особенность въ дѣйствіи „606“ при спираллозѣ возвратнаго тифа:

1) Die experimentelle Chemotherapie der Spirillosen von P. Ehrlich u. S. Nata. 1910.

черезъ 3—4 часа послѣ впрыскиванія его у большинства больныхъ замѣчался потрясающій ознобъ и немного спустя послѣ этого повышение температуры. Лишь послѣ этого начинался кризисъ со всѣми только что указанными симптомами.

Побочныхъ дѣйствій, кромѣ болѣе въ мѣстѣ впрыскиванія, не наблюдалось. Одинъ алкоголикъ съ очень большими измѣненіями во всѣхъ внутреннихъ органахъ умеръ. Если не считать этого случая, смертность отъ возвратнаго тифа при леченіи препаратомъ „606“ была равна 0, тогда какъ обычно умираетъ отъ этой болѣзни 2,7—5%.

Нѣтъ надобности дѣлать какихъ либо заключеній о дѣйствіи препарата „606“ при возвратномъ тифѣ. Изъ сказаннаго можно видѣть, что здѣсь повторяется таже картина полной стерилизаціи организма, которую Nata получилъ при искусственно вызванномъ стириллозѣ у животныхъ.

Точно такія же результаты получили Bitter и Dreyer въ Каиро при леченіи возвратнаго тифа препаратомъ „606“. И у нихъ однократнымъ впрыскиваніемъ этого препарата у заболѣвшихъ этою болѣзью достигалась *therapia sterilisans magna*.

в) Сифилисѣ.

Послѣ опытовъ Nata съ экспериментальнымъ сифилисомъ у кроликовъ примѣненіе препарата „606“ къ леченію этой болѣзни у людей не заставило себя долго ждать, тѣмъ болѣе что всѣ попытки какъ самого Ehrlicha, такъ и другихъ изслѣдователей найти мышьяковыя препараты большой обезпложивающей силы имѣли своей конечной цѣлью эту тяжелую инфекцію. Подавляющее большинство сообщений о „606“, сдѣланныхъ до сихъ поръ, относится къ лечебному дѣйствію этого препарата при различныхъ сифилитическихъ пораженіяхъ.

Колоссальное спириллоцидное дѣйствіе препарата „606“ при сифилисѣ въ настоящее время не подлежитъ никакому сомнѣнію. Спирохеты исчезаютъ изъ первичной язвы очень скоро послѣ впрыскиванія вещества въ тѣло. Обыкновенно это наблюдается уже черезъ 24 часа, иногда черезъ 2—3 дня. Иверсенъ, изслѣдуя сокъ паховыхъ желѣзъ, нашель, что спирохеты исчезали изъ нихъ по прошествіи 3—5 дней послѣ впрыскиванія. Также быстро исчезаютъ спирохеты и при вторичныхъ явленіяхъ изъ слизистыхъ и мокнущихъ па-

пуль. Проф. Негхгеймер и Рейнке имѣли возможность убѣдиться при вскрытіи двухъ дѣтскихъ труповъ, что спирохеты исчезаютъ послѣ впрыскиванія „606“ изъ всѣхъ органовъ, за исключеніемъ легкихъ. Но и здѣсь находимыя ими спирохеты были настолько обезображены и дегенерированы, что о жизнеспособности ихъ едва ли могла быть рѣчь.

На этомъ общемъ фонѣ въ высшей степени сильнаго обеззараживающаго дѣйствія препарата Ehrlich'a изрѣдка выдаются однако и такія случаи, въ которыхъ онъ не оказывалъ дѣйствія на спирохеты первичной язвы. Д-ръ Нескер приводитъ случай, гдѣ черезъ мѣсяцъ послѣ впрыскиванія обычной дозы (0,6 грм.) препарата зарубцевавшаяся язва снова изъязвилась и въ ней вновь появились спирохеты. Тоже самое имъ было констатировано и на plaques миндалинъ, на которыхъ спирохеты появились послѣ впрыскиванія. Такія факты, а равно и отсутствіе лечебнаго дѣйствія „606“ на клиническія явленія сифилиса въ извѣстномъ числѣ наблюдались и другими авторами, о чемъ я скажу еще ниже.

Въ тѣсной связи съ обеззараживающимъ дѣйствіемъ препарата „606“ при сифилисѣ находится и лечебное вліяніе его на всѣ клиническія проявленія этой болѣзни.

Первичная язва быстро, безъ всякаго мѣстнаго леченія, очищается и въ теченіи нѣсколькихъ дней до 1½ недѣль покрывается эпителиемъ. Склерозъ разсасывается медленно.

Также быстро исчезаютъ и пораженія слизистой оболочки, специфическія plaques и ангина, а равно и мокнуція папулы. Дѣйствіе препарата, по словамъ Mikley'я въ этихъ случаяхъ похоже по своей быстротѣ на дѣйствіе антидифтерійной сыворотки.

Розеола исчезаетъ то быстро (иногда въ нѣсколько часовъ), то сравнительно медленно. Папулы на кожѣ также разсасываются не очень быстро. Въ первые дни послѣ впрыскиванія розеола принимаетъ иногда даже болѣе интенсивную окраску, папулы припухаютъ. Въ этомъ проявляется т. наз. реакція Негхгеймер'а, наблюдаемая также и при леченіи lues'a ртутью. Она выступаетъ еще рѣзче, если впрыскивать больному очень маленькія дозы препарата „606“ (0,025—0,05 грм.), какъ это замѣтилъ Truffi. Объясненіе этого явленія, по мнѣнію Ehrlich'a, заключается въ слѣдующемъ: „606“ въ небольшихъ дозахъ не убиваетъ спиро-

хеть, а лишь раздражаетъ ихъ и способствуетъ бѣльшей продукціи ими токсиновъ. Въ виду этого позднее появленіе этой реакціи Ehrlich считаетъ признакомъ того, что введенная доза была слишкомъ мала.

Пустулы, сквамозные и язвенные сифилиды тоже иногда исчезаютъ съ изумительною быстротою. Пустулы подсыхаютъ уже на второй — третій день послѣ вприскиванія и покрываются эпителиемъ.

Volk и Lipschütz отмѣчаютъ, что пальмарные и плантарные сифилиды, а также папулы на genitalia поддаются дѣйствию „606“ не легче, чѣмъ при леченіи ртутью, а папулезныя и макулёзныя экзантемы, будто бы, даже скорѣе пропадаютъ при послѣднемъ леченіи, чѣмъ при леченіи препаратомъ Ehrlich'a.

Легко поддаются дѣйствию „606“ луэтическіе періоститы ранняго періода болѣзни. Головныя боли исчезаютъ почти внезапно.

Формы наслѣдственнаго сифилиса у новорожденныхъ (экзантемы, папулы, ретроихус и др.) очень быстро проходятъ при леченіи „606“.

Напротивъ, keratitis parenchymatosa у наслѣдственныхъ луэтиковъ, по заявленію большинства авторовъ, не поддается дѣйствию его. По ихъ мнѣнію, причиною этого является трудная проникаемость препарата въ безсосудистую ткань.

При iritis syphilitica леченіе „606“ даетъ обычно хорошіе результаты.

Всѣ авторы единогласно утверждаютъ, что третичныя явленія сифилиса представляютъ наиболѣе благодарный объектъ для леченія препаратомъ „606“. Гуммы быстро начинаютъ разсасываться вслѣдъ за вприскиваніемъ его. Въ случаѣ Mikley гуммы, величиною въ куриное яйцо, черезъ 4—5 дней уменьшились до величины голубинаго яйца а черезъ 12 дней совершенно исчезли. Язвенныя разрушенія нѣба, носа и носоглоточнаго пространства, покрытыя грязнымъ отдѣленіемъ, съ вялыми грануляціями, въ нѣсколько дней совершенно очищаются, а въ 2—3 недѣли и зарубцовываются.

Въ высшей степени благотворными результатами сопровождалось леченіе новымъ препаратомъ злокачествен-

ныхъ формъ сифилиса, (*lues maligna*) и луэтической кахексіи, при которыхъ ртутное леченіе, примѣненное въ разныхъ формахъ въ теченіе долгаго времени не давало лечебнаго эффекта. Можно думать, что этотъ фактъ имѣетъ свое основаніе. Вѣроятно, паразитотропное дѣйствіе препарата „606“ облегчается послѣ того какъ спирохеты были подвержены вліянію ртути и утратили вслѣдствіе этого часть своихъ жизненныхъ свойствъ. На этомъ основаніи одновременное леченіе сифилиса новымъ препаратомъ и ртутью, рекомендуемое настойчиво въ особенности Neisser'омъ, кажется вполне рациональнымъ (см. ниже).

Сифилитическія пораженія мозга вторичнаго и третичнаго періода болѣзни, съ явленіями парезовъ, параличей и проч. представляютъ обыкновенно также хорошій объектъ для леченія препаратомъ „606“, пока они не сопровождаются большими дефектами мозговой ткани. Въ нѣкоторыхъ случаяхъ, когда эти пораженія находятся въ важныхъ для жизни центрахъ, примѣненіе его сохраняетъ больному жизнь.

Очень благопріятные результаты получены были также и при леченіи новымъ препаратомъ луэтической эпилепсіи.

Во многихъ случаяхъ пораженія мозга при леченіи „606“, вскорѣ послѣ впрыскиванія его, наблюдалось однако нѣкоторое, хотя и скоро проходящее ухудшеніе въ состояніи больныхъ, имѣвшее характеръ раздраженія тѣхъ или иныхъ нервныхъ центровъ. Иногда дѣло доходитъ до эпилептиформныхъ припадковъ или до настоящихъ сильнѣйшихъ приступовъ эпилепсіи у страдавшихъ этою формою. Въ другихъ случаяхъ дѣйствіе препарата сказывается въ судорогахъ, временныхъ парезахъ и проч. Объясненіе этихъ явленій мы даемъ ниже.

Что касается до пирасифилитическихъ заболѣваній — *tabes* и *paralysis*, то большинство авторовъ не совѣтуетъ возлагать при леченіи ихъ препаратомъ Ehrlich'a какихъ либо надеждъ на благопріятныя результаты. Здѣсь и вообще во всѣхъ случаяхъ, гдѣ имѣется на лицо дефектъ нервной ткани, объ излеченіи не можетъ быть и рѣчи. Въ лучшемъ случаѣ можно только остановить процессъ и улучшить субъективное состояніе больного.

Проф. Alt полагаетъ, впрочемъ, что на „606“ и при этихъ заболѣваніяхъ можно рассчитывать, если леченіе предпринято въ періодъ самыхъ раннихъ намековъ („*Wetterleuchten*“) на

начинающуюся болѣзнь. Такое показаніе къ леченію паралича, какъ „Wetterleuchten“, Wechselman и Lange считаютъ, однако, не достаточно обоснованнымъ, такъ какъ отличить въ этомъ раннемъ періодѣ параличъ отъ тяжелой нейрастеніи и склероза мозговыхъ сосудовъ не представляется, по ихъ мнѣнію, возможнымъ.

Въ летаратурѣ отмѣчаются случаи въ высшей степени быстрого дѣйствія „606“ на болевья ощущенія, вызванныя гуммозными язвами, періоститами и др. Такъ, въ одномъ случаѣ гуммы миндаины, вызывавшей сильныя боли во время акта глотанія, черезъ 5 часовъ послѣ впрыскиванія пациентъ могъ уже безъ боли проглатывать и твердую пищу. Въ другомъ случаѣ гуммы черепа головныя боли исчезли совершенно черезъ 3 часа послѣ впрыскиванія. Такъ какъ регрессивныя измѣненія въ тканяхъ за такой короткій срокъ не могутъ еще наступить, то Ehrlich полагаетъ, что исчезновеніе болей въ этихъ случаяхъ необходимо отнести къ способности „606“ нейтрализовать токсины спирохетъ.

Не только самъ препаратъ, введенный въ организмъ, но и молоко кормилицъ, леченныхъ имъ благотворно дѣйствуетъ на сифилиды. По имѣющимся тщательно описаннымъ наблюденіямъ Toege, Duhot, Scholz'a, Dubrowits'a и др., грудные дѣти, питающіяся молокомъ своихъ матерей, леченныхъ препаратомъ „606“, быстро излечиваются отъ явленій наслѣдственнаго сифилиса.

Объяснить это интересное явленіе переходомъ препарата съ молокомъ нѣтъ возможности, такъ какъ тщательно произведенные анализы не обнаружили въ молокѣ мышьяка, или онъ находился тамъ въ такомъ ничтожномъ количествѣ, что объяснить лечебный эффектъ этимъ нѣтъ основанія. Поэтому Neisser и Ehrlich полагаютъ, что „606“ обладаетъ свойствомъ способствовать образованію въ тѣлѣ веществъ въ родѣ актитѣль, циркулирующихъ въ крови и переходящихъ въ молоко. Имъ въ данномъ случаѣ и принадлежитъ спириллоцидное дѣйствіе.

Это объясненіе подкрѣпляется наблюденіями Marinisco, Plaut'a, Scholtz'a и L. Michaelis'a, по которымъ сыворотка больныхъ, леченныхъ препаратомъ „606“ при впрыскиваніи ея больнымъ сифилисомъ, обна-

руживають лечебное дѣйствіе, въ особенности у новорожденных¹⁾.

Дѣйствіе препарата „606“ несомнѣнно отражается и на общемъ состояніи больныхъ. Самочувствіе ихъ улучшается, всѣ непріятныя субъективныя явленія, какъ боли, головокруженія и проч., быстро исчезаютъ. Далѣе, авторы единодушно отмѣчаютъ быстрое прибавленіе съ вѣсѣ пациентовъ, доходящее до 13 фунтовъ въ 2 недѣли.

Изъ клиницистовъ, которые слѣдили при новомъ леченіи сифилиса за измѣненіями въ крови, многіе отмѣчаютъ рѣзкія гиперлейкоцитозъ послѣ впрыскиванія „606“.

Въ дѣйствии препарата „606“ на организмъ приходится отмѣтить еще одну очень важную особенность: онъ обладаетъ не только спироциднымъ дѣйствіемъ, но и способствуетъ всасыванію патологическихъ тканей и возбуждаетъ тканевыя клѣтки, въ особенности эпителий, къ пролифераціи (Kramayer, Sellei, Ehrlich и др.). Можетъ быть и извѣстная доля спироциднаго дѣйствія „606“ принадлежитъ именно этой способности препарата оживлять клѣтки тканей, способствовать ихъ размноженію (на что указываетъ общій гиперлейкоцитозъ и мѣстное скопленіе лейкоцитовъ вокругъ пораженныхъ мѣстъ) и усиливать ихъ фагоцитарныя свойства.

Почти всѣ авторы, примѣнявшіе „606“ при сифилисѣ, не довольствуясь объективнымъ описаніемъ результатовъ леченія, отмѣчаютъ и то общее впечатлѣніе, которое они переживали, наблюдая его дѣйствіе на больныхъ.

Это дѣйствіе постоянно характеризуется какъ „необычайное“, „неожиданное“, „изумительное“, „чудесное“, „невѣроятное“ и проч. Michaelis говоритъ: „сухое описаніе не въ состояніи передать того сильнаго впечатлѣнія, которое получается отъ исцѣленія въ теченіи нѣсколькихъ дней недуговъ,

1) Д-ръ Губертъ находилъ, однако, довольно значительныя количества мышьяка въ печени ребенка, питавшагося молокомъ матери, пользованной препаратомъ „606“. Д-ръ Меркульевъ находилъ мышьякъ и въ молокѣ кормилицъ, но по количеству въ 10 разъ меньше, чѣмъ въ ихъ же мочѣ. Кромѣ того, онъ наблюдалъ у дѣтей, питавшихся молокомъ леченныхъ „606“ матерей, поносы, которые онъ приписываетъ дѣйствію мышьяка (Совѣщаніе бактериологовъ и эпидемиологовъ въ СПБ. въ январѣ 1911 г.).

существовавшихъ мѣсяцы и годы, и не поддававшихся никакому леченію“. Проф. M. v. Zeissl, горячій приверженецъ препарата „606“, призываетъ врачей слѣдовать новой терапіи Ehrlich'a безъ колебаній и сомнѣній, какъ слѣдуетъ за вождемъ вѣрный своему дѣлу солдатъ. Онъ полагаетъ, что каждый сифилидологъ, примѣняющій препаратъ „606“, скажетъ: „я не могъ бы лечить сифилиса, если бы не было средства Ehrlich'a“.

Впрочемъ, далеко не всѣ склонны такъ восторженно относиться къ новому открытію. Многие, и во ихъ числѣ въ особенности K. Ullmann, признавая, что со средствомъ Ehrlich'a терапія сифилиса вступаетъ на новый, много обѣщающій путь, находятъ вмѣстѣ съ тѣмъ въ ней еще много невыясненнаго, неразработаннаго не только съ теоретической стороны, но и въ особенности со стороны практическихъ требованій.

Отсутствіе лечебнаго дѣйствія „606“ при сифилисѣ было констатировано нѣсколькими авторами. Случаи, въ которыхъ средство не обнаруживало никакого вліянія на сифилиды, не очень многочисленны, но они несомнѣнно встрѣчаются и описаны многими авторами (Stern, Scholtz, Graeven и др.) совершенно объективно. Ихъ нельзя относить на счетъ малыхъ дозъ. Ehrlich и другіе авторы для объясненія такихъ фактовъ отказа въ дѣйствіи „606“ принимаютъ, что у спирохетъ иногда не бываетъ соотвѣтствующихъ хемиорецепторовъ. Вслѣдствіе такой аномалии соединенія мышьяка не фиксируются паразитами. Объясненіе это теоретично. На сколько оно вѣрно, — сказать въ настоящее время съ опредѣленностью едва ли возможно.

Вопросъ о полной излечимости сифилиса при помощи препарата „606“ невольно ставится прежде всего при оцѣнкѣ его лечебнаго дѣйствія. Отвѣта на него пока нѣтъ и не можетъ быть, такъ какъ сифилисъ, какъ извѣстно, долгое время можетъ находиться въ скрытомъ состояніи.

Исчезновеніе спирохетъ изъ обычно доступныхъ для изслѣдованія пораженій не говоритъ еще за полную дезинфекцію организма. Въ нѣкоторыя ткани, бѣдныя кровеносными сосудами и съ слабымъ обмѣномъ веществъ (напр. соединительная ткань рогивица, гуммы), препаратъ можетъ попадать лишь въ незначительномъ количествѣ, недостаточномъ для стерилизаціи. Въ такихъ очагахъ спирохеты, слѣдовательно могутъ

сохранять свою жизнеспособность и вновь при удобномъ моментѣ размножаться, какъ это наблюдается и при старыхъ способахъ леченія.

Доказательствомъ полной излечимости сифилиса препаратомъ „606“ могло бы служить отсутствіе рецидивовъ въ теченіи очень продолжительнаго времени, многихъ лѣтъ. Періодъ испытанія новой терапіи пока такъ коротокъ, что по отсутствію рецидивовъ о полномъ излеченіи болѣзни ничего сказать нельзя. Въ цѣломъ рядѣ случаевъ, леченныхъ препаратомъ „606“, наблюдались и рецидивы, указывающіе на то что сифилисъ не былъ излеченъ. Рецидивы этой болѣзни отмѣчены всѣми авторами, располагавшими сколько нибудь значительнымъ матеріаломъ. К г o m a u e r считаетъ у своихъ больныхъ рецидивы въ 32⁰/₀. Другіе — меньше и отмѣчаютъ при этомъ, что вообще рецидивы были рѣже, чѣмъ при леченіи ртутью. Это указаніе грѣшитъ неопредѣленностью и субъективностью. Извѣстно вмѣстѣ съ тѣмъ, что иногда возвраты болѣзни появлялись въ чрезвычайно тяжелой формѣ и не поддавались дѣйствию повторныхъ впрыскиваній.

Что средство „606“ не всегда излечиваетъ сифилисъ, можно судить и потому, что раннее примѣненіе его, при первичной язвѣ, часто не предотвращало появленіе вторичныхъ явленій. И эти факты констатированы многими авторами.

Другимъ критеріемъ излечимости сифилиса при употребленіи „606“ могла бы служить W a s s e r m a n n'овская реакція, которою и контролировалось новое леченіе во многихъ случаяхъ. Но, къ сожалѣнію, этимъ показателямъ также пока нельзя пользоваться для рѣшенія вопроса о полной излечимости сифилиса при употребленіи новаго препарата E n g l i c h'a Положительная реакція W a s s e r m a n n'a, по общему мнѣнію, указываетъ на присутствіе спирохетъ въ тѣлѣ, на наличность болѣзни хотя бы и въ скрытой формѣ. По отрицательному показанію ея, однако, нельзя еще судить объ исчезновеніи паразитовъ изъ тѣла и объ изцѣленіи.

Въ общемъ, при леченіи больныхъ препаратомъ „606“, реакція вначалѣ иногда даже усиливается, или изъ отрицательной (какою она иногда бываетъ при первичной язвѣ) переходитъ въ положительную. Лишь спустя нѣсколько, 20—40—50 дней послѣ введенія въ тѣло препарата, она переходитъ въ отрицательную и остается такою долгое время.

Это измѣненіе положительной Wassermann'овской реакціи въ отрицательную отмѣчено неодинаково часто различными авторами. Такъ Neisser и Kuznitzky наблюдали такое измѣненіе реакціи въ 44⁰/₀, Lange — въ 57⁰/₀, Геронне — въ 60⁰/₀, Schreiber — въ 80—90⁰/₀, Wechselmann — въ 100⁰/₀. Finger констатировалъ во многихъ случаяхъ возвратъ положительной реакціи черезъ 8—10 недѣль.

По этимъ, довольно разнорѣчивымъ даннымъ можно сказать, что „606“ часто, по крайней мѣрѣ временно, удаляетъ тотъ специфическій агентъ, который даетъ феноменъ Wassermann'a. Но и въ тѣхъ случаяхъ, когда реакція даетъ отрицательный результатъ, нельзя еще говорить объ излеченіи, ибо такой результатъ можетъ совмѣщаться и съ малымъ количествомъ оставшихся въ живыхъ спирохетъ и тогда долженъ быть отнесенъ только къ лечебному дѣйствию новаго препарата, а не къ излеченію отъ болѣзни.

При леченіи ртутью также наблюдается этотъ эффектъ: положительная реакція переходитъ въ отрицательную.

Реакція Wassermann'a тогда лишь будетъ служить показателемъ излеченія отъ сифилиса, когда она будетъ оставаться отрицательною постоянно въ теченіе очень долгаго времени послѣ произведеннаго леченія. Настоящей же срокъ наблюденія надъ дѣйствіемъ препарата „606“ для этого еще слишкомъ малъ.

Изъ сказаннаго видно, что въ настоящее время мы не въ состояніи сказать, достигается ли помощью препарата „606“ излеченіе отъ сифилиса или нѣтъ. Съ положительностью можно сказать лишь то, что во многихъ отдѣльныхъ случаяхъ при настоящей методикѣ леченія оно не достигалось.

Умѣнье обращаться съ новымъ препаратомъ, выработка всей методики леченія, можетъ быть, измѣнить положеніе дѣла въ болѣе благоприятную сторону.

Несмотря однако на то, что *therapia sterilisans* при леченіи больныхъ сифилисомъ препаратомъ „606“ въ настоящее время въ одной части случаевъ оказалась недостижимой, а въ другой — неизвѣстно, происходитъ ли она, достоинства новаго средства Ehrlich'a неоспоримы. Его лечебное дѣйствіе при этой болѣзни такъ могущественно и такъ сильно превосходитъ дѣйствіе ртути, что по этому

одному уже можно считать въ настоящее время шансы на полное излеченіе отъ сифилиса неизмѣримо выше, чѣмъ при леченіи ртутью.

При этомъ можетъ возникнуть вопросъ, вытѣснить ли новый препаратъ старое леченіе сифилиса ртутью, или оба эти средства будутъ примѣняться и въ будущемъ? Окончательное рѣшеніе этого вопроса едва ли теперь возможно. Долговременный опытъ только можетъ показать, можно ли при леченіи сифилиса положиться на примѣненіе одного „606“. Проф. Ziegler по этому поводу говорить: „вопросъ, имѣемъ ли мы въ Эрлиховскомъ препаратѣ замѣну „опаснаго“ ртутнаго леченія, фальшивъ. Мы должны радоваться, что у насъ есть ртуть“. Проф. Neisser, Scholtz, Sulzberg, Beck и др. также настаиваютъ на примѣненіи ртути рядомъ съ леченіемъ новымъ препаратомъ (см. ниже).

с) Болотная лихорадка и оспа.

Примѣненіе новаго средства Ehrlich'a при различныхъ формахъ болотной лихорадки находитъ для себя основаніе въ томъ, что эта болѣзнь вызывается микроорганизмомъ также изъ класса „простѣйшихъ“ и что мышьякъ уже давно примѣнялся съ успѣхомъ къ леченію заболѣвшихъ маляріей. Поэтому д-ръ Ю. Иверсенъ, совмѣстно съ д-ромъ Тушинскимъ, произвели опыты леченія отъ всѣхъ формъ маляріи при помощи внутривеннаго способа введенія препарата въ тѣло, а также комбинированнаго способа Иверсена (см. ниже).

Результаты леченія болотной лихорадки оказались слѣдующими:

При лихорадкѣ трехдневнаго типа достигается вполне *therapita sterilisans magna*. Паразиты исчезаютъ изъ крови. Приступы обрываются и рецидивовъ не бываетъ. Другія клиническія симптомы болѣзни исчезаютъ вмѣстѣ съ паденіемъ температуры.

При лихорадкѣ четырехъ дневнаго типа дѣйствіе „606“ слабѣе. Полной стерилизациі организма не происходитъ. Число паразитовъ только уменьшается и больные продолжаютъ лихорадить.

Также слабо дѣйствуетъ этотъ препаратъ и при тропической формѣ маляріи, отъ которой онъ не излечиваетъ больного.

При леченіи отъ тропической формы маляріи иногда наблюдалось даже усиленіе приступовъ и появленіе въ кровяныхъ шарикахъ множества молодыхъ колець паразита. Это т. н. „konträreffect“, обратное дѣйствіе, наблюдаемое и при возвратномъ тифѣ и при сифилисѣ отъ примѣненія недостаточныхъ дозъ (феноменъ Browning'a).

Такія же результаты леченія отъ маляріи препаратомъ „606“ получили проф. Nocht и д-ръ Wernig.

При натуральной оспѣ „606“ былъ примѣненъ съ успѣхомъ д-ромъ П. Галлеромъ (Саратовъ) пока въ 2-хъ случаяхъ. Быстрое паденіе температуры вслѣдъ за впрыскиваніемъ и заживленіе оспинъ безъ углубленій (рябинъ) указываетъ, что и при этой болѣзни „606“ можетъ найти примѣненіе.

Ко всему этому необходимо прибавить, что „606“ оказываетъ цѣлебное дѣйствіе и при нѣкоторыхъ другихъ кожныхъ заболѣваніяхъ съ темной этиологіей. Lichen ruber planus въ особенности легко поддается дѣйствію этого средства (Fraenkel и Gouven, Herxheimer, Glück, Loeb). Послѣ впрыскиванія замѣчается покраснѣніе кожи и затѣмъ сильное шелушеніе, послѣ котораго она очищается. Излеченіе однако не всегда, повидимому, полное; бываютъ рецидивы (Schwabe). Хорошіе результаты наблюдались также и при леченіи этимъ препаратомъ *retrophicus chronicus* (тѣже авторы).

При леченіи *psoriasis* этотъ препаратъ былъ также испробованъ; сыпь замѣтно поддается дѣйствію его, такъ какъ послѣ впрыскиванія замѣчается реактивное воспаленіе вокругъ бляшекъ и инфильтрація ихъ. Появляется сильный зудъ. Черезъ 3 дня послѣ впрыскиванія начинается обратный процессъ, сыпь уменьшается, кожа шелушится. Это дѣйствіе однако непрочно, такъ какъ черезъ 6 дней замѣчается возвратъ болѣзни (Schwabe).

2. Побочныя дѣйствія препарата „606“ на организмъ.

Въ препаратѣ „606“ Ehrlich'у удалось сочетать сильное лечебное дѣйствіе съ сравнительно незначительною токсичностью. Тѣмъ не менѣ послѣдняя совершенно не уничтожена. Вещество, имѣющее свойство дезинфицировать живое

тѣло, говоритъ Ehrlich, не можетъ быть разсматриваемо, какъ индифферентное для него. Это одинаково относится и къ ртути, и ко многимъ другимъ средствамъ, широко употребляемымъ въ терапіи (даже и къ хинину). Слѣдовательно при употребленіи новаго препарата рѣчь можетъ идти лишь о токсичности лечебныхъ дозъ и степени удаленія ихъ отъ дозъ токсическихъ. Какова степень этого удаленія, т.-е. отношенія *dosis curativa* къ *dosis tolerata* при примѣненіи препарата у людей, — опредѣлить, конечно, невозможно. Тѣмъ не менѣе всѣ авторы согласны съ тѣмъ, что обычныя лечебныя дозы 0,4—0,8 и даже выше до 1,2 грм. не представляютъ опасности непосредственнаго отравленія. За исключеніемъ очень рѣдкихъ, можно сказать единичныхъ случаевъ идиосинкразіи (одинъ изъ нихъ приводится ниже) всѣ случаи смерти, наблюдавшіеся вслѣдъ за примѣненіемъ препарата „606“ относятся къ людямъ съ сильно выраженной патологической дегенерацией и могутъ служить лишь указаніемъ того, въ какихъ случаяхъ примѣненіе этого средства не должно быть дозволено.

Ранѣе испытанныя органическія соединенія мышьяка, — атоксиль, арзацетинъ, арзенофенилглицинъ, въ особенности же два первыхъ, вызывали часто (въ 1⁰/₀—2⁰/₀ случаевъ) атрофію зрительнаго нерва и слѣпоту. Такого дѣйствія препарата „606“ на зрительный нервъ пока никѣмъ изъ авторовъ не отмѣчено, хотя всѣми ими на возможность этого побочнаго дѣйствія препарата было обращено вниманіе. Wechselmann примѣнялъ его даже при начинающейся и ясно выраженной атрофіи *n. optici* и ухудшенія зрѣнія отъ этого не наблюдалъ. Sieskind и Schanz видѣли даже значительное улучшение зрѣнія при *neuritis optica* на луэтической почвѣ.

На здоровыя почки и печень препаратъ „606“ также не оказываетъ вреднаго дѣйствія.

При впрыскиваніи препарата въ мышцы (сѣдалищныя, обычный способъ употребленія) онъ вызываетъ подчасъ очень тяжелыя мѣстныя явленія. Это относится въ особенности къ щелочнымъ растворамъ. Нейтральныя эмульсіи и эмульсіи въ маслѣ (см. способы введенія „606“ въ тѣло) переносятся больными гораздо легче и часто не оставляютъ послѣ себя никакихъ инфилтратовъ.

Мѣстное дѣйствіе препарата „606“ сказывается иногда

очень сильными, трудно переносимыми болями въ сѣдалищной области, тупымъ чувствомъ тяжести въ ягодицахъ и онѣменіемъ ноги. Иногда боли иррадируютъ въ разныя другія части тѣла и лишаютъ больныхъ сна. Противъ нихъ безсильными остаются и наркотическія средства, впрыскиваемыя подъ кожу, и наружныя въ видѣ теплыхъ компрессовъ и грѣлокъ. Сильныя болевыя ощущенія появляются уже черезъ нѣсколько часовъ послѣ впрыскиванія, чаще же на второй и третій день, когда на мѣстѣ впрыскиванія развивается опухоль и инфильтрація тканей. Инфильтраты отъ впрыскиванія „606“ бываютъ часто очень значительны. Обратное развитіе ихъ идетъ медленно и оканчивается не ранѣе 8—14 дней; но и послѣ этого въ теченіи нѣсколькихъ недѣль на мѣстѣ впрыскиванія, въ глубинѣ мышцъ можно часто прощупывать плотныя узлы. Острыя боли проходятъ вмѣстѣ съ обратнымъ ходомъ инфильтраціи, черезъ 1½ недѣли. Неврастеники и нервныя субъекты переносятъ эти боли вообще труднѣе. (Miekeley и др.).

Wechselmann и др. отмѣчаютъ частое появленіе некрозовъ мышечной ткани на мѣстѣ впрыскиванія, обнаруживающихся сравнительно поздно, черезъ 2—3 недѣли. Orth и Morgenroth на двухъ случаяхъ убѣдились въ томъ, что некротизированное гнѣздо вполне стерильно. До образованія гнойниковъ дѣло доходитъ рѣдко, при чемъ гной оказывался стерильнымъ. Иногда некротизированная ткань въ глубинѣ инфильтрата разжижается, при чемъ образуется флюктуирующая опухоль. Stern и Scholtz въ извлеченной при помощи шприца изъ такой опухоли жидкости могли доказать присутствіе мышьяка еще черезъ 4 недѣли послѣ произведеннаго впрыскиванія (что указываетъ на замедленное всасываніе препарата въ этихъ случаяхъ).

Поверхность кожи на мѣстѣ впрыскиванія покрывается воспалительной краснотой, похожей на рожистую.

Всѣ эти мѣстныя явленія однако чрезвычайно измѣнчивы по своей интенсивности. По мнѣнію Duhot, кромѣ индивидуальности паціента и реакціи впрыскиваемыхъ растворовъ, эта интенсивность зависитъ также отъ количества впрыскиваемой жидкости, отъ глубины, на которую вводится игла, и также отъ выбора мѣста для впрыскиванія (см. ниже).

Подкожное впрыскиваніе также сопровождается мѣстной реакціей вплоть до образованія некрозовъ. Но такъ какъ

для подкожнаго введенія употреблялись сравнительно мало раздражающія нейтральныя взвѣси, то интенсивность реакціи вообще была значительно меньше.

Общее дѣйствіе препарата „606“ на организмъ сказывается наступленіемъ лихорадки и нѣкоторыхъ другихъ явленій.

Лихорадка наблюдается вскорѣ послѣ впрыскиванія, чаще на 2—4 день, во время образованія инфильтратовъ, и обыкновенно температура не превышаетъ 38,5⁰—39⁰ грм. Черезъ нѣсколько дней (2—3) температура подаетъ критически. При внутривенномъ впрыскиваніи лихорадка бываетъ вообще сильнѣе, начинается бурнѣе, температура можетъ доходить до 40⁰, но скоро падаетъ.

Повышеніе температуры послѣ впрыскиванія въ тѣло препарата „606“ нѣкоторые авторы склонны объяснять распаденіемъ спирохетъ и освобожденіемъ токсиновъ. Kuznitzky заявляетъ, что у несифилитиковъ впрыскиваніе препарата „606“, будто бы, не вызываетъ повышенія температуры. Однако и у больныхъ сифилисомъ впрыскиваніе не всегда сопровождается лихорадкой. Повидимому наступленіе ея связано также съ мѣстнымъ воспалительнымъ процессомъ.

Wechselmann, а также Volk и Liepschütz указываютъ на позднее повышеніе температуры, появляющееся иногда на 8—9 день послѣ впрыскиванія. Позднія лихорадки также исчезали черезъ 2—3 дня.

Съ повышеніемъ температуры замѣчаются и другія общія явленія, а именно: недомоганіе, угнетеніе сознанія, появленіе на кожѣ острыхъ сыпей въ видѣ эритемы, крапивницы или скарлатиноподобной сливной экзантемы.

Внутривенныя впрыскиванія сопровождаются иногда тошнотой, рвотой, скоро проходящей діарреей и также острыми кожными сыпями.

Всѣ указанныя побочныя дѣйствія препарата „606“ носятъ временный характеръ и сколько нибудь серьезными осложненіями не угрожаютъ.

Большаго вниманія заслуживаютъ нѣкоторыя другія явленія, могущія стать опасными для жизни больного.

Болѣзненность самаго впрыскиванія и боли вслѣдствіе образованія больныхъ инфильтратовъ могутъ оказать рефлекторное вліяніе на сердце въ особенности у алкоголиковъ, не-

врастениковъ и вообще чувствительныхъ къ боли лицъ. Вслѣдствіе этого иногда наблюдались обмороки при впрыскиваніи препарата и даже быстрая смерть отъ шока у очень ослабленныхъ субъектовъ. Вообще въ дѣятельности сердца подъ вліяніемъ впрыскиванія наблюдается иногда значительное измѣненія. Volk, Liepschütz, Ledermann и др. отмѣчаютъ появляющуюся при этомъ брахи- и тахикардію. По наблюденіямъ Nikolai кровяное давленіе въ сосудахъ послѣ впрыскиванія на нѣкоторое время повышается. Для больныхъ, имѣющихъ измѣненія въ аортѣ (аневризмы главн. образ.) это повышеніе давленія можетъ быть роковымъ, такъ какъ грозитъ разрыву ихъ. Въ томъ же положеніи могутъ оказаться и другія аневризмы (напр. въ мозгу) или сильно измѣненныя сосуды при туберкулезѣ.

Иногда, напротивъ, по наблюденіямъ того же автора, впрыскиваніе влечетъ за собою пониженіе кровяного давленія на 2—3 сантим. ртутнаго столба, которое въ отдѣльныхъ случаяхъ и вело къ легкому коляпсу. При дрябломъ сердцѣ у табетиковъ и при стенозахъ его паденіе кровяного давленія, вызываемое, очевидно, рефлекторнымъ путемъ, можетъ стать опаснымъ для жизни осложненіемъ.

Пульсъ послѣ впрыскиванія „606“ ускоряется и имѣетъ такой характеръ еще и на другой день послѣ операциі. Въ другихъ случаяхъ, напротивъ, наблюдается временное замедленіе пульса до 60—70 ударовъ. (Ledermann).

Другого рода непріятное побочное дѣйствіе препарата „606“ находится въ связи съ непосредственнымъ дѣйствіемъ его на ткани. Какъ уже было выше сказано розеолы и папулы на кожѣ послѣ впрыскиванія припухаютъ и краснѣютъ. (Herxheimer'овская реакція). Нѣчто подобное должно происходить и при сифилитическихъ новообразованіяхъ въ головномъ и спинномъ мозгу. Въ нихъ происходитъ реактивное воспаленіе, сопровождающееся гипереміей и скопленіемъ лейкоцитовъ, которое оказываетъ давленіе на сосѣднія ткани и вызываетъ различныя явленія депрессіи и раздраженія (Urbantschitsch). У больныхъ это сказывается стрѣляющими болями, различными невралгіями, судорожными подергиваніями мышцъ, а у эпилептиковъ наступленіемъ сильнѣйшихъ припадковъ. Или наступаютъ при этомъ головныя боли, легкія параличи и преходящее угнетеніе сознанія.

Обыкновенно всѣ эти явленія проходятъ благополучно; однако если сифиломы находятся вблизи важныхъ для жизни мозговыхъ центровъ, то эта реакція можетъ, по признанію Ehrlich'a, сдѣлаться причиною смерти пациента. Въ виду этого примѣненіе препарата „606“ при мозговомъ сифилисѣ должно быть тщательно взвѣшено и ограничиваться сравнительно небольшими дозами (0, 4 грм. — Ehrlich, v. Zeissl).

Несмотря на это примѣненіе препарата „606“ при сифилитическихъ пораженіяхъ центральной нервной системы не только не исключается, но и показуемо иногда, какъ неизбежная помощь для спасенія жизни больныхъ.

Д-ра Voňac̃ и Sobotka (изъ дерматологической клиники проф. Kreibich'a въ Прагѣ) въ 3 случаяхъ изъ 14-ти отмѣтили особаго рода осложненія при употребленіи препарата „606“, а именно: 1) задержку мочи, затрудненіе при мочеиспусканіи въ теченіи нѣсколькихъ дней и появленіе бѣлка въ мочѣ у двухъ больныхъ; 2) потерю колѣннаго рефлекса, и 3) спазмы прямой кишки и упорные запоры. Авторы объясняютъ эти явленія раздраженіемъ спинного мозга и готовы видѣть въ нихъ аналогію съ дѣйствіемъ на нервную ткань атоксила.

Ehrlich, Alt и другіе утверждаютъ, что осложненія описанныя Voňac̃ и Sobotka надо отнести къ дѣйствию метиловаго алкоголя, который примѣнялся для растворенія препарата, а не къ нему самому.

Задержку мочи очень кратковременную, впрочемъ, наблюдали иногда и нѣкоторые другіе авторы, неупотреблявшіе метиловаго алкоголя (Herxheimer, Kromayer).

За короткое время примѣненія въ терапіи препарата „606“ отмѣчено нѣсколько случаевъ смерти, такъ или иначе находившихся въ связи съ впрыскиваніемъ его. Смерть постигала очень тяжело больныхъ съ большими пораженіями важныхъ для жизни органовъ. Ближайшими причинами смерти были: разрывъ аневризмы, происшедшей при употребленіи кислаго, очень раздражающаго ткани раствора препарата у очень ослабленнаго больного, параличъ сердца при тяжеломъ остромъ нефритѣ, параличи сердца при очень дряблой мускулатурѣ сердца и жировомъ перерожденіи ея при табесѣ и прогрессивномъ параличѣ. Въ отдѣльныхъ случаяхъ смерть слѣдовала вслѣдствіе шока и локализаціи пораженія въ

важныхъ для жизни нервныхъ центрахъ (напр. въ продолговатомъ мозгу).

Смерть отъ непосредственнаго отравленія мышьякомъ, повидимому, случается крайне рѣдко. Несомнѣнный случай подобнаго рода описанъ Ehlers'омъ. Больному съ специфическимъ поражениемъ мозга (апоплектиформныя припадки и *dementia paralytica*) было впрыснуто подь кожу 0,5 грм. препарата въ видѣ взвѣси по Wechselmann'у. Со дня впрыскиванія — прогрессирующія явленія отравленія со стороны нервной системы: тремор, дрожаніе, критическій потъ, упадокъ силъ и проч. Со стороны пищеварительныхъ органовъ — никакихъ явленій отравленія. На 5-и день послѣ впрыскиванія смерть отъ паралича сердца при 39,8° В. При вскрытіи найдено: острая паренхиматозная дегенерація внутреннихъ органовъ.

Въ общемъ можно сказать, что впрыскиваніе „606“ можетъ ускорить смерть въ нѣкоторыхъ случаяхъ у тяжелыхъ больныхъ съ сильной дегенераціей внутреннихъ органовъ и съ плохимъ общимъ состояніемъ. Въ очень рѣдкихъ случаяхъ можетъ наступить и смерть отъ отравленія дозами препарата, вообще не вызывающихъ никакихъ вредныхъ послѣдствій у безконечно большого числа индивидуумовъ. Эти случаи идіосинкразіи къ мышьяку, къ сожалѣнію, очень трудно узнать и поэтому невозможно предвидѣть исходъ впрыскиванія. Къ счастью, они бывають крайне рѣдко.

Напротивъ, въ случаяхъ съ рядомъ тяжелыхъ болѣзненныхъ пораженій у пациента и плохимъ общимъ состояніемъ, не внушающимъ довѣрія, есть на лицо данныя, дающія возможность предугадать исходъ впрыскиванія и призывающіе врача къ извѣстной осторожности. Поэтому, весьма важно, прежде чѣмъ рѣшиться сдѣлать больному впрыскиваніе препарата „606“, тщательно изслѣдовать у него сердце, легкія и внутренніе органы. Необходимо также убѣдиться въ отсутствіи бѣлка и сахара въ мочѣ и подвергнуть изслѣдованію глаза. (Zeissl).

IV. Показанія и противопоказанія къ терапевтическому примѣненію препарата „606“.

Въ терапіи инфекціонныхъ болѣзней, вызываемыхъ простѣйшими, препаратъ „606“ займетъ видное мѣсто и будетъ примѣняться въ широкихъ размѣрахъ. Этому будетъ способствовать дальнѣйшее изученіе его цѣлебнаго и побочныхъ дѣйствій при различныхъ инфекціяхъ, окончательное установленіе дозы и методовъ леченія. Въ настоящее время болѣе или менѣе разработано примѣненіе его къ терапіи сифилиса, въ которой ему, по всѣмъ даннымъ, суждено сыграть огромную роль. Въ виду этого, говоря о показаніяхъ и противопоказаніяхъ къ леченію препаратомъ „606“, мы будемъ имѣть главнымъ образомъ эту болѣзнь.

Показанія къ употребленію препарата Ehrlich'a при сифилисѣ очень широки. При всѣхъ формахъ этой болѣзни онъ можетъ быть примѣненъ съ успѣхомъ.

1) Первичная язва, вторичныя и третичныя формы, рецидивы болѣзни, какъ въ тѣхъ случаяхъ, гдѣ было уже примѣнено ртутное леченіе, такъ и вовсе нелеченныя, даютъ основаніе къ употребленію препарата „606“.

При первичной язвѣ можетъ возникнуть вопросъ, слѣдуетъ ли сейчасъ же начинать леченіе или ожидать вторичныхъ явленій. Этотъ старый вопросъ Neisser, Zeissl и нѣкоторые другіе рѣшаютъ категорически и высказываются за то, чтобы леченіе начиналось какъ можно раньше и непосредственно за установкой діагноза, такъ какъ въ это время количество спирохетъ въ тѣлѣ еще сравнительно незначительно. Blaschko рекомендуетъ, исходя изъ тѣхъ же соображеній, кромѣ того, вырѣзывать или прижигать первичную язву, гдѣ это возможно. Въ виду такого требованія Neisser'a, раздѣляемаго и другими клиницистами, раннее распознаваніе природы язвы при помощи изслѣдованія на спирохеты имѣетъ огромное значеніе.

Такъ какъ *therapia sterilisans magna*, какъ въ настоящее время уже опредѣленно выяснено, при сифилисѣ у людей не достижима, то по мнѣнію Neisser'a необходимо, оставаясь при тѣхъ средствахъ леченія, которыя мы имѣемъ, выработать методику, при помощи которой можно бы

все таки добиться стерилизації организма. Для этой цѣли должно энергично сосредоточить всѣ средства. Въ виду этого Neisser предлагаетъ слѣдующій методъ леченія сифилиса: а) повторное впрыскиваніе препарата „606“, производимое черезъ 3—6 недѣль послѣ перваго; б) леченіе ртутью въ промежуткѣ между обоими впрыскиваніями. Въ этомъ должно заключаться abortивное леченіе сифилиса; оно должно начинаться непосредственно за опредѣленіемъ природы язвы. Показателемъ его успѣшности можетъ служить отрицательная реакція по Wassermann'у, однако при томъ условіи, чтобы она оставалась такою долго и при многократныхъ изслѣдованіяхъ давала бы одни и тѣ же результаты.

Далѣе возникаетъ другой вопросъ: показано ли противосифилитическое леченіе въ теченіи латентнаго періода болѣзни? И на этотъ вопросъ Neisser высказывается категорически въ положительномъ смыслѣ. И въ тѣхъ случаяхъ, когда нѣтъ на лицо никакихъ клиническихъ явленій болѣзни, но когда единственнымъ указаніемъ на нее служитъ положительная серодиагностическая реакція, необходимо по мнѣнію Neisser'a примѣнять специфическое леченіе. Реакція по Wassermann'у должна быть производима при всякомъ подозрѣніи на сифились. Другіе авторы (между ними Blaschko) не признаютъ, однако, Wassermann'овской реакціи достаточнымъ поводомъ къ производству специфическаго леченія.

2) Далѣе, леченіе препаратомъ „606“ показано во всѣхъ тяжелыхъ случаяхъ сифилиса, гдѣ рецидивы часты и сильны по своимъ проявленіямъ.

3) Въ особенности оно показано тамъ, гдѣ ртутное леченіе не дѣйствительно или не переносится больными.

4) Опытъ показалъ, что злокачественный сифились и развившаяся на почвѣ сифилиса и энергичнаго леченія ртутью кахексія излечиваются съ необычнымъ успѣхомъ новымъ препаратомъ.

5) При парасифилитическихъ заболѣваніи (tabes и paralysis) примѣненіе препарата „606“ также можетъ быть показано, но на успѣхъ, обыкновенно очень незначительный, можно рассчитывать только въ самомъ началѣ болѣзни.

Проф. Alt, въ интересахъ общественнаго здравоохраненія

емь безъ непріятныхъ послѣдствій; напротивъ общее само-находитъ возможнымъ установить законодательнымъ порядкомъ, чтобы было примѣнено понудительное леченіе новымъ препаратомъ Ehrlich'a у всѣхъ поднадзорныхъ проститутокъ, у всѣхъ находящихся въ домахъ заключенія, тюрьмахъ, работныхъ домахъ, у всѣхъ лицъ, замѣченныхъ въ бродяжничествѣ, въ любовныхъ связяхъ и проч. Такому же леченію должны, по его мнѣнію, подвергнуться беременныя, рожающія въ общественныхъ родильныхъ пріютахъ.

Леченію во всѣхъ этихъ случаяхъ должно предшествовать, также понудительное, сывороточное изслѣдованіе на сифились¹⁾. Такое показаніе къ примѣненію препарата „606“ едва ли, однако, можетъ расчитывать на всеобщее признаніе.

Что касается до противопоказаній къ лечебному примѣненію препарата „606“, то едва ли ихъ можно считать уже окончательно установленными. Опытъ показываетъ однако, что при нѣкоторыхъ страданіяхъ, при которыхъ наблюдались опасныя для жизни осложненія и смерть, это средство не должно примѣняться вовсе, или при леченіи имъ необходимо соблюдать чрезвычайную осторожность и быть готовымъ къ крайнимъ непріятностямъ.

Всѣ авторы, въ томъ числѣ и Ehrlich, считаютъ нужнымъ предупредить, что при болѣзняхъ сердца съ грубыми органическими измѣненіями клапановъ, при міокардитахъ и склерозѣ сердечныхъ сосудовъ это средство не должно быть примѣняемо. Дряблое сердце табетиковъ и паралитиковъ также служитъ противопоказаніемъ къ нему. Леченію новымъ препаратомъ не должны подвергаться также одержимые грудною жабою. Аневризмы аорты и другихъ сосудовъ, въ особенности мозговыхъ также противопоказуютъ примѣненіе „606“ въ виду возможности разрыва стѣнокъ. Въ этихъ же видахъ Salmon считаетъ противопоказаннымъ употребленіе его при туберкулезѣ. Это противопоказаніе, а также діабетъ и нерфитъ (нелуэтический) нельзя, повидимому, считать абсолютнымъ (Wechselmann и Lange) Sieskind пользовалъ препаратомъ „606“ фтизиковъ съ кровохаркань-

1) Zeitschr. f. Medicinalbeamte 1910 H. 14.

чувствіе у нихъ улучшалось, вѣсь прибавлялся. Съ другой стороны Иверсенъ описываетъ смертельный случай отъ примѣненія „606“ при остромъ нефритѣ.

По Herxheimer'у средство противопоказано и при bronchitis putrida.

При локалізаціяхъ пораженій въ сосѣдствѣ съ важными для жизни центрами (medulla oblongata) можетъ произойти смерть вслѣдствіе реактивнаго припуханія новообразованій послѣ впрыскиванія „606“, о чемъ уже было сказано. Поэтому въ такихъ случаяхъ рекомендуется большая осторожность и малыя дозы вещества.

У неврастениковъ и людей чувствительныхъ къ боли, а также у очень ослабленныхъ, надо имѣть въ виду возможность рефлекса на сердце вслѣдствіе сильныхъ болей и не употреблять у нихъ сильно раздражающихъ щелочныхъ и кислыхъ растворовъ препарата. Для нихъ болѣе показаны нейтральные взвѣси или масляныя эмульсіи „606“ (см. ниже).

Herxheimer считаетъ противопоказаннымъ препаратъ „606“ у грудныхъ дѣтей съ наслѣдственнымъ lues'омъ въ виду того, что послѣ впрыскиванія, вслѣдствіе гибели массы спирохетъ можетъ освободиться сразу большое количество токсиновъ. Это противопоказаніе тоже не абсолютно.

Наконецъ, осторожности требуетъ также и начинающаяся атрофія зрительнаго нерва. Но и это противопоказаніе не абсолютно, какъ можно заключить уже изъ вышесказаннаго.

V. Способы примѣненія препарата „606“ и лечебныя дозы.

Въ настоящее время препаратъ Ehrlich'a примѣняется въ видѣ внутримышечнаго или подкожнаго впрыскиванія и въ видѣ внутривенныхъ вливаній. Первые два способа какъ по предварительному приготовленію раствора для впрыскиванія, такъ и по дозировкѣ одинаковы и поэтому могутъ быть разсматриваемы вмѣстѣ. Кромѣ этихъ способовъ практикуется нѣкоторыми авторами (Иверсенъ и въ послѣднее время Schreiber) комбинація внутривеннаго способа съ внутримышечнымъ или подкожнымъ.

1. Способы внутримышечного и подкожного введения въ тѣло препарата „606“.

А. Щелочные растворы.

Способъ К. Alt'a Въ узкій градуированный стеклянный цилиндръ, вмѣстимостью въ 100 к. с., съ узкимъ горлышкомъ и притертой пробкой, опускають около 30 стеклянныхъ бусъ средней величины, вливають 10 куб. с. дистиллированной воды и всыпають препаратъ. Послѣ кратковременнаго, но сильнаго взбалтыванія вещество растворяется совершенно. Къ этому раствору на каждые 0,1 грм. вещества прибавляють около 0,5 куб. с. нормальнаго раствора натронной щелочи (NaOH) и энергично взбалтываютъ въ теченіе $\frac{1}{2}$ минуты. Получается прозрачный, цвѣта вина, слабощелочной растворъ, который можно разбавить дистиллированной водой по желанію. Такъ какъ препаратъ не всегда одинаково легко растворимъ, то иногда можетъ потребоваться еще прибавленіе того или другаго количества щелочи до полученія прозрачнаго раствора. Растворъ содержитъ минимальное количество щелочи и поэтому мало болѣзненъ.

При его приготовленіи для впрыскиванія, какъ и вообще при приготовленіи растворовъ „606“, должно соблюдать требованія стерильности.

Растворъ впрыскивается при помощи шприца въ сѣдалищную мышцу.

Проф. Alt до послѣднихъ дней настаиваетъ на употребленіи щелочныхъ растворовъ, находя что они легче всасываются.

Онъ ограничивается впрыскиваніемъ 0,3 грм. вещества и рѣдко, у сильныхъ индивидуумовъ, примѣняетъ 0,4 и самое большее — 0,5 грм., находя, что этихъ дозъ совершенно достаточно для леченія сифилиса.

Отъ употребленія кислыхъ растворовъ (безъ прибавленія щелочи) онъ очень предостерегаетъ на томъ основаніи, что они, видимо, не неядовиты, и уже въ малыхъ дозахъ сильно вліяють на дѣятельность сердца.

Не вполне щелочные растворы, какъ можно судить по

незначительному выдѣленію мышьяка изъ тѣла, отдають мало дѣйствующаго вещества въ общее кровообращеніе.

Иверсенъ осредняетъ приготовленный по Alt'у щелочной растворъ, прибавляя къ нему по каплямъ 1%-ную уксусную кислоту до тѣхъ поръ, пока образующееся отъ этого облачко еще быстро исчезаетъ, и, разбавивъ его еще до 30 куб. с., впрыскиваетъ въ ягодичную мускулатуру, въ наружный верхній сегментъ ягодичной области. Болѣзненность при этомъ умѣренная, но все же мѣшаетъ больнымъ сидѣть въ теченіи нѣсколькихъ дней до недѣли и больше. Инфильтраты довольно значительны. Примѣненіе его подъ кожу сопровождается еще бѣльшей болѣзненностью. Лечебное дѣйствіе растворовъ по Alt'у быстрое, сильное и продолжительное (Иверсенъ).

В. Нейтральныя взвѣси.

Болѣзненность и образованіе большихъ инфильтратовъ, вызываемыя щелочными растворами, побудили ввести въ практику нейтральныя растворы, или, точнѣе, взвѣси препарата въ нейтрально реагирующей жидкости, въ которой онъ не растворяется. Такихъ способовъ было предложено нѣсколько.

Способъ L. Michaelis. L. Michaelis для приготовления нейтральной взвѣси поступаетъ слѣдующимъ образомъ: въ измѣрительный цилиндръ, вмѣстимостью въ 50 куб. с., предварительно стерилизованный, наливаютъ сначала 25 куб. с. прокипяченной и еще горячей воды и потомъ всыпаютъ назначенное для введенія въ тѣло 0,6 грм. препарата (не наоборотъ!) ¹⁾. Послѣ этого побалтываніемъ добиваются полного растворенія препарата въ водѣ и затѣмъ прибавляютъ 6 куб. с. нормального раствора ѣдкаго натра. Образующійся при этомъ осадокъ долженъ вновь раствориться въ щелочной жидкости. Когда это раствореніе уже произошло, приба-

1) Для новаго препарата „Ну“ „606“ М. дѣлаетъ нѣкоторое отступленіе отъ обычныхъ пріемовъ, а именно: всыпаетъ въ измѣрительный цилиндръ препаратъ и увлажняетъ его 1 куб. с. этиловаго алкоголя, помѣшивая стеклянной палочкой. Послѣ этого прибавляется горячая, стерильная вода, въ которой онъ уже хорошо растворяется, въ особенности если смѣсь помѣшивать той же стеклянной палочкой.

вляють 3 капли $\frac{1}{2}\%$ -наго спиртоваго раствора фенолфталеина и по каплямъ нормальную уксусную кислоту до тѣхъ поръ, пока щелочь не будетъ вся нейтрализована, что узнается по измѣненію краснаго цвѣта жидкости въ свѣтло желтый. Препаратъ при этомъ выпадаетъ изъ раствора въ видѣ тонкой взвѣси. Послѣ этого къ жидкости прибавляютъ еще нѣсколько капель той же щелочи до наступленія слабо розовой окраски. Полученную т. обр. взвѣсь выливаютъ въ стерильную чашку и впрыскиваютъ подъ кожу въ спину, между лопатками. Послѣ впрыскиванія пациента кладутъ на постель и осторожнымъ растираніемъ распределяютъ образовавшуюся опухоль на возможно большую поверхность. Для уменьшенія боли накладываютъ послѣ массажа компрессъ и оставляютъ больного въ постели.

Michaelis не согласенъ съ тѣмъ, что щелочныя растворы дѣйствуютъ скорѣе, чѣмъ нейтральные. По его мнѣнію, невозможно допустить, чтобы препаратъ, введенный въ тѣло въ растворѣ, оставался бы въ немъ въ этомъ видѣ. Напротивъ, щелочной растворъ, увлеченный токомъ лимфы въ нейтрально реагирующія ткани, выдѣляетъ изъ себя діоксидамидоарсенобензолъ, и въ нихъ образуются склады этого вещества. Кровь также не можетъ растворить сколько-нибудь значительное количество его (не болѣе $\frac{1}{1000}\%$). Поэтому въ концѣ концовъ все равно, вводится ли въ тѣло препаратъ растворенный, или выпавшій изъ раствора въ видѣ взвѣси.

В. Spiethoff нѣсколько измѣнилъ технику Michaelis'a съ цѣлью впрыскивать по возможности меньше жидкости. Для этого онъ растворяетъ 0,6 грм. препарата въ толсто-стѣнной пробиркѣ въ нѣсколькихъ куб. с. горячаго физиологическаго раствора поваренной соли, прибавляя послѣдній понемногу. Растворенію помогаютъ помѣшиваніемъ, размельченіемъ въ ступкѣ и дальнѣйшимъ прибавленіемъ горячаго раствора пов. соли, доводя постепенно объемъ жидкости до 8 куб. с. Далѣе онъ прибавляетъ по каплямъ концентрированный растворъ ѣдкаго натра и нейтрализуетъ избытокъ его въ присутствіи фенолфталеина уксусной кислотой по Michaelis'y. Общее количество жидкости, приготовленной для

впрыскиванія, доводится до 9—10 куб. с. Впрыскивается жидкость въ ягодичныя мышцы на одной сторонѣ.

Способъ Wechsellaann-Lange. Эти авторы также пользуются нейтральными взвѣсами. Для приготовления ихъ они поступаютъ слѣдующимъ образомъ. Препаратъ „606“ растирается въ фарфоровой ступкѣ съ 1—2 куб. с. 15⁰/₀-наго раствора ѣдкаго натра, а затѣмъ прибавляютъ къ нему по каплямъ ледяной уксусной кислоты (acid. acetic. glaciale), вслѣдствіе чего выпадаетъ тонкій, желтаго цвѣта осадокъ. Послѣ этого прибавляютъ 1—2 куб. с. дистиллированной воды и снова растираютъ осадокъ. Далѣе прибавленіемъ $\frac{1}{10}$ нормальной щелочи или 1⁰/₀-ной уксусной кислоты устанавливаютъ нейтральную реакцію, пользуясь въ качествѣ индикатора лакмусовой бумажкой. Общее количество инъецируемой взвѣси составляетъ 5—6 куб. с. Однократная доза препарата: для женщинъ — 0,45 грм., для мужчинъ — 0,6 грм. Впрыскиваніе производится подъ кожу въ подлопаточной области послѣ предварительнаго обеззараживанія и смазыванія ея іодной настойкой.

Послѣ впрыскиванія по этому способу иногда наблюдаются небольшія боли, а черезъ 2—3 дня — незначительная припухлость. По наблюденіямъ другихъ авторовъ, примѣнявшихъ этотъ способъ (Scholtz), иногда образуются и очень большіе инфильтраты, при чемъ, какъ показалъ одинъ случай, въ размягченномъ центрѣ инфильтрата можно было найти мышьякъ еще по прошествіи 6 недѣль. Всасываніе изъ мѣста инъекціи вообще идетъ медленнѣе, чѣмъ при способѣ Michaelis'a. Кромѣ того, при немъ страдаетъ нѣсколько точность дозировки, такъ какъ часть препарата пристаеетъ къ стѣнкамъ ступки и къ пестику.

Herxheimer также примѣнялъ нейтральную взвѣсь, готовя еѣ по способу Wechsellaann-Lange съ нѣкоторыми лишь измѣненіями, а именно: 1, 5 грм. препарата онъ растираетъ съ 1 куб. с. 20⁰/₀-наго раствора ѣдкаго натра. Къ образовавшейся желтоватой кашицѣ постепенно, при постоянномъ помѣшиваніи, прибавляется дистиллированная вода до тѣхъ поръ пока не получится тонкая взвѣсь. Послѣ этого опредѣляется реакція по лакмусовой бумажкѣ и, если она щелочная, къ жидкости прибавляется 2⁰/₀-ная уксусная кис-

лота до нейтрализации. Въ заключеніе прибавленіемъ дистиллированной воды взвѣсь еще разбавляется на столько, чтобы на каждое впрыскиваніе приходилось 10 куб. с. жидкости.

Инъекцію Негхheimer производить подъ кожу между лопатками.

Наименьшая доза — 0,5 грм. вещества.

Способъ А. Blaschko. Blaschko рѣшительно высказывается противъ щелочнаго раствора Alt'a и предпочитаетъ нейтральныя взвѣси. Однако способъ Wechselmann-Lange и Michaelis, по его мнѣнію, также непригодны, такъ какъ впрыскивается гипертоническій растворъ уксуснокислаго натра, вызывающій боли.

Въ виду этого Blaschko совѣтуетъ для растворенія препарата брать щелочи не больше, чѣмъ надо для того, чтобы изъ солянокислой соли діоксидамидоарзенобензола выдѣлилось основаніе. Необходимое для этого количество щелочи можно опредѣлить титрованіемъ. На 0,45 грм. препарата приходится 0,33 куб. с. 20%-наго раствора ѣдкаго натра; на 0,5 грм. — 0,36 куб. с. и на 0,6 грм. — 0,45 куб. с. того же раствора.

Смѣсь для впрыскиванія по Blaschko готовится слѣдующимъ образомъ:

0,5 грм. препарата всыпаютъ въ ступку и осторожно прибавляютъ 0,36 куб. с. 20%-наго раствора ѣдкаго натра + 1 куб. с. дистиллированной стерильной воды и растираютъ пестикомъ, причѣмъ должна получиться нейтральная смѣсь. Если бы она оказалась щелочной реакціи, что узнается по лакмусовой бумажкѣ, то прибавляютъ 1—2 капли слабой уксусной или соляной кислоты, а затѣмъ дополняютъ стерилизованной aqua destil. до 8—9 куб.

Такимъ образомъ полученный растворъ по концентраціи солей отвѣчаетъ изотоническому физиологическому раствору поваренной соли. Дѣйствующее вещество взвѣшено въ немъ. Можно прибавлять воды и меньше, чѣмъ показано, доводя всю жидкость до 5 куб. с., такъ какъ и въ этомъ разбавленіи растворъ еще не настолько гипертониченъ, чтобы вызывать боли.

Полученная смѣсь не измѣняется при стояніи въ теченіи нѣсколькихъ часовъ.

Vlaschko впрыскиваетъ препаратъ подъ кожу въ подлопаточную область. Въ рекомендуемой формѣ впрыскиваніе безболѣзненно. Инфильтраты — ничтожные.

Впрыскиваемая за разъ доза = 0,5 грм. Проф. Теурел также пользуется этимъ способомъ.

С. Кислые растворы.

Не смотря на предупрежденіе Alt'a, что кислые растворы препарата „606“ сильно раздражаютъ и болѣзненны, въ послѣднее время стали ихъ все-же примѣнять для внутримышечныхъ впрыскиваній. Приготовленіе кислыхъ растворовъ очень просто.

Способъ К. Таега. Таега примѣняетъ для впрыскиванія препаратъ, какъ онъ доставляется въ трубочкахъ, т. е. въ видѣ хлористаго діоксидамидоарзенобензола безъ всякой обработки, кромѣ растворенія въ водѣ. Онъ совѣтуетъ слѣдующую технику. Трубочка, содержащая препаратъ, надрѣзывается напильникомъ и кончикъ отламывается. При открываніи трубочки надо убѣдиться въ томъ, что препаратъ хорошо сохранился и находился въ безвоздушномъ пространствѣ. При вхожденіи воздуха въ открытую трубку препаратъ, до того рассыпчатый и легко передвигающійся въ ней, склеивается въ комки. Если этого не происходитъ, то, значитъ, воздухъ раньше того проникъ въ трубку. Такой препаратъ не годится для инъекціи. Чтобы приготовить растворъ берутъ пробирку, насаживаютъ ее на стеклянную палочку и прогрѣваютъ надъ несвѣтящемся пламенемъ горѣлки. Послѣ этого въ другую пробирку наливаютъ немного воды и кипятятъ. Порошокъ изъ открытой трубки всыпаютъ въ первую, уже охлажденную пробирку, приливаютъ туда столько глицерина, чтобы на 1 дециграммъ препарата приходилось его 2 капли и растираютъ его при помощи стеклянной палочки въ гомогенную кашицу. Затѣмъ къ ней прибавляютъ столько прокипяченной воды, сколько надо, чтобы при помѣшиваніи палочкой смѣси получился прозрачный растворъ; послѣ этого препаратъ готовъ для впрыскиванія. Растворъ долженъ быть свѣже-приготовленный, прозрачный, цвѣта бѣлаго вина.

Таега вприскиваетъ въ глубину сѣдалищныхъ мышцъ. По его наблюденіямъ кислые растворы препарата „606“ не болѣе другихъ неприятны. Боли появляются не всегда и неодинаковы по интенсивности. Результаты леченія по этому способу не хуже, чѣмъ при другихъ способахъ.

Способъ Duhot мало отличается отъ предъидущаго. Duhot беретъ маленькую стеклянную ступку, всыпаетъ въ нее препаратъ, обливаетъ $\frac{1}{2}$ куб. с. чистаго метиловаго алкоголя и растираетъ смѣсь, прибавляя въ ступку 4—6 куб. с. физиологическаго раствора поваренной соли. Полученный растворъ вприскивается больному въ мѣсто, находящееся на границѣ верхней и средней трети линіи, проведенной отъ *spina ossis ilei anter.* до вершины сѣдалищной складки. Вприскиваніе производится при помощи шприца „Record“ съ платиною иглою длиною въ 2—4 смтм. не очень глубоко, въ мышцы.

Duhot считаетъ свой способъ не болѣзненнѣе другихъ, чему способствуетъ небольшое количество вприскиваемой жидкости и болѣе поверхностная инъекція. Онъ не вызываетъ нагноеній и можетъ быть скоро выполненъ.

Лечебная доза = 1 грм. взрослому въ 70 кило вѣса (0,014 грм. на 1 кило) и болѣе 1,10 грм.

D. Масляныя эмульсіи.

Введеніе препарата „606“ въ видѣ маслянныхъ эмульсій наименѣе болѣзненно. Ихъ предложили Kromayer и Volk.

Способъ Kromayer'a. Авторъ беретъ 3 грм. препарата и растираетъ его въ стерильной ступкѣ съ небольшимъ количествомъ *paraffinum liquidum* до очень тонкой эмульсіи. Послѣ этого всю жидкость онъ выливаетъ въ стерильную стеклянку съ притертой пробкой объемомъ въ 50 куб. с. и въ нее приливаетъ еще жидкаго параффина столько, чтобы общее количество эмульсіи было равно 30 куб. с. 1 куб. с. ея содержитъ при этомъ 0,1 грм. препарата. Передъ употребленіемъ стеклянка встряхивается пока не размѣшается осадокъ. Сохраняется въ темномъ мѣстѣ. Для вприскиванія Kromayer употребляетъ шприцъ Lewin'a съ платино-

иридіевыми иглами, имѣющими широкій каналъ. Впрыскиваніе производится въ мышцы сѣдалища и въ спину.

Способъ этотъ совершенно безболѣзненъ; препаратъ обнаруживаетъ сильное дѣйствіе и мышьякъ появляется въ мочѣ уже черезъ 12 часовъ послѣ впрыскиванія. Кто тауег примѣняетъ его и въ амбулаторной практикѣ.

Впрыскиваемая доза за одинъ разъ — 0,4—0,5 грм. вещества.

Кто тауег находитъ, что можно примѣнять при lues'ѣ съ успѣхомъ и фракціонированное леченіе „606“, впрыскивая заразъ по 0,1—0,2 грм. препарата черезъ день или два.

Volk беретъ для эмульсіи ol. olivarum. Ehrlich со вѣтуетъ ol. Vaseline. sterilisatum, такъ какъ оно, повидимому, скорѣе рассасывается, а Michaelis — кунжутное масло.

2. Способы внутривеннаго введенія въ тѣло препарата „606“.

Для болѣе быстрого дѣйствія препарата на паразитовъ можетъ быть показано введеніе его непосредственно въ кровь. Въ чистомъ видѣ этотъ способъ былъ впервые разработанъ д-ромъ Иверсеномъ, примѣнившимъ его при леченіи возвратнаго тифа. При сифилисѣ, въ виду недостаточно хорошихъ результатовъ, онъ примѣняетъ комбинированное введеніе препарата въ кровь и въ мышцы.

Способъ Иверсена. 0,4—0,5 грм. препарата „606“ всыпаютъ въ градуированный стеклянный цилиндръ съ притертой пробкой, вмѣстимостью въ 50 куб. с. Вмѣстѣ съ тѣмъ туда же опускаютъ нѣкоторое количество фарфоровой дроби для механическаго измельченія комочковъ и приливаютъ 20 куб. с. стерильнаго фізіологическаго раствора поваренной соли. Взбалтываютъ до полного растворенія. Прибавляютъ 3 куб. с. нормальнаго раствора ѣдкаго натра до растворенія образующагося осадка. Снова взбалтываютъ. Получается слегка мутноватая, желтаго цвѣта жидкость. Приготовленный такимъ образомъ растворъ приливаютъ къ 200 куб. с. нагрѣтаго до 39° стерильнаго фізіологическаго раствора поваренной соли, находящагося въ особомъ стерильномъ аппаратѣ для вливанія въ вену.

Этотъ аппаратъ ¹⁾ состоитъ изъ градуированной стеклянки съ резиновой пробкой и зажимомъ; въ пробку вставлены двѣ изогнутыя стеклянныя трубочки: одна короткая, соединена съ резиновымъ двойнымъ баллономъ; другая длинная, доходящая до дна, съ резиновой кишкой, на концѣ которой находится полая игла. Около иглы на концѣ резиновой кишки вставлена стеклянная трубочка для контроля. Между трубочкой и иглой — пэанъ. Наливъ въ стеклянку 200 к. с. физиологическаго раствора, её закрываютъ пробкой, нажимаютъ нѣсколько разъ баллонъ и выпускаютъ могущія быть въ отводящемъ концѣ кишки пузырьки воздуха. Затѣмъ накладываютъ пэанъ около иглы, снова открываютъ бутылку, наливаютъ изъ цилиндра щелочной растворъ „606“ и закрываютъ пробку.

Теперь жидкость готова къ употребленію. При всѣхъ асептическихъ предосторожностяхъ приступаютъ къ проколу локтевой вены, предварительно перетянувъ плечо резиновымъ жгутомъ. Иглу вкалываютъ, конечно, по направленію теченія крови. Снимаютъ пэанъ и жидкость медленно вливается въ вену. Въ зависимости отъ діаметра иглы это вливаніе совершается въ 5—7 минутъ. Когда все количество влито, по стеклянной трубки начинаютъ подыматься со дна пузырьки воздуха; какъ только они появляются въ контрольной стеклянной трубочкѣ около иглы, накладываютъ пэанъ, прижимаютъ пальцамъ приводящую вену и быстро извлекаютъ иглу. Мѣсто прокола можно смазать іодомъ и залѣпить ватой съ коллодіемъ.

Этотъ способъ совершенно безболѣзненъ. Реакція отъ вливанія теперешнихъ препаратовъ ничтожная. Приблизительно въ 30% бываетъ легкая рвота черезъ 1—2 часа послѣ вливанія и подъемъ температуры до 38°, рѣдко выше.

Способъ Schreiber'a. Въ градуированный цилиндръ объемомъ въ 250 куб. с., съ притертой пробкой и узкимъ горлышкомъ, вливаютъ 10—20 куб. с. стерильной воды. Послѣ этого всыпаютъ препаратъ въ коли-

1) Полный наборъ можно получить у Шаплыгина СПб. Литейный просп. д. 55.

чествѣ 0,3 грм. для женщинъ и 0,4 для мужчинъ и хорошо взбалтываютъ, пока онъ не растворится совершенно. Затѣмъ туда же приливаютъ стерильной воды или стерильнаго физиол. раствора поваренной соли до 100 куб. с., прибавляютъ нормальнаго раствора ѣдкаго натра на каждые 0,1 грм. препарата около 0,7 куб. с. и сильно взбалтываютъ. Если послѣ этого растворъ еще не будетъ прозраченъ, то осторожно приливаютъ еще нѣкоторое количество той же щелочи, пока не получится совершенно прозрачный растворъ. Затѣмъ уже дополняютъ его водою до 200 куб. с. (можно также все количество жидкости довести до 150 или до 250 куб. с.).

Для растворенія препарата и разведенія раствора лучше всего употреблять согрѣтую воду.

Приготовленный растворъ выливаютъ въ стерильный химическій стаканчикъ и изъ него впрыскиваютъ жидкость въ вену при помощи шприца L u e r'a и особой, конструированной Schreiber'омъ канюли. Послѣдняя имѣетъ кранъ съ тремя ходами и отростокъ для соединенія съ гуттаперчевой трубкой, другой конецъ которой погружается въ стаканчикъ съ приготовленнымъ растворомъ. Игла изогнута въ видѣ штыка и снабжена щитомъ для удержанія ея¹⁾.

Передъ впрыскиваніемъ шприцъ наполняется физиологическимъ растворомъ поваренной соли, и игла втыкается въ вену при открытомъ кранѣ. Какъ только послѣ прокола вены въ шприцѣ показалась кровь, физиологическій растворъ впрыскивается въ вену. Если игла не находится въ венѣ, то при этомъ образуется опухоль. Въ такомъ случаѣ необходимо иглу вновь ввести въ вену. Послѣ того какъ въ кровь введенъ взятый растворъ поваренной соли, въ шприцъ набирается черезъ боковой отростокъ канюли растворъ препарата „606“ и впрыскивается въ вену. По окончаніи этого впрыскиванія въ шприцъ снова набирается небольшое количество физиологич. раствора и впрыскивается вслѣдъ за препаратомъ съ тою цѣлью, чтобы промыть нижнюю часть вены.

Schreiber вливаетъ свой растворъ въ вену внѣ

1) Изготавливается во Франкфуртѣ на М. у В. В. Cassel'я.

локтевого сгиба, чтобы инфильтрація, если она образуется, не мѣшала движенію руки.

Послѣ внутривеннаго впрыскиванія препарата „606“ Schreiber наблюдалъ ту же общую реакцію, какую описываетъ и Иверсенъ.

Повторныя впрыскиванія, которыя онъ производилъ черезъ 3—4 недѣли, давали значительно болѣе слабую реакцію.

3. Комбинированный способъ внутривеннаго и внутримышечнаго введенія препарата „606“.

Иверсенъ дополняетъ внутривенное вливаніе раствора „606“ внутримышечнымъ впрыскиваніемъ препарата. Послѣднее слѣдуетъ за первымъ черезъ 48 часовъ и у здоровыхъ и сильныхъ субъектовъ производится по Alt'у, а у нервныхъ, раздражительныхъ и слабо упитанныхъ по Blaschko или по Klotzauer'у. Общее количество вводимаго тѣмъ и другимъ способомъ препарата равно: внутривенно 0,4—0,5 грм. + внутримышечно 0,4—0,7 грм. его.

Комбинированный способъ леченія „606“ имѣетъ то преимущество, что почти одновременно больному вводится большое количество вещества, которое ввести другимъ способомъ б. или м. затруднительно. Благодаря этому легче можетъ быть достигнуть принципъ thegaria sterilisans magna, ибо получается быстрый сильный эффектъ и еще значительный запасъ вещества въ мышцахъ для постепеннаго и продолжительнаго дѣйствія.

Примѣненіе этого способа, по мнѣнію самаго автора, требуетъ однако большой осторожности въ нѣкоторыхъ случаяхъ, а въ другихъ и вовсе противопоказано. Иверсенъ считаетъ противопоказаніемъ для него тяжелый туберкулезъ легкихъ, некомпенсированные пороки сердца, когда процессъ достигъ извѣстнаго предѣла и состояніе больного само по себѣ не внушаетъ особаго довѣрія. При сравнительно незначительныхъ и компенсированныхъ пораженіяхъ легкихъ и сердца, а также при незначительномъ склерозѣ мозговыхъ и сердечныхъ сосудовъ, къ нему, однако, прибѣгать дозвоительно, уменьшивъ только дозу для внутривеннаго впрыскиванія до 0,3—0,4 грм. и увеличивъ взамѣнъ этого нѣсколько дозу для внутримышечнаго.

4. Оцѣнка и показанія для внутривенныхъ и внутримышечныхъ *resp.* подкожныхъ способовъ употребленія препарата „606“.

Большинство авторовъ прибѣгаетъ къ внутримышечнымъ и подкожнымъ впрыскиваніямъ, основываясь главнымъ образомъ на томъ, что при этихъ способахъ препаратъ не такъ скоро исчезаетъ изъ организма, какъ при внутривенныхъ вливаніяхъ. Исслѣдованія, дѣйствительно, показываютъ, что при подкожныхъ и внутримышечныхъ впрыскиваніяхъ мышьякъ выдѣляется съ мочою въ общемъ въ теченіи 12—14 дней, а въ отдѣльныхъ случаяхъ и дольше (въ случаѣ Sellei — въ теченіи 5 недѣль). Greven нашелъ, что при введеніи препарата подъ кожу выдѣленіе мышьяка заканчивается въ 14 дней, а при впрыскиваніяхъ въ мышцу — въ теченіи 17—18 дней, если не было одновременно примѣнено леченіе ртутью, такъ какъ при этомъ послѣднемъ выдѣленіе мышьяка задерживается до 22—25 дней¹⁾.

При внутривенномъ же вливаніи выдѣленіе мышьяка изъ тѣла заканчивается въ 2—3 дня. Разница — очень большая. Въ виду этого при такой хронической болѣзни, какъ сифились, дающей частые рецидивы, выгоднѣе примѣнять тѣ способы, при коихъ мышьякъ дольше остается въ тѣлѣ (Blaschko, Treupel). Это важно еще и въ томъ отношеніи, что сифилитическія образованія, содержащія мало сосудовъ (напр. гуммы), при быстромъ выдѣленіи мышьяка изъ тѣла могутъ остаться внѣ вліянія препарата (Kromayer).

Напротивъ, въ тѣхъ случаяхъ, когда паразитъ находится въ крови, какъ, напр., при возвратномъ тифѣ, болѣе показаны внутривенные впрыскиванія, которыми *therapia magna sterilisans* и достигается (Treupel).

Они показаны также и при *lues'ѣ*, когда сифилитическія новообразованія угрожаютъ жизни больного и когда, слѣдо-

1) Прекращеніе выдѣленія мышьяка съ мочою (и каломъ) нельзя считать однако указаніемъ на полное удаленіе его изъ тѣла. Вслѣдствіе различныхъ условій всасыванія мышьякъ можетъ долго оставаться въ тѣлѣ. Въ мочѣ и калѣ удастся опредѣлить только $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$ того мышьяка, которое вводится въ видѣ препарата „606“ (Ullmann).

вательно, надо дѣйствовать быстро. Въ этихъ случаяхъ еще болѣе умѣстенъ комбинированный способъ.

Сторонники внутривенныхъ впрыскиваній имѣютъ передъ собою опредѣленную цѣль — полное обеззараживаніе организма сразу, быстрымъ введеніемъ въ него наивозможно большаго количества препарата. Если эта цѣль дѣйствительно можетъ быть достигнута при сифилисѣ (на что пока твердыхъ указаній не имѣется), то внутривенныя впрыскиванія препарата „606“ несомнѣнно будутъ имѣть твердую базу.

Комбинированный способъ Иверсена (къ нему въ послѣднее время присоединяется и Schreiber) удовлетворяетъ во всякомъ случаѣ и тѣмъ, кто рассчитываетъ на *therapia magna steril.* и тѣмъ, кто считаетъ возможнымъ излечить сифилисъ продолжительнымъ дѣйствіемъ препаратъ „606“ на спирохеты. Его одобряетъ также и Ehrlich.

Соображеніе въ пользу того или другого способа примѣненія препарата „606“ основаны на чисто спириллоцидномъ дѣйствіи его. Намъ не представляется лечебное дѣйствіе этого препарата такимъ простымъ. Какъ выше было сказано, при леченіи не только сифиломъ, но и другихъ болѣзненныхъ новообразованій, въ дѣйствіи „606“ рѣзко выдѣляется его способность оживлять тканевыя клѣтки и способствовать ихъ размноженію. Не увеличивается ли вмѣстѣ съ тѣмъ и спириллолитическая способность клѣтокъ, какъ бы она ни проявлялась — въ формѣ ли фагоцитоза, или въ видѣ увеличенной секреціи клѣтками спириллоцидныхъ веществъ въ тканевой сокъ? Если бы такое предположеніе подтвердилось, то это имѣло бы существенное значеніе для терапевтической тактики при употребленіи препарата „606“. Въ такомъ случаѣ выгоднѣе, можетъ быть, было бы, не добиваясь *therapia ster. magna*, примѣнять леченіе дробными меньшими дозами „606“.

Противъ внутривеннаго примѣненія „606“ нѣкоторые авторы выставляютъ еще слѣдующіе доводы: говорятъ, что препаратъ въ нейтральныхъ жидкостяхъ нерастворимъ и въ крови по этому долженъ выпадать изъ раствора (Michaelis); что въ случаѣ идіосинкразіи быстрое введеніе препарата въ организмъ можетъ повести къ смерти отъ отравленія (Fraenkel и Grouven).

Вообще слѣдуетъ признать, что въ настоящее время взгляды на способы введенія препарата „606“ въ организмъ

не достаточно установились; окончательное разрѣшеніе связанныхъ съ ними вопросовъ надо ожидать отъ будущихъ клиническихъ наблюдений и отъ экспериментальнаго изученія дѣйствія препарата, которое пока было въ полномъ пренебреженіи.

5. Повторныя впрыскиванія.

Въ виду наступленія рецидивовъ и появленія вторичныхъ явленій при раннемъ леченіи сифилиса препаратомъ „606„ (при первичной язвѣ) необходимость повторныхъ впрыскиваній совершенно опредѣлилась. Не смотря на соображенія теоретическаго свойства объ арзеноупорности спирохетъ, повторныя впрыскиванія оказались столь же дѣйствительными, какъ и первое. Вопросъ, какъ скоро второе впрыскиваніе можетъ слѣдовать за первымъ, рѣшается главнымъ образомъ на основаніи данныхъ о продолжительности выдѣленія мышьяка изъ тѣла. По Wechselmann'у второе впрыскиваніе можно дѣлать уже черезъ 8 дней вслѣдъ за первымъ, такъ какъ послѣ этого срока въ тѣлѣ остается уже мало мышьяка; однако цѣлесообразнѣе ихъ производить черезъ 3—4 недѣли послѣ первой инъекціи, потому что къ этому времени остающіеся въ тѣлѣ очаги спирохетъ будутъ лучше подготовлены къ проникновенію вторично вводимаго препарата. Кромѣ того при этомъ будетъ меньше поводовъ опасаться кумуляціи мышьяка. Fgaenkel и Grouven вторично впрыскиваютъ черезъ 14 дней, при чемъ они вводятъ взрослому въ общей суммѣ 1—2 грм. вещества при однократномъ впрыскиваніи, до 1, 8 грм. — при двукратномъ и до 2,4 — при троекратномъ.

Neisser, какъ и многіе другіе, считаютъ совершенно невозможнымъ положиться на однократное впрыскиваніе „606“. Онъ считаетъ установленнымъ, что за 4 недѣли леченія можно ввести больному всего до 2,4 грм., но при этомъ, конечно, должно имѣть въ виду недостаточно скорое выдѣленіе мышьяка изъ тѣла и кумуляцію въ его дѣйствіи.

6. Лечебныя дозы.

Лечебныя дозы препарата „606“ были уже указаны при обзорѣнннхъ способовъ введенія этого препарата въ организмъ. Примѣняемая вначалѣ доза въ 0,3 грм. взрослому считается слишкомъ малою, такъ какъ при ней чаще всего наблюда-

лись рецидивы. Въ настоящее время вводятъ въ мышцы и подъ кожу за разъ 0,5—0,6 грм. вещества. При такихъ дозахъ наблюдается отличный терапевтической эффектъ и вмѣстѣ съ тѣмъ не замѣчалось никакихъ явленій отравленія (гдѣ нѣтъ идиосинкразіи). Въ послѣднее время, однако, замѣчается стремленіе переходить къ болѣе высокимъ дозамъ, и нѣкоторые авторы (Treupel, Fraenkel, Graeven и др.) находятъ возможнымъ вводить подъ кожу и въ мышцы взрослому до 1 и до 1,2 грм. вещества заразъ, распредѣляя его въ два (въ обѣ ягодицы) или даже въ три мѣста для ускоренія всасыванія и во избѣжаніе инфильтратовъ. Проф. Zieler, примѣняя до 0,9 грм. вещества за разъ, не находитъ, однако, преимущества этихъ увеличенныхъ дозъ передъ обычными въ 0,4—0,6 грм.

Черезъ вену вводится 0,3—0,4—0,5 грм. препарата за разъ. Neisser, охотно практикующій внутривенный способъ, предостерегаетъ отъ употребленія дозъ выше 0,5 грм.

У маленькимъ дѣтей внутривенное впрыскиваніе совершенно не рекомендуется. Имъ вводится препаратъ въ мышцы въ количествѣ 0,015—0,02 грм. за разъ. Duhot совѣтуетъ достаточно крѣпкихъ дѣтей лечить дозами въ 0,008—0,01 на 1 килограмм. вѣса. Проф. Herxheimer примѣнялъ у грудныхъ и маленькихъ дѣтей 0,02—0,05 грм. препарата, Sieskind даетъ груднымъ дѣтямъ 0,015—0,03 грм. за разъ.

Ehrlich полагаетъ, что сифилитическимъ дѣтямъ, у которыхъ явленія болѣзни исчезаютъ вслѣдствіи кормленія молокомъ ихъ матерей, леченныхъ „606“, было бы необходимо, послѣ того какъ тяжелыя пораженія у нихъ начинаютъ проходить, впрыскивать сравнительно большія дозы препарата, а именно: 0,01—0,015 грм. на кило вѣса. Этимъ ударомъ можно надѣяться, по его мнѣнію, уничтожить остатки спирохетъ.

Наиболѣе выгодная для терапевтическаго эффекта дозировка препарата „606“ не можетъ считаться установленной. Для этого потребуются дальнѣйшій клинической опытъ, недостающія пока эксперименты на животныхъ и изученіе характера біологическихъ процессовъ въ организмѣ подъ вліяніемъ препарата „606“. Единственное указаніе Zeiler'a, что большіе дозы дѣйствуютъ не лучше среднихъ, а также предложеніе Kromayer'a лечить сифились фракціониро-

ванными методомъ и небольшими дозами имѣютъ очень серьезное, по моему мнѣнію, значеніе. Не слѣдуетъ забывать, что діоксидіамидоарзенобензолъ обладаетъ и органотропными свойствами и, повреждая тканевыя клѣтки, можетъ лишать ихъ способности успѣшно бороться съ инфекціей.

Заключеніе.

Первые опыты примѣненія новаго препарата Ehrlich'a къ леченію инфекціонныхъ болѣзней показали уже, что терапія обогатилась въ высшей степени сильнымъ антисептическимъ средствомъ, дѣйствіе котораго развертывается въ живомъ организмѣ. Въ борьбѣ съ инфекціей наиболѣе сильно вооружены живые клѣтки организма и нѣтъ ни одного средства, которое обладало бы паразитотропнымъ дѣйствіемъ въ одинаковой съ ними мѣрѣ. Но, къ сожалѣнію, имѣются инфекціи, противъ которыхъ защитительная сила организма оказывается не всегда достаточною. Къ такимъ инфекціямъ принадлежитъ и сифилисъ. Здѣсь въ особенности необходимо внѣшнее воздѣйствіе для уничтоженія заразы, и до сихъ поръ терапія считала однимъ изъ наиболѣе могущественныхъ средствъ ртуть, дѣйствующую при сифилисѣ специфически, почти навѣрное. Въ ея безконечно большемъ арсеналѣ мало было средствъ, вѣрнымъ дѣйствіемъ которыхъ она могла бы гордиться. Для инфекціонныхъ болѣзней такими были ртуть и хининъ. Ehrlich прибавилъ къ нимъ еще одно средство, но такое, кототому, видимо, суждено занять первое мѣсто. Оно тѣмъ болѣе цѣнно, что даетъ надежду на успѣшную борьбу съ злѣйшимъ бѣдствіемъ чловѣчества. Ehrlich говоритъ по этому поводу: „теперь сифилисъ потерялъ то исключительное во всѣхъ отношеніяхъ положеніе, которое онъ занималъ до сихъ поръ, и вступаетъ въ рядъ тѣхъ инфекціонныхъ болѣзней, для которыхъ мы въ настоящее время имѣемъ точный діагнозъ во всѣхъ его стадіяхъ (опредѣленіе спирохетъ и сывороточная діагностика) и въ особенности путь точной экспериментальной терапіи“.

Новая терапія сифилиса имѣетъ важное значеніе, однако, не только потому, что она устраняетъ болѣзнь со всѣми ея

тяжелыми послѣдствіями, но и, главнымъ образомъ, въ эпидемиологическомъ отношеніи, какъ средство къ оздоровленію человѣчества, какъ средство для общественной профилактики сифилиса. „Потому что, говоритъ Ehrlich, не только нужно надѣяться, но и можно быть увѣреннымъ, что всякое средство, которое даетъ возможность убить спирохеты, не будучи индивидуально профилактическимъ, представляетъ собою могущественное профилактическое средство для общества, такъ какъ оно, сокращая заразительный стадій больного, уменьшаетъ возможность и частоту переноса инфекции на здоровыхъ въ мѣрѣ, неподдающейся въ настоящее время вычисленію. Поэтому всякое улучшение индивидуальной терапіи какъ для сифилиса, такъ и для другихъ инфекціонныхъ болѣзней, имѣетъ огромнѣйшее значеніе для общества“.

Neisser видитъ въ новомъ средствѣ Ehrlich'a могущественное оружіе для сокращенія періода заразительности сифилиса. Одно это обстоятельство поведетъ къ устраненію безконечно большого числа очаговъ инфекции и слѣдовательно къ уменьшенію сифилиса. Благодаря укороченію періода леченія и дѣйствительности этого средства, удастся наконецъ, по мнѣнію Neisser'a, оздоровить проституцію — этотъ главный источникъ сифилитической инфекции.

Какъ ни дороги индивидуальные интересы больныхъ, но безконечно важнѣе интересы общества; и по настоящему уже опыту можно сказать съ увѣренностью, что съ открытіемъ новаго средства противъ сифилиса открывается путь къ радикальному улучшенію народнаго здоровья. Въ особенности это важно для насъ, русскихъ, такъ какъ „худая болѣзнь“ распространяется у насъ въ огромныхъ размѣрахъ, поражая жителей отдѣльныхъ деревень въ 80% (Грюнфельдъ).

Энтузіазмъ, съ которымъ встрѣчено открытіе Ehrlich'a понятенъ. Но было бы большой ошибкой думать, что истекшаго, очень кратковременнаго періода наблюденій надъ новымъ препаратомъ достаточно для полнаго и всесторонняго изученія дѣйствія его на организмъ и инфекцію. Пройдетъ еще не мало времени, прежде чѣмъ мы поймемъ его дѣйствіе на зараженный организмъ, и научимся рационально примѣнять его въ терапіи инфекціонныхъ болѣзней. Ртуть и іодъ — давнишнія и испытанныя specificum при сифилисѣ; и все-таки дѣйствія этихъ препаратовъ на организмъ нельзя

считать вполне выясненнымъ. И въ настоящее время встрѣчаются заявленія, что т. н. парасифилитическія заболѣванія обязаны не возбудителю сифилиса, а нейротропическому дѣйствию этихъ препаратовъ. Что скажетъ будущее относительно такого же дѣйствія новаго препарата — предсказать сейчасъ нѣтъ никакой возможности.

Добавленіе при корректурѣ.

Въ то время какъ въ тѣлѣ больного, леченнаго „606“, спирохеты сифилиса быстро, на третій—пятый день, исчезаютъ, внѣ организма, при опытахъ дѣйствія препаратомъ на тѣ же спирохеты на предметномъ стеклѣ, — онѣ не измѣняютъ своихъ формъ и не прекращаютъ движенія въ теченіе нѣсколькихъ часовъ. Поэтому *Plaut*, наблюдавшій это явленіе, уничтоженіе спирохетъ въ тѣлѣ склоненъ объяснить дѣйствіемъ „606“ прекращеніемъ акта размноженія ихъ и, главнымъ образомъ, пробужденіемъ лечебныхъ силъ организма вслѣдствіе массоваго распада спирохетъ. По его мнѣнію, тутъ происходитъ нѣчто въ родѣ аутоиммунизациі.

Rumpele нашелъ, что препаратъ „606“ при *augina Plaut-Vincent'a* способствовалъ исчезновенію спириллъ и бациллъ.

Orrenheim, примѣняя средство *Ehrlich-Nata* при сифилитическихъ нервныхъ заболѣваніяхъ, не особенно доволенъ дѣйствіемъ его. При *lues cerebri, spinalis* и *cerebrospinalis* оно даетъ не лучшіе результаты, чѣмъ іодъ и ртуть. При *endoarteritis* въ поздней стадіи оно не оказывало никакого особеннаго вліянія. При *tabes* улучшеніе наступало въ небольшомъ числѣ случаевъ. Лучшій эффектъ наблюдался при гуммозныхъ формахъ.

Finger подтверждаетъ безрезультатность дѣйствія „606“ при страданіяхъ глазъ на сифилитической почвѣ. При *keratitis, chorioiditis* и *neuroiritis luetica* улучшенія не замѣчалось.

Тотъ же авторъ отмѣчаетъ въ 4-хъ случаяхъ появленіе черезъ 2—3 мѣсяца послѣ инъекціи атрофіи зрительнаго нерва и параличей *abducens* и *oculomotorius*, оставшіеся стаціонарными. Въ 3-хъ случаяхъ имъ наблюдалось повре-

ждение слухового аппарата, сопровождавшееся частичною потерю слуха, головокружениемъ, головными болями и *pustagmus*. И эти измѣненія остались стаціонарными. На этомъ основаніи *Finger* считаетъ безвредность препарата 606 недоказанной и предостерегаетъ отъ нейротропическаго дѣйствія его.

Kothauer дополняетъ свои сообщенія о леченіи малыми и повторными дозами. На 400 случаяхъ онъ убѣдился, что *therapia chronica* или фракціонированное леченіе значительно лучше дѣйствуетъ при сифилисѣ, чѣмъ однократныя большія дозы. Поэтому онъ рекомендуетъ впрыскивать по 0,2 грм. вещества въ каждый второй день и общую сумму впрыснутой дозы доводить до 1,2 грм. Такимъ образомъ леченіе сифилиса препаратомъ „606“ у него продолжается 12 дней. Въ амбулаторной практикѣ онъ примѣняетъ его ежедневно или черезъ день по 0,1 грм., впрыскивая въ суммѣ 09, грм. вещества.

При такомъ леченіи ни разу не наблюдалось суммированное дѣйствіе мышьяка.

Литература.

1. Alt, K. Prof. Zur Technik der Behandlung mit dem Ehrlich-Hataschen Syphilismittel. Münch. med. Wchschr. 1910. № 34.
2. Blaschko. Kritische Bemerkungen zur Ehrlich-Hata-Behandlung. Berl. kl. Wchschr. 1910. № 35.
3. Dobrowits, M. Ueber die Heilwirkung von Ehrlichs „606“ durch die Mutter auf den Säugling. Wien. med. Wchschr. 1910. № 38.
4. — Erfahrungen über „606“ in 100 Fällen. Wien. med. Wchschr. 1910. № 40.
5. Duhot, K. Unerwartete Resultate bei einem hereditär-syphilitischen Säugling nach Behandlung der Mutter mit „606“. Münch. med. Wchschr. 1910. № 35.
6. — Technik und Dosen der löslichen Einspritzungen des „606“ von Ehrlich. Тамъ-же. 1910. № 42.
7. Ehlers. Ein Todesfall nach Ehrlich-Hata „606“. Münch. med. Wchschr. 1910. № 42.
8. Ehrlich, P. Prof. Beiträge zur experimentellen Pathologie und Chemotherapie. 1909.
9. — Bietet die intrawenöse Injection von „606“ besondere Gefahren? Münch. med. Wchschr. 1910. № 35.
10. — und Hata. Die experimentelle Chemotherapie der spirillosen. 1910.
11. Ehrmann, Prof. Einige Bemerkungen über die Wirkung des neuen Ehrlich'schen Präparates „606“. Wien. med. Wchschr. 1910. № 38.
12. Escherich, Prof. Zur Diskussion über die Erfolge der Ehrlich-Hata-Behandlung in Wien. Wien. med. Wchschr. 1910. № 46.
13. Favento. Ueber 156 mit Ehrlich-Hata 606 behandelten Fälle. Münch. med. Wchschr. 1910. № 40.
14. Finger, Prof. Ueber die Behandlung der Syphilis nach Ehrlich-Hata. Wiener med. Wchschr. 1910. № 48.
15. Fischer u. Hoppe. Das Verhalten des Ehrlich-Hataschen Präparates in menschlichen Körper. Münch. med. W. 1910. № 29.
16. Forbat. „E.-H. 606“ bei Lues maligna. Wien. med. W. 1910. № 40.
17. Fraenhel, C. Prof. u. Grouven, C. Prof. Erfahrungen mit dem Ehrlichschen Mittel 606. Münch. med. W. 1910. № 34.

18. Frenkel-Heiden. Die Anwendung des Ehrlich-Hata'schen Mittels bei Nervenkrankheiten. Berl. klin. Wchschr. 1910. № 45.
19. Галлеръ, П. „606“ при оспѣ. Новое въ медицинѣ 1910. № 20.
20. Гаусманнъ, Э. О техникѣ внутривенныхъ вливаний и о значеніи ихъ при леченіи препаратомъ Ehrlich'a „606“. Практич. Врачъ. 1910. № 47.
21. Gennerich. Erfahrungen über Applikationsart und Dosierung bei Ehrlich-Behandlung. Berl. kl. Wchschr. 1910. № 46.
22. — Ueber Syphilisbehandlung mit Ehrlich 606. Berl. kl. Wchschr. 1910. № 38.
23. Glück, A. Kurzer Bericht über 109 mit „606“ behandelte Luesfälle. Münch. med. Wchschr. 1910. № 31.
24. Greven, K. Beginn und Dauer der Arsenausscheidung im Urin nach Anwendung des Ehrlich-Hataschen Präparates Dioxydiamidoarsenobenzol. Münch. med. Wchschr. 1910. № 40.
25. Grósz, E. Prof. Arsenbenzol (Ehrlich 606) gegen syphilitische Augenleiden. Deutsch. med. Wchschr. 1910. № 37.
26. Hecker. Zur Bewertung der Wirksamkeit von Ehrlich-Hata 606. Deutsche m. Wchschr. 1910. № 46.
27. Herzheimer, K. Prof. Arsenobenzol und Syphilis. Deutsch. med. Wchschr. 1910. № 33.
28. Herzheimer, G. Prof. u. Reinke, F. Prof. Ueber den Einfluss des Ehrlich-Hataschen Mittels auf die Spirochäten bei kongenitaler Syphilis. Deutsch. med. Wchschr. 1910. № 39.
29. Hügel, G. u. Ruete, A. Unsere bisherigen Erfahrungen mit dem Ehrlich-Hataschen Arsenpräparat „606“. Münch. med. Wchschr. 1910. № 39.
30. Иверсенъ, Ю. Главные способы примѣненія „606“. Новое въ медицинѣ. 1910. № 20.
31. — Хемотерапія и ея примѣненіе при возвратномъ тифѣ. Тамъ-же № 7—8.
32. — Хемотерапевтическое дѣйствіе 606-го препарата Hata-Ehrlich'a при возвратномъ тифѣ, сифилисѣ и болотной лихорадкѣ. Рус. Врачъ. 1910. № 46.
33. — Ueber die Behandlung der Syphilis mit dem Präparate „606“ Ehrlichs. Münch. med. Wchschr. 1910. № 33.
34. Ivanyi, M. Meine Erfahrungen mit „Ehrlich 606“. Wien. med. Wchschr. 1910. № 36.
35. Iodasson. Unsere Erfahrungen mit Salvarsan. Deutsche med. Wchschr. 1910. № 50.
36. Isaac. Ergebnisse mit dem Ehrlich'schen Präparat 606 Dioxydiamidoarsenobenzol. Berl. kl. Wchschr. 1910. № 33.
37. Якимовъ, В. Къ вопросу о разложеніи арзенобензола („606“). Рус. Врачъ. 1910. № 44.
38. Kobler, G. Über das Ehrlich-Hata'sche Mittel „606“ bei der Behandlung der Syphilis. Wien. med. Wchschr. 1910. № 46.
39. Kromayer, Prof. Eine bequeme, schmerzlose Methode der Ehrlich-Hata-Injection. Berl. klin. Wchschr. 1910. № 37.

40. Kromayer, Prof. Ehrlich-Hata „606“ in der Ambulanten Praxis. Тамъ же. № 39.
41. — Theoretische u. praktische Erwägungen über Ehrlich-Hata „606“. Тамъ же. № 34.
42. — Die chronische Syphilisbehandlung mit „606“ nach Erfahrungen an 400 Fällen. Deutsche med. Wchschr. 1910. № 49.
43. Lange, C. Zur Kenntnis der Wassermann'schen Reaction insbesondere bei mit Ehrlich's „606“ behandelten Luesfällen. Berl. kl. Wschr. 1910. № 36.
44. Loeb. Erfahrungen mit Ehrlich's dioxydiamidoarsenobenzol (606). Münch. med. Wchschr. 1910. № 30.
45. Michaelis, L. Prof. Über die Anwendung des Ehrlich-Hata'schen Syphilismittels in neutraler Suspension. Berl. kl. Wchschr. 1910. № 30.
46. — Die Subkutane Anwendung des Ehrlich-Hata'schen Syphilispräparates. Тамъ же. № 33.
47. — 110 Fälle von Syphilis behandelt nach Ehrlich-Hata. Тамъ же. 1910. № 37.
48. — Die Ehrlich-Hata Behandlung in der inneren Medizin. Deutsche med. Wchschr. 1910. № 49.
49. Mondschein. Meine Erfahrungen mit „Ehrlich 606“. Wien. med. Wchschr. 1910. № 36.
50. Munk, E. Über den Einfluss der Luestherapie mit dem Ehrlich-Hata'schen Mittel 606 auf die Wassermann'sche Reaction. Deutsch. med. Wchschr. 1910. № 43.
51. Neisser, A. u. Kuznitzky, E. Über die Bedeutung des Ehrlich'schen Arsenobenzols für die Syphilisbehandlung. Тамъ же. 1910. № 32.
52. Nocht Prof. u. Werner. Beobachtungen über relative Chininresistenz bei Malaria aus Brasilien. Deutsche med. Wchschr. 1910. № 34.
53. Oppenheim, H. Meine Erfahrungen mit Ehrlich-Hata-Behandlung bei Syphilogenen Nervenkrankheiten. Deutsche med. Wchs. 1910. № 49.
54. Plaut, H. Technische und biologische Erfahrungen mit 606. Тамъ же. 1910. № 48.
55. Rosenthal. Über 606. Berl. kl. Wchschr. 1910. № 47.
56. Ritter, H. Unsere Erfahrungen mit dem Ehrlich'schen Mittel „606“. Münch. med. Wchschr. 1910. № 43.
57. Rumpel, Th. Unsere bisherigen Erfahrungen mit dem Ehrlich'schen Präparat 606. Deutsche med. Wchschr. 1910. № 49.
58. Schanz. Das Ehrlich'sche Präparat 606 bei Augenkrankheiten. Münch. med. Wchschr. 1910. № 45.
59. Schlesinger, H. Prof. Erfahrungen über das Ehrlich-Hata'sche Präparat in internen und neurologischen Fällen. Wien. med. Wchs. 1910. № 46.
60. Scholtz, Prof., Salzberg u. Beck. Über die Behandlung der Syphilis mit Arsenobenzol, besonders die Dauerwirkung des Präparats und die Methoden seiner Wirkung. Deutsche med. Wchschr. 1910. № 50.
61. Schreiber, E. Über die intravenöse Einspritzung des Ehrlich'schen Mittels „606“. Münch. med. Wchschr. 1910. № 39.
62. — und Hoppe S. Die intravenöse Einspritzung des neuen Ehrlich-Hata-Präparats gegen Syphilis. Berl. kl. Wchschr. 1910. № 31.

63. Schwabe, K. Über die Wirkung des Ehrlich'schen Arsenobenzols auf Psoriasis und Lichen ruber planus. Münch. med. Wchschr. 1910. № 36.
64. Schwabe, I. Prof. Die Behandlung der Syphilis mit dem Ehrlich'schen Präparat 606. Verhandlungen auf der 82 Versammlung Deutscher Naturforscher und Ärzte in Königsberg am 20 September 1910.
65. Sellei, S. Die Klinische Wirkung des Ehrlich'schen dioxydiamidoarsenobenzols (606). Münch. med. Wchschr. 1910. № 39.
66. Sieskind, K. Zusammenfassender Bericht über 375 mit dem Ehrlich-Hata'schen Präparat behandelte Fälle. Тамъ же. 1910. № 39.
67. Spatz, A. Vorläufige Mitteilungen über die mit der „Therapia sterilisans magna“ (Ehrlich-Hata-Präparat) behandelten syphilitischen Fälle. Wiener med. Wchschr. 1910. № 27.
68. — Zweite Mitteilung über die mit der „Therapia sterilisans magna“ (Ehrlich-Hata-Präparat) behandelten syphilitischen Fälle. Тамъ же. 1910. № 32.
69. Spiethoff, B. Arsenobenzol bei Syphilis. Münch. med. Wchschr. 1910. № 35.
70. Stern, C. Meine Erfahrungen mit Ehrlich-Hata 606. Deutsche med. Wchschr. 1910. № 49.
71. Taeger, K. Erfolgreiche Behandlung eines syphilitischen Säuglings durch Behandlung seiner stillenden Mutter mit „606“. Münch. med. Wchschr. 1910. № 33.
72. — Erfahrungen und Beobachtungen bei der Behandlung der Syphilis mit Ehrlich-Hatas-Präparat „606“. Münch. med. Wchschr. 1910. № 42.
73. Treupel, G. Prof. Erfahrungen und Erwägungen mit dem neuen Ehrlich-Hataschen Mittel bei syphilitischen und metasymphilitischen Erkrankungen. Deutsche med. Wchschr. 1910. № 30.
74. — Weitere Erfahrungen bei syphilitischen, para- und metasymphilitischen Erkrankungen mit Ehrlich-Hata-Injektionen. Тамъ-же. 1910. № 29.
75. Тушинскій, М. О дѣйстви „606“ при болотной лихорадкѣ. Русскій Врачъ. 1910. № 46.
76. Uhlenhuth u. Mulzer. Zur experimentellen Kaninchen und Affensyphilis. Berl. kl. Wchschr. 1910. № 25.
77. — Die experimentellen Grundlagen chemotherapeutischer Versuche mit neueren Arsenpräparaten bei Spirochätenkrankheiten mit besonderer Berücksichtigung der Behandlung der Syphilis. Deutsch. med. Wchschr. 1910. № 27.
78. Ullmann, K. Zur Ehrlich-Hata'schen Therapie mit Arsenobenzol „606“. Wien. med. Wchschr. 1910. № 49.
79. Uthoff. Bericht über die Sitzung der Schlesischen Gesellschaft für Vaterländische Kultur zu Breslau. Berl. kl. Wchschr. 1910. № 35.
80. Volk, K. Ueber eine vereinfachte Injectionsmethode des Ehrlich'schen Präparats. Wien. med. Wchschr. 1910. № 35.
81. Wechselmann, W. Ueber die Behandlung der Syphilis mit Dioxydiamidoarsenobenzols. Berl. kl. Wchschr. 1910. № 27.
82. — Ueber Reinjection von Dioxydiamidoarsenobenzol. Deutsche med. Wchschr. 1910. № 37.

83. Wechs elmann, W. Ueber örtliche und allgemeine Ueberempfindlichkeit bei der Anwendung von Dioxydiamidoarsenobenzol (Ehrlich „606“). Berj. kl. Wchschr. 1910. № 47.
84. Wechs elmann, W. und Lange, C. Ueber die Technik der Injection des Dioxy-diamido-arsenobenzol. Deutsch. med. Wchschr. 1910. № 30.
85. Werner, H. Das Ehrlich-Hata Mittel 606 bei Malaria. Deutsch. med. Wchschr. 1910. № 39.
86. Willige, H. Über Erfahrungen mit Ehrlich-Hata 606 an psychiatrisch-neurologischen Material. Münch. med. Wchschr. 1910. № 46.
87. Zeissl, M. Prof. Meine bisherigen Erfahrungen mit „Ehrlich 606“. Wien, med. Wchschr. 1910. № 32.
88. — Über weitere 21 mit „Ehrlich 606“ behandelte Syphiliskranke. Тамъ же. 1910. № 34.
89. — Bericht über die Behandlung der ersten 100 Fällen mit „Ehrlich 606“. Тамъ же. 1910. № 38.
90. Zieler, K. Prof. Erfahrungen mit „Ehrlich-Hata 606“. Deutsch. med. Wchschr. 1910. № 44.
91. — Entwicklung und Ergebnisse der modernen Arsentherapie bei Syphilis. Münch. med. Wchschr. 1910. № 47.

Приложеніе.

Наставленіе къ употребленію средства Ehrlich-Hata.

(Прилагается фирмой M. Lucius u. Brüning въ Höchst на M. къ каждой ампулль съ препаратомъ.)

Мышьяковый препаратъ Ehrlich-Hata № 606 = діоксиді-амидоарзенобензолдихлоргидратъ, который былъ приготовленъ сначала г. сов. проф. д-ромъ P. Ehrlich'омъ и д-ромъ Bertheim'омъ и послѣ выполненныхъ д-ромъ Hata экспериментовъ надъ животными испытанъ клинически, мы выпускаемъ въ продажу подъ названіемъ „Сальварсанъ“.

Производство продукта подлежитъ контролю г. т. сов. проф. д-ра P. Ehrlich'a.

Такъ какъ при неправильномъ приготовленіи сальварсана могутъ возникнуть побочные продукты необычайной ядовитости и отпускъ нечистаго сальварсана могъ бы угрожать паціентамъ опасностью, то мы съ г. т. сов. проф. д-ромъ P. Ehrlich'омъ условились выпустить только такой препаратъ, который былъ испытанъ біологически на его безупречныя свойства и безопасность въ находящемся подъ управленіемъ P. Ehrlich'a Georg Spreyer-Haus.

Химико-физическія свойства. Сальварсанъ есть свѣтло-желтый порошокъ, содержащій около 34⁰/₁₀ мышьяка и растворяющійся въ водѣ съ сообщеніемъ ей сильно кислой реакціи. Эти растворы, вслѣдствіе ихъ кислой реакціи, не годятся для впрыскиванія и передъ употребленіемъ должны быть нейтрализованы по нижеприведенному указанію.

Показанія. Сальварсанъ пригоденъ для леченія первичнаго, вторичнаго и третичнаго lues'a и сопровождающихъ его явленій, а также для предохранительнаго леченія. Главнымъ показаніемъ для

примѣненія средства представляются случаи *lues maligna* и упорныя заболѣванія слизистой оболочки. Особенно благоприятные результаты получены въ такихъ случаяхъ, которые не поддавались дѣйствию юда и ртути.

Съ отличнымъ успѣхомъ сальварсанъ былъ примѣненъ противъ сифилиса у беременныхъ и кормящихъ грудью женщинъ, а также при наслѣдственномъ *lues*'ѣ. По имѣющимся наблюденіемъ, это средство можетъ быть примѣнено при начинающемся табесѣ, раннемъ параличѣ и эпилепсіи на луэтической почвѣ только тогда съ надеждой на успѣхъ, если его примѣненіе послѣдуетъ тотчасъ, при самыхъ раннихъ симптомахъ болѣзни. Возвратный тифъ, а также вообще всѣ заболѣванія, вызванныя спирохетами, далѣе малярія и болотная лихорадка — также показываютъ леченіе сальварсаномъ. Въ видѣ опыта этотъ медикаментъ можетъ быть примѣненъ также въ тяжелыхъ случаяхъ *remptigus*, *lichen rubeus planus*, *framboësia* и *psoriasis*, равно какъ и при болѣзняхъ нервовъ и крови, при которыхъ показано леченіе мышьякомъ.

Противопоказанія. При серьезныхъ разстройствахъ органовъ кровообращенія, далеко зашедшихъ дегенераціяхъ центральной нервной системы, при гнилостномъ бронхитѣ, а также при кахексіяхъ, если онѣ не составляютъ прямыхъ послѣдствій сифилиса, средство противопоказано; оно противопоказано также у такихъ пациентовъ, которые обладаютъ рѣзко выраженной идіосинкразіей къ мышьяку. По *Lesser's*, *Michaelis's*, *Spiethoff's* и др. діабетъ, нефритъ и туберкулезъ, напротивъ, не служатъ противопоказаніями для этого средства.

Хотя до сихъ поръ не извѣстно ни одного случая нарушенія зрѣнія послѣ примѣненія сальварсана, однако при наличности глазныхъ заболѣваній, даже луэтическаго происхожденія, онъ долженъ быть примѣненъ при соблюденіи строжайшихъ мѣръ предосторожности.

Доза. По *Michaelis's* можно употреблять въ среднемъ 1 центиграммъ (= 0,01 грм.) сальварсана на кило вѣса и при хорошемъ общемъ состояніи пациента полученную вычисленіемъ цифру доводить до полнаго центиграмма.

Изъ исторіи болѣзни вытекаетъ, что при употребленіи дозъ меньшихъ, чѣмъ 0,5 грм. лечебное дѣйствіе бываетъ иногда недостаточнымъ и благоприятствуетъ появленію рецидивовъ. По наблюденіямъ, у взрослыхъ мужчинъ крѣпкой конституціи можно употреблять, смотря по случаю, 0,6—0,7—0,8—1,0 грм. Для женщинъ по большей части достаточны меньшія дозы, а именно 0,45—0,5 грм. Слабымъ паціентамъ съ сильнымъ упадкомъ питанія можно рекомен-

довать дозы — 0,3—0,4 грм., а дѣтямъ — 0,2—0,3 грм. У грудныхъ дѣтей съ наилучшимъ успѣхомъ были примѣнены дозы въ 0,02—0,05—0,1 грм. При начинающемся табесѣ въ самыхъ раннихъ стадіяхъ и при заболѣваніяхъ нервовъ и крови достаточны дозы въ 0,3—0,4 грм.

Способъ употребленія. Сальварсанъ можетъ быть примѣненъ подкожно, внутримышечно или также внутривенно. При этомъ надо замѣтить, что произведенное раньше леченіе ртутью не препятствуетъ примѣненію сальварсана, равно какъ и послѣ леченія послѣднимъ можетъ быть предпринято леченіе ртутью. Различныя наблюденія позволяютъ заключить, что сальварсанъ и ртуть въ своихъ лечебныхъ дѣйствіяхъ другъ друга дополняютъ.

При подкожныхъ инъекціяхъ средство впрыскивается между лопатками, возлѣ позвоночнаго столба, сверху внизъ, или подъ кожу груди. Если впрыскиваютъ между лопатками, то пациента заставляютъ вытянуть руки назадъ, чтобы т. обр. можно было бы легче поднять кожную складку. Для впрыскиванія на груди выбираютъ у мужчинъ — кожную складку подъ соскомъ, у женщинъ — складку подъ грудной железой. Всегда нужно имѣть въ виду, чтобы подкожное впрыскиваніе было выполнено *lege artis*, и не должно производиться хотя бы отчасти внутривожно, такъ какъ въ этомъ случаѣ могутъ возникать долго остающіеся инфильтраты. Подкожное впрыскиваніе у молодыхъ индивидуумовъ, у которыхъ кожа натянута и мало подвижна, а также при плохомъ состояніи питанія кожи и у очень малыхъ дѣтей, не должно производиться. Въ такихъ случаяхъ нужно предпочитать внутримышечное впрыскиваніе.

Внутримышечное впрыскиваніе производится въ верхнемъ, наружномъ квадратѣ ягодичной мускулатуры. Инъекція должна быть сдѣлана глубоко и выполнена очень медленно, чтобы избѣжать разрывовъ и кровотеченія въ мускулатурѣ.

Впрыснутая жидкость послѣ подкожнаго или внутримышечнаго впрыскиванія при помощи осторожнаго массажа распредѣляется на возможно бѣльшую поверхность и на это мѣсто накладывается влажный компрессъ. Совѣтуютъ оставлять пациентовъ послѣ впрыскиванія въ постели на два-три дня подъ надзоромъ надежнаго персонала.

Приготовленіе нейтральной жидкости для подкожнаго и внутримышечнаго впрыскиванія. Необходимо приложить стараніе къ наибѣлье правильному приготовленію взвѣси сальварсана, такъ какъ отъ этого зависитъ безболѣзненность инъекціи, его терапевтическое дѣйствіе и отсутствіе побочныхъ явленій. Для приготовленія

нейтральной взвѣси нужны слѣдующія предметы: небольшая фарфоровая чашка, толстая, закругленная съ концовъ стеклянная палочка, стеклянка съ оффициальной натронной щелочью (Rp. Liq. natri caustici officinal. (15⁰/₀) 10 grm.; къ нему — пипетка), капельница съ разведенной соляной кислотой (Rp. Acidi hydrochlorici officinal. (25⁰/₀), aq. destil. aa 5.0 grm. ad vitr. patent.), красная и синяя лакмусовыя бумаги.

Если, напр., нужно примѣнить для инъекціи 0,6 грм. сальварсана, то поступають слѣдующимъ образомъ:

0,6 грм. препарата высыпають въ фарфоровую чашку и тщательно растирають съ 0,54 грм. = 0,456 куб. с. = около 9—10 капель оффициальной 15⁰/₀-ной натронной щелочи (уд. вѣсь — 1,17). Послѣ этого, при постоянномъ растираніи, прибавляютъ сначала по каплямъ желаемое количество (около 5—10 куб. с.) стерильной воды. Образующуюся при этомъ очень тонкую взвѣсь пробуютъ лакмусовой бумажкой exactissime на нейтральную реакцію. Смотря по ея характеру прибавляютъ еще каплю натронной щелочи или соляной кислоты.

Слѣдующая таблица даетъ указанія на тѣ количества натронной щелочи, которыя требуются для нейтрализаціи опредѣленнаго вѣса сальварсана.

Сальварсанъ въ грм.	Оффициальная 15 ⁰ / ₀ -ная натран. щелочь			
	граммы	=	куб. сант.	= каплямъ (приблизительно).
0,05	0,045	=	0,038	1
0,1	0,09	=	0,076	1—2
0,2	0,18	=	0,152	3—4
0,25	0,225	=	0,19	4
0,3	0,27	=	0,228	4—5
0,4	0,36	=	0,304	6—7
0,5	0,45	=	0,38	8
0,6	0,54	=	0,456	9—10
0,7	0,63	=	0,532	11—12
0,75	0,675	=	0,57	12
0,8	0,72	=	0,608	12—13
0,9	0,81	=	0,684	14—15
1,0	0,9	=	0,76	16

Взвѣсь, приготовленіе которой очень легко и требуетъ всего нѣсколькихъ минутъ времени, должна быть тотчасъ же послѣ ея приготовления впрыснута при помощи шприца Record съ толстой платиновой иглой.

Приготовление взвѣси должно производиться при соблюденіи строгихъ асептическихъ предосторожностей. Мѣсто инъекціи должно быть передъ тѣмъ дезинфицировано іодъ-бензиномъ или іодной настойкой.

Для подкожнаго впрыскиванія годна также взвѣсь сальварсана въ парафинѣ по Кгомауег'у, которую готовятъ, растирая содержимое ампулы = 0,6 грм. *lege artis* съ небольшимъ количествомъ *paraffini liquidi sterilisati* и дополняя имъ же смѣсь до 6 куб. с.

У чувствительныхъ особъ можно совершенно обезболить мѣсто для впрыскиванія при помощи предварительной инъекціи 2 куб. с. 1% раствора новокаина.

Въ случаѣ появленія послѣ впрыскиванія боли или реактивнаго, болѣзненнаго инфильтрата можно примѣнить съ успѣхомъ также гидротатическія приемы, какъ, напр., влажные компрессы, сидячія ванны и проч. или теплоту.

Приготовление щелочной жидкости для инъекціи въ вену.

Для внутривеннаго впрыскиванія описанная выше взвѣсь не можетъ быть употреблена; для этого нужно пользоваться совершенно прозрачными, абсолютно свободными отъ нерастворенныхъ веществъ растворами.

Внутривенное примѣненіе сальварсана, по новѣйшимъ даннымъ, имѣетъ преимущество передъ другими способами инъекціи и потому особенно рекомендуется. При правильной техникѣ на мѣстѣ вкола иглы не возникаетъ никакихъ неприятныхъ мѣстныхъ явленій.

При внутривенномъ введеніи примѣнимы: для женщинъ 0,3 грм. сальварсана; для мужчинъ 0,4 грм. сальварсана.

Большія количества, а именно 0,9 грм. сальварсана, впрыскивать въ вену нецѣлесообразно. Внутривенное впрыскиваніе одинаковыхъ дозъ повторяется черезъ 3—4 недѣли. Анафилактическихъ явленій не наблюдалось даже и при внутривенныхъ впрыскиваніяхъ.

Для приготовления щелочной жидкости для внутривеннаго примѣненія нужно на:

0,6 грм. сальварс.	1,308 грм.	= около 1,14 куб. с.	= около 23 капель	} Натрочной 15% ной щелоч.
0,5 " "	1,09 " "	= " 0,95 " "	= " 19 "	
0,4 " "	0,872 " "	= " 0,76 " "	= " 15 "	
0,3 " "	0,654 " "	= " 0,57 " "	= " 12 "	
0,2 " "	4 0,436 " "	= " 0,38 " "	= " 8 "	

Въ настоящее время отпускаемое въ ампуллахъ количество сальварсана = 0,6 грм. Для растворенія этого количества поступають слѣдующимъ образомъ:

Въ стерильный градуированный, измѣрительный цилиндръ, съ

притертой стеклянной пробкой и узким горлышкомъ, вмѣстимостью въ 300 куб. с., въ которомъ находится около 50 стерильныхъ стеклянныхъ бусъ, вливаютъ около 30—40 куб. с. стерильнаго фізіологическаго раствора поваренной соли (0,9⁰/₀), приготовленнаго изъ химически чистой поваренной соли и стерильной дистиллированной воды. Потомъ всыпають туда 0,6 грм. сальварсана. При сильномъ взбалтываніи это вещество растворяется. Къ этому раствору прибавляютъ затѣмъ согласно указанію вышеприведенной таблицы 23 капли 15⁰/₀-ной натронной щелочи.

При этомъ образуется осадокъ, который отъ сильнаго взбалтыванія снова переходитъ въ растворъ. Прозрачный, желтаго цвѣта растворъ разбавляется затѣмъ стерильнымъ фізіологическимъ растворомъ поваренной соли до 300 куб. с. Если растворъ еще не совсѣмъ прозраченъ, то нужно прибавить къ нему еще одну или двѣ капли натронной щелочи.

Въ каждыѣхъ 50 куб. с. этого раствора содержится 0,1 грм. сальварсана, въ 150 куб. — с. 0,3 грм., въ 200 куб. с. — 0,4 грм. и въ 250 куб. с. — 0,5 грм. сальварсана.

Внутривенное впрыскиваніе этого раствора производится при помощи употребляемыхъ для этой цѣли шприцовъ или при помощи бюретки вмѣстимостью въ 250 куб. с., суживающейся книзу, раздѣленной на каждыя 50 куб. с. Бюретка снабжена тонкой гуттаперчевой трубкой, на нижнемъ концѣ которой имѣется зажимъ и венная канюля. Открывая зажимъ даютъ вытечь нѣсколькимъ каплямъ раствора, чтобы вытѣснить изъ трубки и конюли воздухъ и тогда вливаютъ растворъ въ вену. Вливанія раствора въ вену можно регулировать подыманіемъ бюретки.

Если нѣтъ градуированнаго со стеклянными бусами измѣрительнаго цилиндра, то раствореніе сальварсана можно выполнить въ небольшой стерильной ступкѣ слѣдующимъ образомъ.

Содержимое ампулы (0,6 грм. сальварсана) высыпается въ стерильную ступку. Потомъ, при помощи стерильной пипетки приливаютъ 23 капли 15⁰/₀-ной натронной щелочи прямо на порошокъ. При растираніи порошка и натронной щелочи маленькимъ стерильнымъ пестикомъ или толстой съ закругленными концами стеклянной палочкой образуется тотчасъ же прозрачный желтый растворъ, который разбавляютъ фізіологическимъ растворомъ поваренной соли до 300 куб. с.

Описанный способъ употребленія сальварсана для внутривеннаго примѣненія его не можетъ, конечно, имѣть претензію на всеобщую

пригодность. Интензивность леченія должно болѣе индивидуализировать соотвѣтственно состоянію болѣзни пациента и роду инфекции. Но по настоящимъ литературнымъ даннымъ можно и теперь уже сказать, что первичный шанкръ, а также ранній вторичный періодъ сифилиса нуждаются въ особенно интензивномъ леченіи.

У пациентовъ съ пораженіемъ центральной нервной системы и сердца, если они вообще годятся для леченія, рекомендуется во всякомъ случаѣ осторожность и меньшія дозы (0,2—0,3 грм.). Впрыскиваніе этихъ малыхъ дозъ можно смотря по случаю послѣ двухъ дней повторить, если первую инъекцію больной перенесъ хорошо.

Заслуживаетъ ли въ послѣднихъ случаяхъ предпочтенія внутривенная инъекція передъ другими способами примѣненія, — съ определенностью еще сказать нельзя. Во всякомъ случаѣ сколько-нибудь значительныя пораженія сердца служатъ прямымъ противопоказаніемъ для внутривенныхъ впрыскиваній средства.

При внутривенномъ примѣненіи сальварсана мышьякъ совершенно исчезаетъ изъ организма въ 3—4 дня, въ то время какъ при подкожномъ и внутримышечномъ примѣненіи выдѣленіе его происходитъ значительно дольше. На этомъ основаніи отдѣльные клиницисты пробовали комбинировать „интензивное“ и „длительное“ дѣйствіе обоихъ способовъ такимъ образомъ, что сначала впрыскивали 0,4—0,5 грм. сальварсана внутривенно, а два-три дня послѣ этого еще разъ — 0,3—0,4 внутримышечно или подкожно.

Предостереженіе. Мы отпускаемъ сальварсанъ только въ ампуллахъ, въ которыхъ воздухъ замѣненъ индифферентнымъ газомъ, чтобы этимъ предотвратить его отъ окислительныхъ процессовъ.

Мы особенно предостерегаемъ отъ употребленія взвѣси или раствора, которые были приготовлены не передъ самымъ примѣненіемъ его.

Цвѣтъ сальварсана долженъ быть свѣтложелтымъ. Препараты, окрашенные въ другой цвѣтъ, въ сѣрый или буроватый, не должны быть употребляемы.

Содержимое ампуллъ, поврежденныхъ при транспортировкѣ, также какъ и о остатокъ отъ ранѣ открытыхъ ампуллъ, не должны быть употребляемы, такъ какъ это сопряжено съ опасностью для пациента.

Главнѣйшія опечатки.

Стран. :	Строка :	Напечатано :	Читать :
1	6 снизу	же	не
8	14 сверху	инфекцій	инфекціяхъ
9	4 снизу	о ней	о немъ
13	21 сверху	атаксила	атоксила
15	11 снизу	арзенофениллицина	арзенофенилглицина
16	6 сверху	спориллоциднымъ	спириллоциднымъ
16	17 сверху	спориллозомъ	спириллозомъ
17	11 снизу	нетронной	натронной
21	7 сверху	но	на
31	11 снизу	пирасифилитическихъ	парасифилитическихъ
38	10 снизу	зубъ	зудъ
41	2 снизу	больныхъ	большихъ
47	первая строка должна быть послѣдней		