АКАДЕМІЯ НАУК УРСР

Alergiia

АЛЕРГІЯ

АЛЛЕРГИЯ

ALLERGIIa

ALLERGIE

ВИДАВНИЦТВО АКАДЕМІЇ НАУК УРСР
КИЇВ — 1937

АКАДЕМІЯ НАУК УРСР

АЛЕРГІЯ

ЗБІРНИК ПРАЦЬ КОНФЕРЕНЦІЇ ПО АЛЕРГІЇ, СКЛИКАНОЇ В м. КИЄВІ З 1 ПО 4 ЛЮТОГО 1936 р. ІНСТИТУТОМ КЛІНІЧНОЇ ФІЗІОЛОГІЇ АН УРСР І ІНСТИТУТОМ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ БІОЛОГІЇ І ПАТОЛОГІЇ НКОЗ УРСР

ДИРЕКТОР ІНСТИТУТІВ — АКАД. О. О. БОГОМОЛЕЦЬ

ВИДАВНИЦТВО АКАДЕМІЇ НАУК УРСР
КИЇВ — 1937

АКАДЕМИЯ НАУК УССР

АЛЛЕРГИЯ

СБОРНИК РАБОТ КОНФЕРЕНЦИИ ПО АЛЛЕРГИИ, СОЗВАННОЙ В г. КИЕВЕ С 1 ПО 4. II 1936 г. ИНСТИТУТАМИ КЛИНИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ АН УССР И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ НКОЗ УССР

ДИРЕКТОР ИНСТИТУТОВ — АКАД. А. А. БОГОМОЛЕЦ

ИЗДАТЕЛЬСТВО АКАДЕМИИ НАУК УССР
КИЕВ — 1937

ACADÉMIE DES SCIENCES DE LA RSS D'UKRAINE

ALLERGIE

TRAVAUX DE LA CONFÉRENCE TENUE À KIEV LE 1 — 4 FÉVRIER 1936 ET ORGANISÉE PAR L'INSTITUT DE PHYSIOLOGIE CLINIQUE DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES DE LA RSS D'UKRAINE ET L'INSTITUT DE BIOLOGIE ET PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALES DU COMMISSARIAT DU PEUPLE DE LA SANTÉ PUBLIQUE DE LA RSS D'UKRAINE

DIRECTEUR A. BOGOMOLETZ, MEMBRE DE L'ACADÉMIE

PUBLIÉ PAR L'ACADÉMIE DES SCIENCES DE LA RSS D'UKRAINE

KIEV — 1937

Бібліографічний опис цього видання іщено в „Літопису українського друку", артковому репертуарі" та інших покажчках Української книжної палати.

Відповідальний редактор акад. *О. О. Богомолець*
Літредактор *І. М. Сушкевич*
Коректори *Б. Є. Козловський, С. М. Евенсон*
Випусковий *Є. Ц. Каганов*

Друкується з розпорядження Академії Наук УРСР
Неодмінний секретар академік *О. В. Палладін*

Друкарня-літографія Академії Наук УРСР, Київ

З 1 по 4 лютого 1936 р. в м. Києві в конференцзалі АН УРСР відбулася конференція по алергії, організована Інститутом клінічної фізіології АН УРСР та Інститутом експериментальної біології і патології.

Завданням конференції було обмінятися досвідом теоретичної і практичної роботи по алергії, дати правильну постановку питань, розв'язання яких уможливило б установити єдиний погляд на суть алергії і накреслити шляхи дальшої роботи по алергії.

В роботі конференції взяли участь 260 делегатів, з них делегатів УРСР — 107 (Київ — 36), з інших республік — 51, гостей — 102, переважно наукових працівників медицини.

Керувала роботою конференції президія у складі: акад. О. О. Богомольця, акад. М. Д. Стражеско, проф. М. М. Сіротініна, проф. Б. Могільницького, проф. В. Т. Талалаєва, проф. Д. Я. Альперна, проф. Л. Р. Перельмана, проф. А. М. Мелік-Меграбова, проф. Н. Н. Нещадименка, проф. А. М. Зюкова, проф. В. Г. Гаршина, акад. М. Ф. Мельнікова-Разведенкова, проф. Є. О. Татарінова, проф. Л. Л. Кандиби і доц. О. Ф. Слінько. Склад секретаріату: доц. Р. Є. Кавецький, д-р П. Д. Марчук, д-р І. М. Іхтейман.

Відбулося шість засідань конференції, на яких заслухано 45 доповідей. У дебатах виступали 40 осіб — як доповідачі, так і присутні на конференції.

Під час конференції працювала виставка до алергії і провадилася бібліографічна консультація.

Підготівну роботу по конференції до алергії провело оргбюро в складі проф. М. М. Сіротініна, І. М. Іхтеймана і доц. Р. Є. Кавецького.

Друкований у збірнику матеріал подає доповіді в порядку їх виголошення і крім того інші роботи, які через недостачу часу не були прочитані.

Редагування матеріалу провели проф. М. М. Сіротінін, П. Д. Марчук і доц. Р. Є. Кавецький.

Оргбюро конференції і редколегія

ПРОГРАМНІ ДОПОВІДІ
ПРОГРАМНЫЕ ДОКЛАДЫ
COMMUNICATIONS

Сто питань з проблеми алергії в сучасній патології і клініці

(Вступна промова на відкритті конференції по алергії 1. II 1936 р.)

Акад. О. О. Богомолець (Київ)

Шановні товариші!

Скликана Інститутом клінічної фізіології Академії наук УРСР та Інститутом експериментальної біології і патології НКОЗ УРСР, як невелика робоча конференція, наша конференція по алергії числом учасників та авторитетністю дослідників проблеми алергії, що з'їхалися з усіх кінців великого СРСР, перетворилася фактично на всесоюзний з'їзд. Уже одне це свідчить про важливість проблеми алергії, про глибокий інтерес до неї представників всіх галузей як теоретичної, так і практичної медицини.

Та це і зрозуміле. Адже проблема алергії — це проблема зміненої реактивності організму, яка часто визначає перебіг і кінець хвороби. Чи дивно, що слова *алергія, алергічна реакція* на устах і в думках кожного клініциста?

Не менш цікава проблема алергії і для представників теоретичної медицини. Алергія вийшла за межі імунології і серології. Проблема алергії — вже давно одна з найактуальніших проблем патологічної фізіології і морфології. Але алергія стає також проблемою біофізики і біохемії, бо вона міняє перебіг відповідних процесів в організмі, а спадкова передача алергії — зміненої реактивності організму — робить її актуальною проблемою генетики і вчення про конституцію. Адже учення про діатези в значній своїй частині є ученням про алергічні реакції організму. Научитись управляти алергією значить підкорити лікареві перебіг і кінець багатьох важливих хвороб.

Не можна закривати очі і на те, що алергія й тепер, не зважаючи на величезну літературу, яка має обширний фактичний матеріал, лишається поняттям у значній мірі емпіричним.

Перед конференцією — безліч питань. Багато з них, безперечно, стануть темами нових робіт теоретиків і клініцистів, бо відповідей на них ми ще й досі не маємо.

Правильну постановку питань, розв'язання яких дало б змогу установити єдиний погляд на суть алергії і керувати перебігом алергічної реакції, я вважаю одним з основних завдань нашої конференції.

Тому то я дозволю собі у своїй короткій доповіді говорити більше про питання, які потребують розв'язання, ніж про відповіді на ці питання.

Я хотів би насамперед звернути увагу на чисту вербальність теперішніх спроб класифікувати реакції організму. Перепрошую, що користуюся термінологією популярних авторів, щоб почати свої питання з такого:

1. Чи всяке відхилення від норми в перебізі фізіологічного або патологічного процесу заслужує назви „алергія", тобто чи є гіпергія і гіперергія (прийнята термінологія) алергіями або паралергіями в патергії, як наслідок алобіозу, порушення нормергії, і яке місце в цьому сумбурному комплексі належить анергії? Чи не є ця філологічна творчість спробою замаскувати незнання і „заспокоїти" свідомість?

2. Чи реакція при шоковій терапії, при протеїновій стимуляції, при стимуляції цитотоксичною сироваткою, при переливанні іншогрупної або гетерогенної крові і т. д. є алергічною? Якщо — *так*, то, поскільки більший або менший ступінь реакції при указаних умовах спостерігається майже в усіх людей без винятку, чи значить це, що кожна конституція алергічна? А якщо кожна конституція алергічна, то чи не значить це, що алергія і нормергія майже синоніми, що різниця між ними лише кількісна?

3. Від запалення відняли різноманітні форми тканинних реакцій, зачисливши їх до алергічних. Чи правильно це? Чи не краще відрізняти в запаленні елементи алергії, надавши останній значення одного з етіологічних і патогенетичних факторів запалення?

4. Яке відношення алергії до анафілаксії, до ідіосинкразії? Чи можна тут обмежитись уявленням відношення загального поняття до спеціальних понять?

5. Чи можна в усіх випадках алергічних реакцій бачити, хоча б як primum movens їх, явища адсорбційного, колоідоклазичного шоку? Чи можна, взагалі, установити якунебудь загальну патогенетичну ознаку алергічного стану в його місцевих і загальних проявах?

До цього дуже важливого питання нам доведеться не раз вертатися.

6. Якщо не гнатися за сумнівними аналогіями і не прагнути різноманітні клініко-анатомічні явища за всяку ціну втиснути у Прокрустове ложе вже більш або менш вивчених місцевих алергічних реакцій, як феномен Артюса, і сумнівно алергічних, як феномен Шварцмана, — то чи можна погодитися з твердженням, що суть ревматизму і ряду інших „алергічних" інфекцій полягає у виникненні цих феноменів?

Чи можна до цих феноменів зачислити всяку гіперергічну і некротично-запальну реакцію, чи ж для визначення наявності цих феноменів все таки потрібно розпізнання їх угрунтовувати не тільки на проявах реакцій, але і на строго певному визначеному механізмі (сенсибілізація?!) їх виникнення?

В ученні про алергію різні прояви анафілаксії і так звана сироваткова хвороба ще й тепер займають центральне місце. Найкраще вивченою справедливо може вважатися анафілаксія. Проте і учення про анафілаксію повне суперечностей і нерозв'язаних питань.

7. До таких питань належить насамперед питання про анафілатоксин. Існування його то заперечується, то знову набуває прихильників. Я не належу до останніх.

Анафілатоксин, коли б він існував, чи не повинен він був би утворюватися в більших кількостях і швидше у плазмі тварин, які одержали більшу кількість анафілактогену, у тварин не анафілактичних, а навпаки — в імунних?

8. Той факт, що велика кількість антитіл у крові запобігає шокові (крім випадків емболії мозкових судин преципітатами) і що саме мала кількість їх потрібна для переносу „пасивної" анафілаксії, яка, підвищуючи спорідненість клітин до анафілактогену, не перешкоджає з'єднанню його з клітинами в результаті його „нейтралізації" вільними антитілами крові, чи не виключає існування анафілатоксину?

9. Чи йдеться, взагалі, при алергічних реакціях про утворення в крові специфічних токсичних речовин?

10. Якщо анафілаксія не пояснюється адсорбційним шоком клітини (Bordet), який приводить до інактивації комплексу внутрішньоклітинних ферментів, так званого комплементу, до припинення в клітині ферментативних, каталітичних процесів (Богомолець), що найбільш імовірне, то чи випливає з цього необхідність припустити існування анафілактичної отрути?

11. Яке було б відношення цього гіпотетичного анафілатоксину до пептону, який спричиняє анафілактоідні явища, або до гістаміну, або до кров'яної сироватки, обробленої агаром?

12. Чи є спільність між здатністю обробленої агаром сироватки фіксувати комплемент in vitro і інактивацією комплементу in vivo при анафілаксії?

13. Чи не суперечить існуванню анафілатоксину специфічність „пасивної" анафілаксії як по відношенню до анафілактогену, так і по відношенню до виду тварини?

14. Чи можна вважати доведеною видову специфічність анафілаксії?

15. Які обмеження є для переносу „пасивної" анафілаксії з допомогою гетерогенної сироватки на різні види тварин?

16. Специфічність анафілаксії чи не суперечить уявленню про єдиний анафілатоксин і чи не примушує припускати існування такого числа анафілатоксинів, яке є число здатних до анафілактизації видів тварин, помножене на число можливих анафілактогенів?

17. Чи можна погодитися з твердженням, що після обробки агаром сироватка стає токсичною в результаті розщеплення її комплементу (Bordet), бо обробка агаром попередньо інактивованої при 56° С сироватки не робить її токсичною, нагрівання ж до 56° С уже обробленої агаром сироватки не позбавляє її токсичних властивостей? Чи можна з цього зробити висновок, що токсичною є термостабільна частина комплементу?

18. Чому ж все таки токсичними є сироватки, оброблені агаром і каоліном? Чому ж вони зв'язують комплемент? Як пояснити спостереження Doerr-а і Pick-а, що обробка каоліном кінської сироватки робить її дуже токсичною для морської свинки, а обробка каоліном сироватки бичачої позбавляє останню властивої їй токсичності? Яка різниця між кінською і бичачою сироватками, обробленими каоліном, щодо фізичних і хемічних змін, які настають у них при цьому?

19. Відміна в методах обробки, які роблять сироватку токсичною (обробка агаром і каоліном, хлороформом і ефіром, йодування, фільтрація через фільтр Berkefeld-а, підкислення, розведення водою), чи не говорить за біофізичне (адсорбція), а не хемічне її діяння (підвищення осаджуваності глобулінів — Hirschfeld і Klinger, помутніння при зникненні комплементу — Bordet)?

Поряд з цими принципіальної важливості питаннями виникає ряд інших, детальніших, розв'язання яких могло б сприяти уточненню основних понять.

20. Що являє собою, наприклад, та речовина, яка за Pfeiffer-ом виділяється з сечею, якщо в сенсибілізованої тварини спричинити тривалий шок уведенням анафілактогену в черевну порожнину, і яка при підшкірному введенні морській свинці спричиняє некроз, а при внутрішньочеревному — анафілаксію? Чи є ця речовина гіпотетичним анафілатоксином, чи, як думає Pfeiffer, пептоноподібним продуктом розпаду білка, або, може бути, гістаміном, чи якимось комплексом речовин із зміненими фізико-хемічними властивостями або ще щось інше?

21. Чи не пора відмовитися від сумнівних аналогізацій анафілактичного шоку з токсичним діянням гістаміну, пептону, оброблених агаром сироваток і т. п., ураховуючи, що шок, як реакція нервової системи, може бути наслідком різних причин? І чи не слід визнати характерним, патогномонічним для анафілаксії (та й для інших форм алергії) процес специфічної сенсибілізації клітин антигеном?

22. Чи можна вважати, у погодженні з цим останнім зауваженням, що прояви сироваткової хвороби є результат взаємодіяння антиген—антитіло у крові або тканинах, чи ж вважати, що вони є проявом адсорбційного шоку, в основі якого лежать явища преципітації в клітинах?

23. Чи є принципові відміни в механізмі реакції при специфічній і неспецифічній алергії, між анафілаксією (сенсибілізація!), сироватковою хворобою після однократного введення сироватки („природна" анафілаксія, ідіосинкразія?) і після повторного введення сироватки (теж сенсибілізація, але часто зовсім відмінні від анафілаксії явища), феноменом Артюса (сенсибілізація тканини, яка зростає разом з загальним імунітетом?) і феноменом Шварцмана?

24. До речі, чи можна феномен Шварцмана пояснювати наявністю специфічних, спільних для обох антигенів, гаптенів у неспецифічного антигену?

25. Отже, який же механізм алергічної реакції:

а) інтоксикація („анафілатоксин")?

б) адсорбція („фізична травма клітини") з дальшою активацією внутрішньоклітинних ферментів?

в) специфічна і неспецифічна (?) сенсибілізація і десенсибілізація?

г) де локалізується процес — нервова клітина, соматична епітеліальна клітина, у клітини фізіологічної системи сполучної тканини, чи в гладкі м'язи?

26. Яке відношення *ідіосинкразії* до *алергії*?

27. Чи можна погодитися з Jadasson-ом і Bloch-ом, що при підвищеній чутливості йдеться про кількісні, а при ідіосинкразії — про якісні відміни?

28. Чи можна погодитися з Coca, що ідіосинкразія — генотипічна особливість, а підвищена чутливість — фенотипічна? Така згода чи не означала б заперечення спадкової алергічної конституції? І чи можна в усіх випадках ідіосинкразії виключити сенсибілізацію?

29. *Ідіосинкразія* своїм патогенезом чи не є, хоча б у деяких випадках, реакцією антиген — антитіло? Підвищена чутливість до діяння деяких ліків, наприклад, ідіосинкразія до йоду, пірамідону, хініну, і ідіосинкразії харчові до раків, суниць тощо, чи не однакові вони своїм генезисом?

30. Алергічні форми бронхіальної астми (спричинювані хемічними агентами) чи можуть вважатися проявом місцевої (або загальної) анафілаксії?

31. Чому при цих формах астми, а також при різних проявах ідіосинкразії не настає десенсибілізація організму?

32. Яка роль вегетативної нервової системи в розвитку цих станів?

33. Для яких елементів організму (нервова система, сполучна тканина, епітелій внутрішніх органів, ендотелій капілярів, гладкі м'язи) специфічна анафілаксія та ідіосинкразія?

Чи є цілковита щодо цього аналогія між анафілаксією і ідіосинкразією?

34. *Де локалізація* анафілактичної реакції? Чи не в симпатичних нервових закінченнях ендотелію капілярів? Чи можна погодитися, що шок-органом у морської свинки є мускулатура бронхів (Biedl, Kraus), у кролика — м'язи легеневої артерії (Coca), у людини (у випадку смерті від анафілаксії) — надмірна, як в астматиків, мускулатура бронхів? Чи вірно те, що в собак і кішок шок-органом є печінка? Чи правильніше вважати, що анафілактична реакція поширюється на весь організм і різниця тільки в силі реакції різних органів у різних видів тварин?

35. Чи можна вважати з'ясованим значення ураження сфінктера Сіммондса в розвитку анафілактичного шоку?

36. За проф. М. М. Сіротініним, анафілактичний шок знижує реактивність ретикулоендотелію до бактерій, а за Campanini і Zonetti, навпаки, підвищує. Але проф. М. М. Сіротінін уводив бактерії після шоку, а названі два автори — до шоку. Чи не означає це, що при анафілактичному шоку настає короткочасне збудження функцій ретикулоендотелію, яке зміняється швидко пригніченням їх?

37. *Яка природа анафілактогенів та алергенів?* Чи обов'язково вони білки? Чи можна, як я твердив ще в 1909 р., спричинити анафілаксію до ліпоідів? Чи обов'язкова в комплексі (міцелі) алергену участь ліпоідного компоненту?

38. Чи можна вважати глобулінову фракцію найсильнішим анафілактогеном? Чи достатнім доказом цьому є спостереження Doerr-a і Russ-a, що строк сенсибілізації альбумінами в $2^1/_2$ рази довший (до 35 днів), ніж глобулінами (14 днів), а при пробі альбумінова фракція не дає (?) шоку? Якщо це спостереження цілком правильне і справа не йде про денатурацію альбумінів при фракціонуванні білків, то чи не пояснюється неможливість спричинити при допомозі альбумінів шок (значить, альбуміни сенсибілізують до глобулінів? абож до повного білкового комплексу сироватки крові?) кращою стійкістю альбумінів до флокуляції, як частинок дрібніших, краще диспергованих і з більшою різницею потенціалів(?) з навколишнім середовищем?

39. Як поводяться альбумінна і глобулінова фракції сироваткового білка в ролі преципітиногенів?

40. Чи правильне заперечення (Doerr, Berger та інші) дослідів Moll-я, який показав, що при введенні чужорідного білка (сироватка крові, молоко, казеін, желатина тощо) сироватка реципієнта збагачується глобулінами без підвищення загальної кількості білка в ній, з чого Moll робить висновок про перетворення альбумінів у глобуліни? Чи справедливе заперечення названих авторів, що хоч за методом Nägeli і Rohrer-a у пробірці легко одержати з альбуміну глобулін, але домішка цього глобуліну до сироватки не тільки не збільшує, а навпаки, зменшує її сенсибілізуючі властивості? Чи не говорить це спостереження, що сироватка (плазма) бідніє при цьому глобулінами в результаті колоідоклазії і флокуляції її власних глобулінів при зустрічі з гетерогенними?

41. Я ще раз хотів би повернутися до питання — чи тільки білки є анафілактогенами? Чи також і продукти їх розпаду не нижче октопептидів (Abderhalden)? Чи полягає при цьому справа тільки у величині молекули? Якщо, як твердить Meyer, ліпоіди тільки сенсибілізогени, а не анафілактогени, то чи значить це, що в розвитку анафілактичного стану (сенсибілізації) організму вони відограють роль гаптенів?

42. Якщо прийняти адсорбційно-шокову теорію алергії, безперечно, дуже принадливу, наприклад, для пояснення анафілактичного шоку, то чи удається поширити цю теорію на такі прояви місцевої алергії, як феномен Артюса і феномен Шварцмана?

43. Яка ж роль сенсибілізації організму у виникненні шоку? В чім полягає сенсибілізація? Чи означає сенсибілізація утворення в клітинах преципітинів?

44. Як погодити з цим уявленням спостереження Pasteur-Vallery-Radot, що у кроликів наявність преципітинів не є показником їхнього анафілактичного стану до преципітиногену, або спостереження Jackson-a, що смерть від анафілактичного шоку настає тільки у кроликів з високим титром преципітинів, але що багато кроликів з високим титром на введення антигену відповідають тільки легкими симптомами?

45. Хіба феномен Артюса не є доказом того, що підвищена чутливість клітин (анафілаксія їх) росте разом із зростанням загального імунітету (титру преципітинів)? Чи означає це, що активний штучний гуморальний імунітет супроводиться різким підвищенням чутливості (сенсибілізацією) клітин до відповідного антигену?

46. Чи не є, у зв'язку із сказаним, штучний активний гуморальний імунітет небезпечним для організму в той момент, коли кількість антитіл у крові починає сильно падати в результаті припинення імунізації, а клітини ще лишаються підвищено чутливими?

47. Чи можна вакцинотерапію розглядати як терапію алергією? Іншими словами, терапевтичний ефект вакцинотерапії чи обумовлюється антитілами, які з'являються у крові, чи ж появою цих антитіл у клітинах, значною сенсибілізацією останніх до антигену і стимуляцією їхніх захисних властивостей? І чи не є антитіла крові тільки супутниками, показниками зрослого активного імунітету клітин, які (супутники) не мають істотного самостійного значення в захисті організму проти інфекції? Чи не через це саме всі імунсироватки, крім антитоксичних, які нейтралізують справжні токсини, що циркулюють у крові, так мало активні при терапевтичному застосуванні їх?

48. Чи при десенсибілізації в перший момент її справа йде про зникнення відповідних рецепторів у клітинах?

49. Чому „сенсибілізовані" собаки з екківською фістулою, як показав Денекке, не реагують шоком на повторну іньекцію антигену? Чи абсолютно при цих умовах відсутня реакція, чи тільки шок-орган, валик Сіммондса, не може спричинити застою в басейні воротної вени, бо є відплив для крові з цього басейну по порожнистій вені?

50. Ураження судин, падання судинного тонусу при розвитку анафілактичного шоку чи первинні в усіх випадках його і в усіх видів тварин? Чи уражується при цьому вазомоторна нервова система, чи м'язи судинної стінки? Як пояснити гіперемію і ціаноз pia mater у морських свинок при анафілактичному шоку?

51. Чому запізнюється розвиток анафілаксії при сенсибілізації великими кількостями анафілактогену? Чи можна пояснити це запізнення високим титром антитіл у крові? Чи перешкоджає велика кількість антитіл (преципітинів) у крові пасивному переносові анафілаксії?

52. Чому для пасивної анафілактизації потрібні великі кількості сироватки імунної, а не анафілактичної тварини? Чому цей надмір антитіл — преципітинів не захищає пасивно сенсибілізовану тварину при пробі на анафілаксію?

53. Чому при активній анафілактизації велика кількість преципітинів у крові захищає морську свинку, а кролика, навпаки, робить чутливішим до анафілактогену? Чи говорить це про різний механізм анафілактичного шоку в цих двох видів тварин, чи ж просто про потребу експериментально перевірити ці суперечливі дані?

54. Як уявити собі фіксацію анафілактичних антитіл тварини того ж виду на клітинах при пасивній сенсибілізації? Чому фіксація цих антитіл (сенсибілізація) з гетерогенних сироваток відбувається слабше, а при далеких видах її немає? Чи ж в даному випадку стається одночасно з великою адсорбцією їх і швидке руйнування їх?

55. Необхідність великої кількості антитіл для „пасивної" сенсибілізації кролика чи пояснюється тим, що „процеси, які обумовлюють шок, у кроликів відбуваються більше в крові, ніж у клітинах" (Сіротінін), чи ж тим, що Avidität до оброблених преципітинами (сенсибілізованих) білків, взагалі, слабший у кролика і реактивність менша, ніж у морської свинки, чи, нарешті, різницею шок-органів у цих двох видів тварин?

56. Якщо, як на це вказує Weil, введення (навіть гетерогенної) сироватки, яка має антитіла для анафілактогену (при одночасному введенні?) запобігає розвиткові анафілактичного шоку, то чим, крім фіксації на клітинах реципієнта антитіл до анафілактогену, можна пояснити пасивну передачу анафілаксії, яка потребує, як відомо, деякого „інкубаційного" часу?

57. І знову питання — чи можна анафілактичні антитіла вважати тотожними з преципітинами? Чи завжди принаймні удається виявити преципітини для анафілактогену в сироватці, здатні передавати, спричиняти пасивну анафілаксію?

58. Чи можна вважати разом з Doerr-ом і Russ-ом, які одержали пасивну анафілаксію, впорскуючи сироватку кролика, імунізованого сироваткою барана, не тільки до баранячої але й до чоловічої, козячої, кінської, свинячої і коров'ячої крові, — що справа йде при цьому про широку групову реакцію, а не про збільшення кількості у клітинах кролика під впливом протеінової стимуляції баранячою кров'ю природних антитіл у кролика до білків названих видів тварин?

59. Чому щури не дають анафілактичного шоку? Чи в їх немає шокового органу, чи вони трудно сенсибілізуються (чому?)?

60. Чому для сенсибілізації собак потрібні великі дози анафілактогену і повторне їх введення?

61. Чому феномен Артюса в його типовій формі удається одержати тільки на кроликах і тільки після тривалої імунізації великими дозами, а між тим цей феномен вважається проявом місцевої анафілаксії, а не імунітету? Чи може бути місцева анафілаксія без загальної?

62. Як погодити з єдиною теорією генезису анафілактичного шоку такі факти: морська свинка сенсибілізується однократною і мінімальною дозою анафілактогену; собака, кролик — двократними великими дозами; у дослідах на ізольованій кінцівці (Дволайцька-Баришева) судини білого щура стають чутливими тільки після десяти впорскувань через 1—3 дні дуже великих для такої малої тварини доз — по 1 *см*³, при чому інтенсивність шоку не зв'язана з кількістю преципітинів у крові?

63. Як пояснити, що синтетичний гексагліцилгліцин (Abderhalden і Weil) може сенсибілізувати, але не спричиняє шоку?

64. Чому інкубаційний період при сенсибілізації альбумінами далеко більший (30—35 днів), ніж при сенсибілізації глобулінами?

65. Чому конкуренція антигенів послаблює шок, якщо анафілактизація була проведена тим же комплексним антигеном? Можливо, що справа не в конкуренції, а в меншій кількості легко флокулюючих речовин і у зменшенні частини клітинної поверхні, яка специфічно їх адсорбує і яка припадає на їхню частку?

66. Чи вірно (Friedberg, Thomsen), що у старих тварин (морських свинок) активна анафілаксія не розвивається в результаті пригнічення (вікового) утворення антитіл, чи ж справа йде про знижену реактивність?

67. В дуже молодих тварин легко розвивається пасивна анафілаксія. А як у старих, звичайно, при достатній кількості (скільки?) введених антитіл?

68. Чи достатньо ураховується при експериментальних і особливо при *клінічних аналізах* алергічних явищ можливість *групової сенсибілізації*, комплексності антигенів, можливості спільних гаптенів у зовсім різних щодо хемічного складу і походження алергенів? Як уявити собі механізм свого роду універсальної алергізації організму при туберкульозі?

69. Чи достатньо з'ясований механізм десенсибілізації? Специфічність десенсибілізації, якщо і можна вважати більш-менш доведеною (Dale, Massini, Brack — на ізольованих органах, сенсибілізованих до трьох антигенів, реакція одержується з кожним при послідовному пропусканні), то самий механізм десенсибілізації чи задовільно пояснюється первісним знищенням відповідних клітинних рецепторів і дальшим накупченням антитіл у крові і захистом клітин за типом так званого феномену Нейссер-Вексберга?

Чи не повинна тоді була б відновлюватися сенсибілізація в той момент, коли клітини починають виробляти преципітини (якщо, взагалі, можна вважати, що суть анафілактичного шоку, як я думаю, полягає в інактивації внутрішньоклітинних ферментів флокулятом), але ще не віддають їх у кров, тобто, примірно, через 7—14 днів після десенсибілізації?

70. Чи не є десенсибілізація переходом сенсибілізації в ще сильнішу, але замасковану (преципітини крові не допускають анафілактогенів до клітин, подібно феноменові Нейссер-Вексберга, нейтралізуючи наявні в них фактори специфічної адсорбції?) форму, за що говорить механізм виникнення феномену Артюса, який свідчить, що під впливом повторних введень антигену спорідненість до нього у клітин, їх сенсибілізація, підвищується?

71. При неспецифічній десенсибілізації зміна (зниження) поверхневого натягу, зміна в'язкості крові (сахароза, бікарбонат, гліцерин тощо), розширення судин (кальцій-лактат, атропін, аміл-нітрит) — чи дійсно пояснюють механізм цієї десенсибілізації (Kopaczewsky), чи ж є супровідними для десенсибілізації клітин явищами, або фізико-хемічними перешкодами для адсорбції анафілактогену і, як думає Doerr, тільки „прикривають" незнання колоїднохемічною термінологією?

72. Чи вірно, що атропін і адреналін мають десенсибілізуюче діяння, чи тільки запобігають спазмові бронхів у морських свинок (паралізують шоковий орган), а десенсибілізує анафілактоген? Чи не таке ж діяння наркотиків, які запобігають розвиткові анафілактичного шоку? Який механізм профілактичного діяння 0,8% NaCl, — не „закупорка" ж клітин для анафілактогену?

73. Чому не настає десенсибілізація при сінній астмі, хворі якою бувають примушені покинути свої місця на весь період квітування трав? Чи алергія це? Чи ж „поленотоксин", не спричиняючи „звички", діє тільки на небагато організмів, біохемічно схильних до прийняття його як токсину, як подразника деяких відділів симпатичної (а не парасимпатичної!) нервової системи?

74. Чи всяку підвищену чутливість, чи всяку змінену реактивність можна назвати алергією? Чи не втратить при цих умовах поняття „алергія" свої специфічні риси і чи не стане синонімом патології?

75. Чи досить з'ясовано зміст таких понять (вірніше, термінів), які відограють таку важливу роль в сучасному вченні про алергію: „конкуренція антигенів"? феномен Нейссер-Вексберга? антисенсибілізація? форсманівські антигени? гаптени? десенсибілізація? специфічність або неспецифічність (Артюс, Kopaczewsky) десенсибілізації? методи і механізм неспецифічної десенсибілізації?

Ряд умов, які сприяють і перешкоджають сенсибілізації та десенсибілізації, потребують ретельного вивчення і критичного розгляду вже наявних даних.

76. Чи вірне твердження (Beckmann), що алкалоз сприяє розвиткові алергічних явищ у людини, у протилежність ацидозові?

77. Як погодити це твердження із спостереженням Rentz-а і Kaktin-а, що кислий режим (додання 1 *см*³ n/5 HCl до звичайної дієти) робить морських свинок інтенсивніше анафілактичними, ніж лужний (додання до раціону 0,7 80% соди)? Rentz і Kaktin вважають ці суперечності позірними, бо, на їх думку, гострий алкалоз у клініці сприяє зв'язуванню кальцію тканин, перешкоджаючи його антиалергічному діянню, а хронічний (в цих дослідах на тваринах) дає зворотний ефект. Чи так це? Чи не занадто просто? Biom в той же час твердить, що кислий режим ослаблює анафілактичну реакцію. Яка, взагалі, роль кальцію при анафілактичному шоку та інших проявах алергічної реакції? Що є об'єктом його діяння?

Ми могли вже переконатися, що немало суперечностей і неясностей є і в сучасних уявленнях про патогенез місцевих алергічних реакцій. По суті кажучи, від клінічних алергічних уртикарій, від різних форм сироваткової хвороби і до феноменів Артюса та Санареллі—Шварцмана нічого достовірного, тільки емпірично установлені факти і сумнівні аналогії.

78. Ось приклад. Чому ревматизм аналогізується деякими авторами з феноменом Артюса, а іншими — з феноменом Шварцмана? Чому б йому не стати алергічною уртикою? Чи доведена при ревматизмі сенсибілізація? Чи дійсно ревматизм — алергічне захворювання?

79. Чи не можна, щоб уточнити поняття, погодитися принаймні, що без сенсибілізації немає алергії і що раніш, ніж зачислити реакцію до алергічних, треба вказати її алерген?

80. Велику увагу привертає до себе тепер феномен Санареллі — Шварцмана. Клінічне значення феномену Шварцмана і подібних йому явищ чи не полягає в тому, що, виникнувши гостро в якомунебудь одному або в кількох місцях, він в результаті створення locus minoris resistentiae і, можливо, схильності до повторень може стати причиною хронічних, патологічних процесів?

81. Феномен Шварцмана, якщо у його виникненні не бере участі ні специфічна імунізація (сенсибілізація), ні вплив гаптенів, ні щось подібне до форсманівських антигенів, чи не є наслідком неспецифічної протеінової (або, вірніше, колоідоклазичної, бо за літературними даними роль активатора може відогравати і крохмаль) стимуляції початкових фаз запальної реакції, спричиненої збудниками, які здатні дати геморагічне запалення в результаті некротизації ендотелію судин?

82. Феномен Шварцмана — це феномен алергії чи ж синергії в указаному попередньому питанні розумінні?

83. Той факт, що феномен Шварцмана не удається спричинити попереднім уведенням у кров активуючого агента і дальшим, через добу, впорскуванням шварцманівського антигену в шкіру, чи не говорить за погляд, що феномен Шварцмана не є феноменом sui generis, а тільки окремим випадком неспецифічної стимуляції гострого геморагічно-некротичного запального процесу.

84. P. Bordet показав, що феномен Шварцмана не одержується з туберкуліном у здорових кроликів; але, якщо впорснути туберкулін у шкіру туберкульозному кроликові, то на місці впорскування утворюється через 24 години набряк, до якого згодом, через три години після ввенного впорскування колі-токсину, приєднується інтенсивна геморагічна реакція, ідентична з феноменом Шварцмана. Чи не доводить це того, що для розвитку феномену Шварцмана потрібна попередня алергізація?

85. Чи не удасться на тій або іншій стадії розвитку феномен Артюса колі-токсином перетворити у феномен Шварцмана, накласти на нього геморагічне запалення?

86. Чи можна вважати твердо установленим, що анафілактоген не може сенсибілізувати швидше, ніж у шість днів (Coca, Wells)?

87. Чи можна на підставі попереднього пункту вважати, що феномен Шварцмана не є проявом місцевої анафілаксії? Чи ж гаптенна анафілаксія виникає швидше?

88. Чи поширюється на феномен Артюса і феномен Шварцмана друга „основна" ознака анафілаксії — десенсибілізація? Той факт, що не поширюється (при розвитку феномену Артюса спостерігається якраз зворотне явище — наростання сенсибілізації при повторних введеннях алергену), чи примушує не вважати ці феномени проявами місцевої анафілаксії?

89. В чім суть спадкової схильності до алергії, суть алергічної конституції?

90. Чи треба визнати алергічними реакціями тільки ті, де є взаємодіяння антиген—антитіло під впливом попередньої сенсибілізації?

91. Чи можна поняття шок-орган при анафілаксії перенести і на інші алергічні реакції?

92. Яка роль у розвитку алергічної реакції порушення функцій парасимпатичної нервової системи? симпатичної нервової системи? печінки? фізіологічної системи сполучної тканини?

93. Яка роль алергії у створенні locus minoris resistentiae?

94. Чи можна, наприклад, вважати проявом алергії звичну, рецидивну бешиху обличчя? Яка, взагалі, роль алергії в рецидивах місцевих запальних процесів?

95. Чи всяка інфекційна хвороба супроводиться алергізацією організму? Які хвороби, на думку сучасної клінічної патології, супроводяться алергізацією організму? Яка роль порушень обміну речовин для розвитку алергічних станів?

96. Чи корисна для організму десенсибілізація?

97. Чи полягає десенсибілізація у знищенні підвищеної чутливості, в заміні її гіпергією або навіть анергією, чи ж, навпаки, вона приводить до ще більшої активності клітин організму щодо алергену?

98. В чім полягає терапевтичний ефект переливання крові при інфекціях — у знятті чи, навпаки, у підсиленні алергічної сенсибілізації, яка переходить при цьому в імунітет і супроводиться підсиленим знищенням алергенів — мікробів і їх токсинів?

Можна було б ще довго продовжувати запитання, але чи не досить і цих, щоб переконатися, що ми далекі ще від з'ясування патогенезу алергії, що саме поняття алергія далеко ще не ясне.

99. Чи можна, дійсно, твердити, що нам відома суть алергічної реакції, якщо услід за деякими сучасними патологами ми заспокоїмося на такому формулюванні: неалергічна патергія, порушення нормергії, відрізняється відсутністю реакції антиген — антитіло від алергічної патергії, яка в свою чергу різниться від паралергічної гипергії з її паралергією і металергією, хоч при кожному з цих станів може спостерігатися перестройка („Umstimmung") яка веде як до гіпергії, так і до гіперергії.

100. Чи не стає ясним після такого визначення, що ждати більше не можна, що треба серйозно взятися до вивчення різноманітних процесів, які лежать в основі реактивності організму, і зокрема процесів, які спричиняють алергічні стани організму, такі важливі для виникнення, перебігу і кінця найважливіших захворювань.

Проблема аллергии в современной патологии и клинике

Акад. А. А. Богомолец (Киев)

(Вступительная речь при открытии конференции по аллергии 1.II 1936 г.)

Уважаемые товарищи!

Созванная Институтом клинической физиологии Академии Наук УССР и Институтом экспериментальной биологии и патологии НКОЗ УССР как небольшая рабочая конференція, наша конференция по аллергии численностью участников и присутствием на ней наиболее авторитетных исследователей проблемы аллергии, съехавшихся со всех концов великого СССР, превратилась фактически во всесоюзный съезд. Уже одно это свидетельствует о важности проблемы аллергии, о глубоком интересе к ней представителей решительно всех областей как теоретической, так и практической медицины.

Да это и понятно! Ведь проблема аллергии — это проблема измененной реактивности организма, часто определяющей течение и исход бо-

лезни. Удивительно ли, что *аллергия, аллергическая реакция* на устах и в мыслях каждого клинициста.

Не менее интересна проблема аллергии и для представителей теоретической медицины. Аллергия вышла за пределы иммунологии и серологии. Проблема аллергии—уже давно одна из актуальнейших проблем патологической физиологии и морфологии. Но аллергия становится также проблемой биофизики и биохимии, ибо она изменяет течение процессов в организме, а наследственная передача аллергии—измененной реактивности организма—делает ее актуальной проблемой генетики и учения о конституции. Ведь учение о диатезах в значительной части своей есть учение об аллергических реакциях организма. Научиться управлять аллергией значит подчинить врачу течение и исход многих важных болезней.

Нельзя закрывать глаза на то, что аллергия и сейчас, несмотря на огромную литературу, содержащую обширный фактический материал, остается понятием в значительной степени эмпирическим.

Перед конференцией — огромное количество вопросов. Многие из них, несомненно, станут темами новых работ теоретиков и клиницистов, так как ответов на них мы до сих пор не имеем. Правильную постановку вопросов, решение которых дало бы возможность установить единство взглядов на сущность аллергии и управлять течением аллергической реакции, я считаю одной из основных задач нашей конференции.

По этой причине я и позволю себе в своем кратком докладе говорить больше о вопросах, требующих разрешения, чем об имеющихся на них ответах.

[Докладчик задает участникам конференции более ста вопросов, преимущественно из области патогенеза аллергических состояний, требующих разрешения. Вот некоторые из них. — *Ред.*].

1. Можно ли во всех случаях аллергических реакций видеть, хотя бы в качестве их primum movens, явления адсорбционного шока? Можно ли, вообще, установить какой-нибудь общий патогенетический признак аллергического состояния в его местных и общих проявлениях?

К этому очень важному вопросу нам придется неоднократно возвращаться.

2. Если анафилаксия не объясняется адсорбционным шоком клетки (Bordet), приводящим к инактивации комплекса внутриклеточных ферментов, так называемого комплемента, к прекращению в клетке ферментативных, каталитических процессов (Богомолец), что наиболее вероятно, то вытекает ли из этого необходимость допустить существование анафилатоксина?

3. Специфичность анафилаксии не находится ли в противоречии с представлением о едином анафилатоксине, или не заставляет ли предполагать существование стольких анафилатоксинов, каково число способных к анафилактизации видов животных, умноженное на число возможных анафилактогенов?

4. Не пора ли отказаться от сомнительных аналогизаций анафилактического шока с токсическим действием гистамина, пептона, обработанных агаром сывороток и т. п., учитывая, что шок как реакция нервной системы может быть следствием различных причин, и не следует ли признать характерным, патогномоничным для анафилаксии (да и для других форм аллергии) специфическую сенсибилизацию клеток антигеном?

5. Итак, каков же механизм аллергической реакции:

а) интоксикация („анафилатоксин")?

б) адсорбция („физическая травма" клетки) с последующей инактивацией внутриклеточных ферментов?

в) специфическая и неспецифическая (?) сенсибилизация и десенсибилизация?

г) где локализируется процесс — в нервной ли клетке, в соматической эпителиальной клетке, в клетке ли физиологической системы соединительной ткани или в гладкой мышце?

6. Какова *природа анафилактогенов и аллергенов?* Обязательно ли они — белки? Можно ли, как я утверждал еще в 1909 г., вызвать анафилаксию к липоидам? Обязательно ли в комплексе (мицелле) аллергена участие липоидного компонента?

7. Разве феномен Артюса не является доказательством того, что повышенная чувствительность клеток (анафилаксия клеток) возрастает вместе с ростом общего иммунитета (титра преципитинов)? Означает ли это, что активный искусственный гуморальный иммунитет сопровождается резким повышением чувствительности (сенсибилизацией) клеток к соответственному антигену?

8. Вакцинотерапию можно ли рассматривать как терапию аллергией? Другими словами, терапевтический эффект вакцинотерапии обусловливается ли появлением антител в крови, или же появлением этих антител в клетках, значительной сенсибилизацией последних к антигену и стимуляцией их защитных свойств? И не являются ли антитела крови только спутниками, показателями возросшего активного иммунитета клеток, не имеющими существенного самостоятельного значения для защиты организма против инфекции? Не по этой ли причине все иммунсыворотки, кроме антитоксических, нейтрализующих циркулирующие в крови истинные токсины, так мало активны при их терапевтическом применении?

9. Можно ли считать вместе с Doerr'ом i Russ'ом, которые получали пассивную анафилаксию, впрыскивая сыворотку кролика, иммунизированного сывороткой барана, не только к бараньей, но и к человеческой, козьей, лошадиной, свиной и коровьей крови, — что дело идет при этом о широкой групповой реакции, а не об увеличении содержания в клетках кролика под влиянием протеиновой стимуляции бараньей кровью природных антител у кролика по отношению к белкам названных видов животных?

10. Как согласовать с единой теорией генезиса анафилактического шока следующие факты: морская свинка сенсибилизируется однократной и минимальной дозой анафилактогена; собака, кролик — двукратными большими дозами; в опытах на изолированной конечности (Дволайцкая-Барышева) сосуды белой крысы становятся чувствительны лишь после десяти вспрыскиваний через 1—3 дня очень больших для такого маленького животного доз — по 1,0 *см*³; интенсивность шока не связана с количеством преципитинов в крови?

11. Достаточно ли учитывается при экспериментальных и в особенности *при клинических анализах* аллергических явлений возможность *групповой сенсибилизации*, комплексности антигенов, возможности общи гаптен у совершенно различных по химическому составу и по происхож дению аллергенов? Как представлять себе механизм своего рода универ сальной аллергизации организма при туберкулезе?

12. Десенсибилизация не является ли переходом сенсибилизации в ещ более сильную, но замаскированную (преципитины крови не допускак анафилактогены к клеткам, подобно феномену Вексберга, нейтрализу содержавшиеся в них факторы специфической адсорбции) форму, за чт говорит механизм возникновения феномена Артюса, свидетельствующи что под влиянием повторных введений антигена сродство к нему у кл ток, их сенсибилизация повышается?

13. Достаточно ли выяснено содержание следующих понятий (вернее терминов), играющих столь важную роль в современном учении об аллерги

„конкуренция антигенов"? феномен Нейссер-Вексберга? антисенсибилизация? форсманновские антигены? гаптены? десенсибилизация? специфичность или неспецифичность (Артюс, Koraczewsky) десенсибилизации? методы и механизм неспецифической десенсибилизации?

Ряд условий, способствующих и препятствующих сенсибилизации и десенсибилизации, требует тщательного изучения и критического рассмотрения уже имеющихся данных.

14. Нельзя ли для уточнения понятий согласиться по крайней мере, что без сенсибилизации нет аллергии и что прежде, чем зачислить реакцию в аллергические, необходимо указать ее аллерген?

15. Феномен Шварцмана, если в его возникновении не участвуют ни специфическая иммунизация (сенсибилизация), ни влияния гаптен, ни что-либо подобное форсманновским антигенам, — не является ли следствием неспецифической протеиновой (или вернее коллоидоклазической, так как по литературным данным роль активатора может играть и крахмал) стимуляции начальных фаз воспалительной реакции, вызванной возбудителями, способными давать геморрагическое воспаление вследствие некротизации эндотелия сосудов?

16. Всякая ли инфекционная болезнь сопровождается аллергизацией организма? Какие болезни современная клиническая патология могла бы считать сопровождающимися аллергизацией организма? Какова роль нарушений обмена веществ для развития аллергических состояний?

17. Полезна ли для организма десенсибилизация?

18. Заключается ли десенсибилизация в уничтожении повышенной чувствительности, в замене ее гипо- или даже анергией, или же, наоборот, она приводит к еще большей активности клеток организма по отношению к аллергену?

19. В чем заключается терапевтический эффект переливания крови при инфекциях — в снятии или, напротив, в усилении аллергической сенсибилизации, переходящей при этом в иммунитет и сопровождающейся усиленным уничтожением аллергенов — микробов и их токсинов?

20. Можно ли в самом деле утверждать, что нам известна сущность аллергической реакции, если вслед за некоторыми современными патологами мы успокоимся на такой формулировке: неаллергическая патергия, нарушение нормергии отличается отсутствием реакции антиген — антитело от аллергической патергии, отличной в свою очередь от параллергической патергии с ее параллергией и металлергией, хотя при каждом из этих состояний может наблюдаться перестройка („Umstimmung"), ведущая как к гипергии, так и к гиперергии?

21. Не ясно ли становится после такого определения, что ждать больше нельзя, что надо приниматься всерьез за изучение разнообразных процессов, лежащих в основе реактивности организма, и в частности процессов, вызывающих аллергические состояния организма, столь важные для возникновения, течения и исхода главнейших заболеваний?

Le problème de l'Allergie dans la pathologie et la clinique

(Discours inaugural à la conférence pour l'allergie, tenu le 1er février, 1936, à Kiev)

A. Bogomoletz, membre de l'Académie

Chers camarades!

Notre conférence, convoquée par l'Institut de Physiologie clinique de l'Académie des Sciences de la RSS d'Ukraine et par l'Institut de Biologie et Pathologie expérimentales du Commissariat du Peuple de la santé publique de la RSS d'Ukraine, s'est transformée en une réunion plénière grâce à la participation de nombreux savants afflués de toutes les régions de la vaste Union soviétique. Ceci témoigne de l'importance du problème de l'allergie, de l'intérêt particulier que lui apportent les représentants de diverses branches de la médecine théorique et pratique.

Cela se conçoit, l'allergie est un problème de la réactivité modifiée de l'organisme, elle détermine souvent le cours et l'issue du processus morbide. Est-il étonnant que *l'allergie, la réaction allergique* soit actuellement présente à l'esprit de tout clinicien?

Le problème de l'allergie n'est pas moins intéressant pour les représentants de la médecine théorique. L'allergie a dépassé déjà les limites d'une étude immunobiologique et sérologique, elle figure parmi les plus grandes questions de la physiologie pathologique et de la morphologie; elle devient aussi l'objet des recherches biophysiques et biochimiques, car elle modifie les processus organiques; transmissible par l'hérédité, l'allergie resp. la réactivité modifiée de l'organisme fait par cela même partie de l'étude de la génétique et de la constitution. L'étude de la diathèse, elle aussi, est en grande partie basée sur la connaissance des réactions allergiques. Apprendre à régulariser le processus allergique — c'est maîtriser le cours et l'issue de nombreuses graves affections pour le médecin traitant.

Nous ne pouvons passer sous silence que l'allergie, malgré de nombreuses recherches déjà faites garde encore une certaine empreinte empirique.

Nombre de questions sont posées devant notre conférence. Beaucoup d'entre elles feront, sans aucun doute, l'objet de recherches ultérieures théoriques et cliniques. Il y a lieu de souligner que nous attachons une importance particulière à ce que les questions discutées à notre conférence soient posées nettement; leur solution nous permettrait de nous faire une idée générale en ce qui concerne la nature de l'allergie et la possibilité de régulariser la marche de la réaction allergique.

Or, permettez-moi de fixer votre attention en premier lieu sur les questions qui demandent encore leur solution.

(L'auteur pose plus de cent questions, principalement sur la pathogenèse de l'état allergique; voici quelques-unes de ces questions. — Rédaction).

1. Peut-on distinguer, dans chaque réaction allergique, bien qu'à titre de primum movens, les traits du choc d'adsorption? Peut-on admettre un symptôme pathogénique commun de tout état allergique soit local, soit généralisé? Nous y reviendrons encore plusieurs fois.

2. Si l'anaphylaxie ne s'explique pas par le choc d'adsorption (Bordet) qui rend inactifs les ferments intracellulaires (complexe dit complément) ou qui amène la suppression des processus fermentatifs catalytiques (Bogomoletz) ce qui est le plus probable, en résulte-t-il la nécessité d'admettre l'existence d'une toxine anaphylactique?

3. La spécifité anaphylactique ne contredit-elle pas l'idée de l'existence d'une anaphylatoxine unique, ou fait-elle supposer l'existence d'un tel nom-

bre d'anaphylatoxines qui correspond aux nombres des espèces animales susceptibles d'anaphylactisation, multiplié par le chiffre d'anaphylactogènes possibles?

4. Il est temps peut-être de rejeter les analogies douteuses entre le choc anaphylactique et l'action toxique de l'histamine ou de peptone des sérums traités par l'agar etc., vu que le choc, envisagé comme réaction du système nerveux, peut résulter de différents facteurs, — et ne convient-il pas d'admettre que l'action spécifique d'antigène sur les cellules présente des caractères pathognomiques de l'anaphylaxie (et d'autres formes allergiques aussi)?

5. Alors quel est donc le mécanisme de la réaction allergique:

a) — intoxication („anaphylatoxine")?

b) — adsorption („trauma physique" de la cellule) suivie d'inactivation des ferments intracellulaires?

c) — sensibilisation spécifique et non-spécifique? désensibilisation spécifique et non-spécifique?

d) — où se localise le processus: dans la cellule nerveuse, dans la cellule épithéliale somatique, dans la cellule du système physiologique du tissu conjonctif ou dans le muscle lisse?

6. Quelle est *la nature des anaphylactogènes et des allergènes?* Sont-ce absolument des protéides? Peut-on provoquer, comme je le soutenais en 1909 encore, une anaphylaxie envers des lipoïdes? Est il absolument nécessaire que dans le complexe (micelle) d'allergène figure un composant lipoïde?

7. Le phénomène d'Arthus ne montre-t-il pas que l'hypersensibilité cellulaire (anaphylaxie cellulaire) accroît parallèlement à l'augmentation de l'immunité générale (titre des précipitines)? Est-ce que ce fait signifie qu'une immunité active humorale artificielle serait toujours accompagnée d'une très grande sensibilité cellulaire à un antigène correspondant?

8. Peut-on envisager la vaccinothérapie comme une thérapie allergique? En d'autres termes, l'efficacité de la vaccinothérapie est-elle due à la formation des anticorps humoraux ou est-elle due à la formation des anticorps cellulaires, à la sensibilisation des cellules envers l'antigène et à la stimulation des facultés défensives des cellules? Et les anticorps humoraux ne sont-ils que les satellites d'une immunité cellulaire augmentée, mais ne protégeant point l'organisme d'une infection? C'est pour cette raison probablement que les anticorps, sauf les antitoxines qui neutralisent les toxines circulantes, sont si peu efficaces?

9. Peut-on partager l'opinion de Doerr et Russ qui ont obtenu une anaphylaxie passive en injectant le sérum de lapin — immunisé par le sérum de mouton non seulement contre le sérum de mouton, mais de l'homme, de la chèvre, du cheval et de la vache. qu'il s'agit d'une réaction de groupe, et non d'une augmentation en quantité des anticorps naturels de lapin contre les protéïdes des espèces animales indiquées, ces anticorps augmentant en quantité sous l'action stimulatrice protéidique du sang de mouton?

10. Comment faire accorder avec la théorie de la genèse unique du choc anaphylactique les faits suivants: le cobaye est sensibilisé à l'aide de l'unique et minime dose d'anaphylactogène, le chien et le lapin en demandent deux injections à forte dose; sur un membre isolé du rat albinos (Dvolajczky-Barycheva) les vaisseaux ne sont sensibilisés qu'après une dizaine d'injections par 1,0 cm³ (très forte dose pour un si petit animal), faites chaque jour ou tous les trois jours. L'intensité du choc est elle liée ou non à la quantité de précipitines dans le sang?

11. Dans les expériences et surtout dans *les analyses cliniques* des manifestations allergiques tient-on compte de la présence possible d'une *sensibilisation de groupe*, de la complexité d'antigènes, de la présence possible des haptènes communs aux allergènes d'une provenance et d'une composition

chimique différentes? De quelle manière se figurer le mécanisme d'une allergisation soi-disant universelle dans la tuberculose?

12. La désensibilisation ne présente-t-elle pas une transition de la sensibilisation à sa forme encore plus forte, mais voilée (les précipitines sanguines ne laissent pas pénétrer les anaphylactogènes dans les cellules en neutralisant, — pareillement à ce que l'on voit dans le phénomène de Wechsberg, — leurs facteurs d'adsorption spécifique), ce dont témoigne le mécanisme d'apparition du phénomène d'Arthus montrant que l'affinité des cellules à l'antigène, leur sensibilisation augmente sous l'action des injections répétées de cet antigène?

13. Les expressions dont on se sert dans l'étude de l'allergie sont-elles bien déterminées quant à leur sens strict? Voici ces expressions et termes: „concurrence des antigènes", phénomène de Neisser-Wechsberg, antisensibilisation, antigènes de Forsman, haptènes, désensibilisation, spécificité ou non-spécificité (Arthus, Kapaczevsky) de la désensibilisation, méthodes et mécanismes de la désensibilisation non-spécifique?

14. N'est-il pas possible, pour préciser la terminologie usuelle, d'admettre au moins qu'il n'y a pas d'allergie sans sensibilisation — et ne convient il pas d'indiquer l'allergène en question avant de classer une réaction parmi les réactions allergiques?

15. Si le phénomène de Shwartzman n'est dû ni à l'immunisation spécifique (sensibilisation), ni à l'influence des haptènes, ni aux substances similaires aux antigènes de Forsman, — ne peut-on supposer qu'il est dû à une stimulation protéidique non-spécifique (plutôt colloïdoclasique, vu que suivant les données littéraires l'amidon peut aussi jouer le rôle d'un activateur) des phases initiales d'une réaction inflammatoire, provoquée par un agent pouvant amener des hémorragies par suite d'une nécrose de l'endothélium vasculaire?

16. Une maladie infectieuse est-elle toujours accompagnée d'une allergisation de l'organisme? Quelles sont les maladies que la pathologie clinique pourrait considérer comme suivies d'une allergisation de l'organisme? Quel est le rôle des troubles métaboliques dans l'apparition des états allergiques?

17. Une désensibilisatton est-elle utile pour l'organisme?

18. En quoi consiste une désensibilisation: est ce une élimination de l'hypersensibilité, ou est-ce une hypersensibilité remplacée par une hypo- et même anergie, ou est-ce une activité encore plus grande des cellules de l'organisme envers l'allergène?

19. En quoi consiste l'effet thérapeutique de la transfusion de sang au cours des infections: en suspension ou en renforcement de la sensibilisation allergique qui se transforme en immunité et est accompagnée d'une destruction accélérée des antigènes, des microbes et de leurs toxines?

20. Peut-on soutenir l'affirmation que nous connaissons la nature de la réaction allergique si nous admettons pour le moment une formule suivant la détermination de certains pathologistes: une pathergie non-allergique — une normergie altérée se distingue d'une pathergie allergique par l'absence de réaction antigène-anticorps, cette pathergie allergique différant à son tour d'une pathergie parallergique avec ses parallergie et métallergie, bien que dans chacun de ces états puisse apparaître une reconstruction („Umstimmung"). amenant soit une hyperergie soit une hypergie?

21. N'est-il pas clair, étant donné une telle détermination, que nous ne pouvons plus attendre, qu'il faut explorer en détail les différents processus constituant la base de la réactivité de l'organisme et en particulier les processus qui provoquent un état allergique toujours si important en ce qui concerne l'apparition, le cours et l'issue de grandes affections?

Місце і значення алергії у клініці

Акад. М. Д. Стражеско (Київ)

Якщо, переглядаючи історію медицини, звернути увагу на розвиток у ній нових ідей, то легко можна переконатися, що більш-менш угрунтовані фактами нові концепції завжди захоплювали то в більшій, то в меншій мірі уми медичних працівників на той чи інший час, і тоді всі явища, які спостерігалися у клініці і були раніш зрозумілими, ставали раптом і незрозумілими, і не досить обгрунтованими, і їх прагнули пояснити, виходячи з нових ідейних засновків. В такий період, природна річ, виникають захоплення, легко забуваються старі, вже досить перевірені факти, замість них підкреслюються нові, які хоч і не досить ще науково обгрунтовані, але мають ту перевагу, що вони нові, отже і спокусливі.

Досить згадати захоплення бактеріологічними ідеями, коли, наприклад, виникнення всякої хвороби, похожої своїми клінічними проявами на інфекційне захворювання, пояснювалося неодмінною інвазією в організм особливого мікроба, специфічними властивостями якого намагалися пояснити як етіопатогенез захворювання, так і особливість його симптоматики, перебіг і кінець, а терапію спрямовували виключно на боротьбу з цим особливим вірусом. Забували зовсім про організм хворої людини, про його опірність, його реакцію на шкідливий фактор і його участь у боротьбі з шкідливістю та обов'язковий, і при тому звичайно вирішний вплив на прояви хвороби, перебіг і кінець її.

В цей ще недавній період, настанов якого багато клініцистів додержується і тепер, велике число захворювань, наприклад, повзучий ендокардит (форма Шотмюллера), вузлуватий періартеріїт (хвороба Meyer-a), вузлувата еритема і багато інших клінічних синдромів змальовувалися окремими інфекційними захворюваннями, при чому специфічність клінічної картини і патологоанатомічних змін цілком пояснювалася специфічністю мікробів, які хоч покищо не відкриті, але обов'язково повинні бути найдені — інакше і бути не може. Упертість прибічників домінуючих ідей у такий період буває настільки велика, що вони не хочуть або не можуть зрозуміти очевидних фактів, які руйнують прийняті ними концепції.

Тепер медицина переживає нове захоплення, а медичні уми захоплені й оповиті алергією. Якщо тепер простежити всю літературу про алергію і постаратися скласти реєстр захворювань, які той або інший автор у той чи інший час старався пояснити з погляду сучасного учення про алергію, то, мабуть, серед хвороб не лишиться ні одної, яка б не приписувалась алергії (див. статті Veil-я, Klinge, Єгорова). І це, не зважаючи на те, що патофізіологія і бактеріологія застерігають, що багато чого в ученні про алергію—анафілаксію і про їх відношення до імунітету є далеко не ясного, і все учення про алергію — анафілаксію багате істотними суперечностями. Це нічого не значить! На неясності і суперечності, спостерігані в експерименті на тваринах, клініцист ладен не зважати і легко їх відкидає

у своїх міркуваннях, заспокоюючи себе тим, що „безкінечну різноманітність перебігу дають у клініці ті захворювання, яким покищо немає аналогії в піддослідних тварин. Ось чому у клініцистів уявлення про алергію повинне створитися далеко ширшим, ніж в експериментаторів. Ось чому за клінікою треба визнати право на самостійні висновки в цій галузі" (Б. Егоров, Аллергические трофоневрозы, Врач. дело, 1936).

Право клініки робити свої наукові висновки, які іноді навіть суперечать теорії, ніхто не стане заперечувати. Клініка теж бере участь у прогресі природознавства, як і теоретичні науки, і кращим доказом цьому може бути хоча б алергія, яка родилась і виховалась у клініці. Проте всяке міркування у клініці повинне бути теж науково угрунтоване, так само підкріплене незаперечними фактами, як і міркування теоретичних біохемічних наук; а якщо є суперечність або неясність між концепціями клініки і теоретичних наук, то вони повинні бути з'ясовані, підкріплені і розв'язані беззаперечними точними фактами.

Чи так справа з алергією? Звичайно, зовсім не так. Про те, що алергічне захворювання кожний клініцист тлумачить по-своєму — залежно від звички до певного строго наукового мислення, залежно від своїх біологічних знань, уміння спостерігати та аналізувати явища коло ліжка хворого, нарешті, залежно від того, наскільки він звик усі патологічні факти вивчати в динаміці. Та це й зрозуміле! Адже і досі як у патофізіології, так і в клініці немає точних показників для алергічного стану. Природна річ, що при такому стані і, взагалі, різноманітності та складності явищ алергії—анафілаксії відкриваються широкі можливості для всяких захоплень. Погляньмо, що в ученні про алергію беззаперечне й установлене як патофізіологією, так і клінікою на основі фактичних даних?

1903 р. віденський педіатр Pirquet, спостерігаючи зміни реакції у шкірі дітей, вакцинованих проти віспи, а також уперше вводячи дітям через шкіру туберкулін, спостеріг, що місцева шкірна реакція на туберкулін у вакцинованих дітей проявляється зовсім інакше, ніж у дітей не вакцинованих. Він назвав це явище алергією. Опрацьовуючи і вивчаючи далі спостережений ним феномен та споріднені з останнім явища так званої сироваткової хвороби у клініці та експерименті, Pirquet спершу дав таке визначення алергії: „Алергія — це змінена здатність реагувати (veränderte Reactionsfähigkeit), якої набуває організм людини або тварини після перенесення хвороби або після попередньої обробки чужими організмові речовинами". Алергія, на думку Pirquet, проявляється, поперше, в тимчасовій зміні швидкості реагування, подруге — в кількісній зміні величини реагування і нарешті, потретє, — в кількісній зміні способу реагування. Отже алергія, по суті кажучи, є чистим клінічним поняттям. Згодом Pirquet у своїх книжках „Allergie des Lebensalters", „Die bösartige Geschwülste" став тлумачити алергію далеко ширше, чим завдав деякої плутанини в понятті про алергію і створив теперішнім авторам сприятливий грунт для всяких фантазій і вільних необгрунтованих міркувань у питаннях алергії.

Справедливість вимагає вказати, що споріднене з алергією явище до Pirquet відзначив у лабораторії французький фізіолог Richet (1902), який спостерігав, що отрута морського їжака при вторинній іньекції діє на тварин швидше і сильніше, ніж у перший раз, якщо між іньекцією був інтервал у кілька днів. Richet назвав спостережене ним явище анафілаксією. Він доручив своєму учневі Артюсу проробити аналогічні досліди з кінською сироваткою на тваринах. Останній показав, що нешкідлива при першій іньекції речовина стає при повторному введенні справжньою отрутою, при чому на місці повторного підшкірного введення утворюється особливий запальний інфільтрат, який закінчується некротизацією і характери-

зується повільним заживленням (феномен Артюса). Описані спостереження Pirquet, Richet і Артюса лягли, як відомо, в основу всього учення про алергію та анафілаксію, розроблюваного понад 30 років теоретиками і клініцистами, які назбирали багато суперечних даних, пояснюваних різними авторами по-різному. Серед авторів, що багато внесли нового в учення про алергію, але в той же час і багато суперечливого, треба згадати Bering-a, Friedberger-a, Doerr-a, Kämmerer-a, Moro, Coca, Sanarelli, Shwartzman-a, Urbach-a, Frugoni та інших Ліквідувати суперечності і неясності в роботах цих авторів намагалася своїми дослідженнями і поясненнями школа Rössle в Німеччині, школа акад. О. О. Богомольця у СРСР.

Цими роботами твердо установлено, що під впливом повторного введення або надходження в організм чужої йому речовини (антигену—алергену), чи буде він алергічної природи чи ні, організм обов'язково через 8—10 днів перестроюється у своїх імунобіологічних властивостях, даючи на повторне введення специфічного антигену подвійну реакцію — в одних випадках у формі набутої зниженої чутливості до нього, в інших же, навпаки, у формі підвищеної чутливості. Це і становить суть алергії, яка, отже, проявляється то гіперергією (анафілаксією), то анергією (імунітет). Виникла перестройка організму залежить як від кількості і властивостей уводжуваного антигену, так і від виду тварини, її конституції, умов життя і попередніх перенесених подразнень, resp. захворювань, харчування та умов оточення. Якщо антиген повторно надходить в організм нормальним шляхом через покриті епітелієм шкіру або слизові оболонки, то він спричиняє тільки місцеву реакцію — анафілактичне (гіперергічне) запалення Rössle, яке характеризується через ненормально підвищену чутливість надмірним запальним процесом, як виразом реакції назустріч антигену з протитілами, що є в клітинних елементах мезенхіми в результаті попередньої сенсибілізації їх тим або іншим антигеном (паралергія). Якщо ж антиген буде введений парентерально, безпосередньо у кров, то при означених умовах розів'ється шок, знову таки в результаті зустрічі специфічного антигену із специфічними антитілами, які теж циркулюють у крові в невеликій кількості, а перебувають переважно в елементах мезенхіми. Де відбувається ця зустріч — чи всередині клітин мезенхіми, чи ж у міжтканинних просторах, — питання і досі не розв'язане. Більше є підстав, базуючись на експериментальних даних (Doerr, Fenyvessy і Freund, Богомолець та інші) твердити, що зустріч відбувається внутрішньоклітинно і справа сходить до внутрішньоклітинного зв'язування комплементу (в капілярному ендотелії, ретикулоендотелії, гладкій мускулатурі тощо), в результаті чого різко порушуються всі процеси життєдіяльності клітин, найрізкіше в нервових клітинах (Богомолець). *Словом, реакція антиген—антитіло лежить в основі алергічного анафілактичного стану, при чому морфологічним виразом місцевої надмірної чутливості є гіперергічне запалення з набуханням і некрозом елементів сполучної тканини та своєрідним стазом. А виразом загальної надмірної чутливості є анафілактичний шок із збудженням всієї вегетативної нервової системи та дальшим її пригніченням, із спазмом гладкої мускулатури, характерними змінами кров'яного тиску, хемізму крові й обміну речовин.*

Вивчення алергічного—анафілактичного стану в експерименті на різних тваринах і зіставлення спостеріганого при цьому стану та симптомів з проявами в людини при різних патологічних процесах, де можна було б припустити наявність алергії, дали змогу Kämmerer-у точніше схарактеризувати симптомокомплекс, властивий алергії. На думку названого автора (і з ним не можна не погодитися) алергія характеризується загальними симптомами, до яких належать: хитання температури, падання кров'яного тиску, шок і мозкові судороги; із шкірних явищ — нестерпне

свербіння, кропив'яна висипка, вазомоторний набряк і навіть геморагії слизових оболонок, чхання, нежить і запалення, коньюнктивіт, шлункова диспепсія, іноді з блювотою, і проноси; у крові — зрушення в лейкоцитарній формулі, еозинофілія і гемоклазичний криз і, нарешті, у судинній системі — падання бокового тиску, парез вазомоторів, місцеве розширення судин та екссудація. До перечислених симптомів при ясно вираженому анафілактичному стані організму треба додати ще симптоми збудження центральної нервової системи, розлад у функціях вегетативної нервової системи з переважанням збудження парасимпатичної, спазми гладкої мускулатури, бронхів із схильністю до набряків легеневої паренхіми та різними розладами обміну речовин, які виражаються порушенням електролітичної рівноваги крові, гіперглікемією, зниженням коагулябельності крові і появою в плазмі крові специфічних антитіл (преципітинів і лізинів).

Означений симптомокомплекс легко спричиняється штучно повторним введенням будьякого білкового антигену парентеральним шляхом, виходить, сенсибілізацією як тварини, так і людини, а анафілактичний шок спричиняється введенням антигену безпосередньо в кров після попередньої сенсибілізації ним. Класичним прикладом останнього стану для людини є сироваткова хвороба або анафілактичний шок після введення будьякої лікувальної сироватки безпосередньо у кров людини, за деякий час перед тим лікованої кінською сироваткою. Як показали дослідження Моро і Келлера, сенсибілізований організм може реагувати не тільки на специфічний антиген, але й на інші антигени, що і становить суть паралергії (неспецифічної алергії). Подруге, в житті трапляються люди, які реагують всіма або частиною симптомів з указаного алергічного синдрому на надходження в їх організм деяких з тих речовин, що для нормальної людини зовсім не шкідливі. Реагують такі суб'єкти або гостро — алергічним припадком, або ж моторним хворобливим станом — алергічним захворюванням, яке характеризується вишеописавим алергічно—анафілактичним симптомокомплексом, при чому існування в цих випадках антигену стає просто проблематичним, бо лише самим припущенням, а не фактом у цьому випадку, є і алергічна природа самого захворювання. Проте пароксизмальне виникнення цього стану, часткова або повна вираженість усього симптомокомплексу, в якому на перший план виступає ураження капілярів, мезенхіми і гладкої мускулатури, звичайно примушує припускати алергічну природу спостеріганого захворювання і прагнути відкрити той алерген, що обумовив розвиток цього стану, отже спершу запідозрити і розпізнати наявність у хворого алергії—анафілаксії, а потім відшукати і самий антиген.

Якими ж засобами і способами орудує клініка для досягнення цієї мети? Виявляється, що головним методом є аналіз анамнестичних даних, де можна найти вказівки, що всякий раз за введенням або після попадання з оточення тої чи іншої речовини в організм хворого наставав припадок, що характеризувався тими самими проявами, які належать до групи алергічного симптомокомплексу. І цим в більшості випадків клініцист задовольняється, щоб, знаючи про існування алергії у хворого, діагностувати спостеріганий припадок як захворювання алергічної природи. Потім тільки починається шукання того алергену, який міг би бути винен у створенні захворювання. Користуються для цього шкірними пробами. Після скарифікації шкіри, як і при шкірній туберкуліновій пробі Pirquet, наносяться субстрат чи екстракт з лупи або екстракт з волосся чи шерсті тварин, екстракт із спор різних рослин, якунебудь рідину, наприклад, екстракти з різних харчових продуктів, які мають білкові тіла або їх продукти, іноді капельки вина або якунебудь фармакологічну речо-

вину, екстракт або вакцину різних бактерій. Коли шкірна реакція випадає позитивною, то в клініциста не лишається сумніву, що він правильно розпізнав алергічну природу захворювання і навіть визначив агент, що спричиняє захворювання. Правда, останнім часом наявність алергічного стану у хворого прагнуть довести і точнішим та складнішим об'єктивним способом. Для цього користуються, на пропозицію Storm van Leuwen-a, шкірною пробою з уведенням екстракту людської лупи (за цим автором, при алергії проба випадає позитивною в 90—95% і дуже рідко в нормальних людей, що підтвердив, між іншим, своїми дослідженнями Kämmerer). Потім застосовують впорскування адреналіну за Tonietti і, найшовши ваготонічний тип реакції на нього, вважають доказом наявності алергії. Користуються глобуліновою реакцією Mayer-Micheis-a, цитологічним дослідженням вмісту пухиря за Kaufmann-ом та іншими, менш популярними пробами. На підставі аналізу анамнестичних даних, при різних захворюваннях і позитивних результатів як при шкірних, так і при інших указаних пробах, клініцисти склали список захворювань, зачислених до так званих алергічних. Цей реєстр після описання своєрідної реакції кровоносних судин і мезенхіми при попередній сенсибілізації організму, встановленої школою Rössle, останнім часом збільшився на велике число захворювань, де при гістологічному дослідженні органів находять своєрідну гранульому, розкидану в мезенхімальній тканині навколо судин.

Подаємо більш-менш усі патологічні форми, при яких, за сучасними уявленнями, відбуваються алергічні або анафілактичні процеси.

I. *Кропив'янка*, бронхіальна астма, еозинофільний бронхіальний катар, *сінна горячка*, вазомоторний реніт, набряк Квінке, алергічно-анафілактичні порушення шлунка і кишок, мігрень, екзема.

II. *Пурпура Шенлейн-Геноха*, хронічні інфекційні захворювання (сепсиси, *туберкульоз*, сифіліс тощо), *ревматизм*.

III. Глисні захворювання (трихінельоз, ехінококоз тощо).

IV. Захворювання органів і систем: *дифузні гломерулонефрити*, захворювання серця і судин, ендотеліози, інтерстиціальні гострі і хронічні пневмонії, крупозна пневмонія (?).

V. Хвороби обміну: подагра, діабет (?).

Проте потік нових захворювань, які прагнуть зачислити до алергічних, не припиняється, особливо після робіт Метальнікова, який показав, що умовні рефлекси Павлова можуть бути і мають значення при створенні імунітету, і після описання окремих випадків безперечно алергічних захворювань, де хворобливі явища залежали від діяльності та стану нервової системи і виявилися як умовні рефлекси (випадки Ziocisti, Storm van Leuwen-a, Bergmann-a та інших авторів). Останнє дало привід деяким авторам, наприклад Єгорову, говорити про психічні алергени, про сенсибілізацію психіки тощо. Чи не ясно, що вся ця патологія в захопленні новим ученням про алергію намагається сама перестроїтися? Чи не є це гіперергічним анафілактичним станом самої клініки? Чи не час уже поставитися стриманіше до учення про алергію і, не зменшуючи її значення в патології, одвести їй, хоч і значне та почесне місце в патогенезі багатьох захворювань, але все таки обмежити її якиминебудь рамками? Для цього треба насамперед скласти собі ясну уяву про механізм виникнення алергічного стану і безперечні ознаки його. Розуміється, це можна зробити тільки в експерименті на тваринах і тільки почасти в експерименті на людях. І потім уже в клініці найти об'єктивний метод виявлення при тому або іншому захворюванні цих безперечних ознак алергічного стану.

Безперечним моментом у розвитку алергічного стану, як учить експеримент, є сенсибілізація організму повторним надходженням у нього антигену, який імунізує і перестроює в основі його біологічні властивості.

Без попередньої сенсибілізації не може виникнути алергія, resp. анафілаксія, і не може утворитися набутий імунітет (імуногенна анергія). Як відомо, алергічна перестройка організму може статися або під впливом живого антигену і його продуктів життєдіяльності та розкладу тканин, що виникає від контакту їх з живим антигеном, або в результаті попадання в організм тим або іншим шляхом мертвого антигену — якоїнебудь фізико-хемічної речовини. В тому або іншому випадку на повторне проникнення в організм антигену, незалежно від його природи, реагує весь захисний апарат організму і переважно мезенхімальна тканина, виробляючи антитіла, які лишаються не тільки переважно в клітинах мезенхіми, але надходять і в кров і циркулюють у ній при достатньому їх продукуванні, що залежить від біологічних властивостей організму і від кількості та повторності надходження антигену в організм при сенсибілізації. Як тільки сенсибілізація виникла, дальше надходження специфічного і до певної міри і неспецифічного антигену (пор. роботу Meyer-a) спричиняє блокаду клітин, де є рецептори, переважно клітин фізіологічної системи сполучної тканини, від чого настає, за Богомольцем, інактивування каталітичних процесів у клітинах і життя в них припиняється, а на місці попадання антигену виникає, як показали роботи школи Rössle, моментально стаз і розвивається швидко гіперергічне запалення, переважно, природна річ, у мезенхімі коло судин. Утворюється, виходить, своєрідна гранульома, яка проробляє певний цикл розвитку та еволюцію. Нетрудно зрозуміти, що тканинна реакція на надходження периферичного антигену повинна залежати, з одного боку, від кількості і властивостей самого антигену, а з другого — і від біологічних властивостей організму. Вона може в одних випадках обмежитися простим набряком та активною гіпертрофією мезенхімальних елементів, а можливо, і похідних ектодерми, наприклад залоз у слизових оболонках, що супроводиться підсиленням їх діяльності. В інших же випадках тканинна реакція дає утворення гранульоми, звичайно, не завжди тої самої будови, яка зазнає не одної і тої ж еволюції. Це залежить від кількості та властивостей антигену і від біологічних властивостей та умов життя алергізованого організму. Природно думати, і це підтверджується гістологічним дослідженням, що будова гранульоми при живому антигені, несучи ті самі специфічні риси, буде трохи іншою, ніж при неживому антигені.

Отже всякий алергічний, resp. анафілактичний, стан організму характеризується наявністю певних змін мезенхіми і присутністю у клітинах та крові специфічних рецепторів. *Указані моменти (сенсибілізація, тканинна своєрідна реакція і наявність антитіл) є характерними „облігатними" ознаками алергії, і, на мою думку, ми маємо право визнавати в людини або тварини алергічний стан лише там, де є ці ознаки.* Відсутність хоча б одної з них позбавляє природознавця або клініциста права визнати у спостеріганому хворобливому стані алергію. Проте, як сказано вище, алергічний—анафілактичний стан супроводиться деякими іншими проявами гемодинаміки, нервової системи, хемізму крові тощо. Останні ознаки, звичайно, мають теж діагностичне значення, але наявність тільки їх, нам здається, ще не дає права розпізнавати алергічний стан, — необхідна наявність вищеуказаних облігатних ознак. Тут ми повинні зауважити, що одною з цих ознак, і в той же час найваріабельнішою, є морфологічні зміни. Ми вже говорили, що ступінь їх надзвичайно різний — від простої активної гіперплазії і підвищеної чутливості до звичайної гранульоми із стазом, з фібриноідним запаленням, з набряком та некрозом і дальшою проліферацією мезенхімальних елементів.

Аналізуючи всі описані досі клінікою алергічні захворювання, в алергічній природі яких не можна сумніватися, доводиться на підставі харак-

теру тканинної реакції поділити їх на дві основні групи: *1) захворювання, де алергізуючим фактором є живий антиген, і 2) захворювання, де антиген мертвий.* Перші з них (інфекційно-паразитарні), як показують гістологічні дослідження, характеризуються звичайно не тільки присутністю антитіл, стазом, набряком, гіпертрофією мезенхімальних елементів, але і *розкиданою скрізь в організмі гранульомою.* Другі (кропив'янка, сінна гарячка, астма тощо) відзначаються тільки невеликим продукуванням антитіл, місцевим набряком, підсиленням діяльності слизових залоз на місці проникнення антигену і функціональною гіпертрофією сполучнотканинних елементів при відсутності інших характерних елементів гіперергічного запалення (гранульоми). Нам думається, що присутність гранульоми при живому антигені пояснюється в цих випадках попаданням в місця утворення не тільки білкових тіл і токсинів, але і живого вірусу (досліди Bieling-a, Magrassi та інших). Але про це мова далі.

Завданням об'єктивної діагностики в клініці є виявлення безумовних і факультативних ознак алергії паралельно, розуміється, з аналізом анамнестичних даних і детальним науковим клінічним спостереженням за хворими з погляду алергічної симптоматології. Ми пропонуємо для цього користуватися такою діагностичною методикою, прийнятою в наших клініках.

Хворий перебуває весь час на ліжковому режимі й одержує мішану їжу тої самої калорійності (2500—3000 калорій — не більше 200 *г* вуглеводів і 100 *г* білків, решта ж — жири та сирі овочі) і ту саму кількість рідини.

Перші три дні провадиться докладний опис хворого, status praesens детально записується. При точному збиранні анамнезу звертається особлива увага на алергічні прояви в минулому в нього самого і в його батьків, братів і родичів. При об'єктивному дослідженні, звертається увага на його конституцію, шкіру, слизові оболонки, лімфатичний апарат, нервову систему, ендокринний апарат, шлунково-кишковий тракт, особливо на печінку. Велика увага звертається і на капілярну систему, робиться проба Мак Клюра-Ольдріча, функціональні проби серцевосудинної системи, нервової системи (респіраторна аритмія, окулопресорний рефлекс, рефлекс Чермака тощо). Досліджується функція нирок за принципом денсиметрії, за методом наших клінік (див. роботу Каган).

На четвертий день визначається основний обмін. Досліджується морфологія, хемізм крові на всі чисто інгредієнти. Визначається РОЕ, *p*H крові, лужний резерв; береться кров для визначення в ній специфічних антитіл і концентрацій комплементу (реакція Veil—Buchholz-a). В цей же день робиться кількісний і якісний аналіз сечі (загальний азот, азот сечовини, амоніак, поліпептиди, амінокислоти, креатин, креатиніни, сірка, сечова кислота, P, *p*H сечі).

На п'ятий і шостий день провадяться шкірні проби з різними алергенами (екстракти з бактерій, вакцини, екстракт з лупи, туберкулін тощо); потім робиться проба Mayer—Michels-a, проба Tonietti, проба Kaufmann-a з хемічним і морфологічним дослідженням пухирової рідини, проба Праустніц — Кюстнера.

На восьмий день провадиться гемоклазичний криз за методом, прийнятим у наших клініках (див. роботу Євтухової і Яновського).

Далі призначається десенсибілізуюча діета з обмеженням вуглеводів, лікування саліциловими препаратами, впорскування у вену гіпосульфіту, застосування кварцу тощо. Коли клінічні симптоми алергічного стану проходять, дослідження в тому ж порядку повторюється. Грунтуючись на різниці між результатами, одержаними під час яскравого алергічного стану, і результатами, одержаними в період його зникнення, ми хотіли

підійти до виявлення тих ознак, які для алергічного стану є характерними, визначними.

Для цього ми дослідили достатнє число хворих у клініці, у яких можна було б підозрівати алергію (див. список алергічних захворювань). Але улюбленим нашим об'єктом були гострі ревматики й астматики із status asthmaticus. Ця категорія хворих найзручніша для дослідження, бо клінічні ознаки алергічного стану тут виражені найяскравіше.

Робота, проведена під моїм керівництвом колективом співробітників (Євтухова, Яновський, Примак, Солнцев, Гейлік, Аденський, Соколінський, Айзенберг, Хацкевич, Віноградова, Шур), далеко ще не закінчена, і я, мабуть, не мав би права говорити про результати. Проте дозволю собі зробити попереднє повідомлення, що інфекційна алергія (ревматизм) і неінфекційна (астма) характеризується з боку крові та обміну більш-менш тими самими ознаками; тільки при інфекційній алергії всі ці симптоми виявлені ясно, а при неінфекційній вони тільки намічені, а деяких з них і зовсім немає (частковий алергічний симптомокомплекс). Порівняно з нормою під час алергічного стану є зниження процента білків із зміною білкового коефіцієнта в результаті збільшення глобулінової фракції, підвищення кількості залишкового азоту та амоніаку, підвищення цукрового рівня, зменшення процента холестерину та сечової кислоти і підвищення кількості молочної кислоти, загального фосфору, калію та кальцію і підвищення лужного резерву. *Але що є характерним, так це кількість комплементу,* який різко знижується при інфекційній алергії, і наявність при ревматизмі специфічних протистрептококових антитіл у сироватці крові. Крім того, при хворобі Буйо спостерігається прискорене осідання еритроцитів, нерідко помірна еозинофілія і, нарешті, характерні зміни в капілярній системі, які, коротко кажучи, зводяться до втрати у капілярів нормального співвідношення між венозним і артеріальним відділами, до явищ капіляриту навіть з утворенням аневризматичних вибухань, до появи в них крововиливів (феномен Шварцмана) і, нарешті, до появи в деяких з них ділянок з плазматичною струминою (Plasmaluken) і з спазмом ділянок вище, переповнених еритроцитами (феномен Gerlach-a).

Як відомо, за нашою теорією ревматизму, сенсибілізація організму з первинного інфекційного фокуса є причиною розвитку всього ревматичного синдрому. За цією теорією, гострий припадок ревматизму з припуханням суглобів є виразом гострого алергічно-анафілактичного стану, який розвивається в сенсибілізованому організмі в результаті надходження з фокуса, найчастіше стрептококового, живого антигену, його ендотоксину і продуктів розпаду клітин, що може бути прирівнене до розв'язуючої іньекції у тварини, попередньо сенсибілізованої. Якщо стати на погляд Богомольця щодо сенсибілізації, то при надходженні в організм маленьких доз антигену в ньому виробляються антитіла, які лишаються в клітинах (сесильні рецептори), між іншим і в ендотелії капілярів. Тоді стане зрозумілим, що антиген, який надійшов з фокуса, повинен адсорбуватися ендотелієм кровоносних капілярів, від чого в результаті коагуляції і припинення каталітичних процесів настає інактивування в ньому фізіологічних процесів. З другого боку, сенсибілізація, як відомо, спричиняє подразнення гладком'язових елементів, в даному випадку Руже-Мейєрівських клітин, від чого настає місцевий спазм в деяких капілярах, що обумовлює стаз червоних тілець вище спазму і плазматичний кровообіг в них нижче (феномен Gerlach-a).

Тут я повинен сказати, що із зникненням симптомів гострого ревматизму морфологія і функція капілярів повертається до норми. Такі зміни нам не доводилося покищо бачити в капілярній системі при астмі. Тому треба думати, що описувані зміни характерні для інфекційної алергії.

Щодо результатів шкірних проб при інфекційній алергії, то хоч вони і випадають, наприклад, при ревматизмі Буйо із стрептококовим антигеном у 75% випадків позитивно і слабо і мало виходять після зникнення ревматичного стану, проте надавати їм великого значення через можливість неспецифічної алергії, нам здається, трудно.

Підсумовуючи дані копітких досліджень наших клінік, проведених для розпізнання алергічного стану, ми повинні признатися, що найти певні, безперечні клінічні тести для алергії нам покищо не удалося і діагностика алергії, отже, покищо повинна базуватися переважно на даних анамнезу, на клінічних симптомах паралельно з результатами специфічного вищеуказаного дослідження хворого; так само вона повинна грунтуватися на характерних, уже відомих особливостях (школи Rössle, Абрікосова) морфологічних змін у тканинах, які є, на думку Rössle, еквівалентом алергії.

І проте, не зважаючи, що з строго наукового погляду тепер ще не можна визнати, що ми маємо змогу точно і безпомилково розпізнати алергічний стан, учення про алергію зайняло у клініці належне місце і змінило зовсім наш погляд як на природу і патогенез багатьох спостеріганих у людини захворювань, так і на терапію їх.

Через недостачу часу я не маю змоги розглянути всі захворювання, при яких є алергія. Скажу тільки про ті захворювання, де розгляд патологічного процесу з погляду учення про алергію дає найразючіші наслідки, що, очевидно, повинне позначитися і вже позначилося на висвітленні і лікуванні їх. Для першого прикладу візьму гострий гломерулонефрит. Як відомо, гломерулонефрит у клініці трапляється у двох формах: 1) гніздний гломерулонефрит, який розвивається завжди протягом інфекційного процесу, і 2) дифузний гломерулонефрит, який виникає в період видужання через деякий час (тижнів через 2—3) після зникнення виразних клінічних ознак інфекційного захворювання. Найчастішою причиною захворювання гломерулонефритом уже давно вважається який-небудь стрептококовий або пневмококовий процес; здавна сприятливим моментом у виникненні дифузного нефриту вважається охолодження—простуда. Ураження гломерул при обох формах гломерулонефриту раніш приписувалося шкідливому діянню самих мікробів і переважно їх токсинів, які проходять через судини клубочка. Ніхто з клініцистів не звертали уваги на різну симптоматологію гніздного нефриту і нефриту дифузного, як не звертали, за деяким винятком (Langhans, Friedländer, Klichel), патологоанатоми достатньої уваги на те, що в ранніх стадіях дифузного нефриту (як і слід було сподіватися, коли вважати, що справа йде про запалення клубочка) є не підсилене кровонаповнення клубочків, а навпаки, як показали Volhard, Leschke та інші, клубочкові петлі порожні, не мають червоних тілець, широкі, здуті й наповнені тільки кров'яною плазмою, серед якої трапляються окремі нейтрофіли (феномен Gerlach-a). В окремих випадках порожні не тільки петлі клубочка, а й vas afferens і навіть міжканальцеві капіляри (Volhard). В усіх цих судинах, особливо в петлях клубочків помічається набухання ендотелію. Це збідніння кров'ю петель усіх клубочків при дифузному гострому гломерулонефриті на початку захворювання, як і відносна та несподівана раптовість клінічного прояву захворювання нирок, мало привертало увагу клініцистів та патологів; тільки окремі з них (Friedländer) говорили, що „тут є процес sui generis, аналогічного якому не можна найти в патології". Введення в клініку систематичного дослідження кров'яного тиску і капіляроскопії ніби трохи пояснило справу. Виявилося, що ще задовго до з'явлення сечових симптомів, в період інкубації дифузного гломерулонефриту, уже буває прогресивне наростання кров'яного тиску і, як показали дослідження Munk-a,

Otfried, Müller-a, Kyllin-a, а в нашій клініці Скульського, завжди є і підвищення капілярного тиску та ясні зміни в усіх капілярах тіла, функціональні порушення в капілярній системі і справжні капіляритн, чого немає при гнізному гломерулонефриті. Виявилося, що ураження клубочкових капілярів при дифузному гломерулонефриті є лише виразом ураження всієї судинної системи, що раніш твердив Munk. Після цих спостережень патогенез дифузного нефриту ніби став з'ясовуватися: бактеріальний токсин уражає весь судинний апарат організму, в тому числі і судини ниркових клубочків. Лишилося незрозумілим, чого, як при гнізному нефриті, цього не стається на висоті інфекційного процесу, а ураження виникає майже раптово через деякий час. Так само лишилася нерозв'язаною причина дивної картини — відсутності наповнення кров'ю клубочкових судин при широкому просвіті і прогресивному збільшенні артеріального тиску. Volhard пояснював останнє функціональним порушенням кровообігу — спазмою або інтертубулярних артерій, або vas afferens, від чого розвивається ішемія тканини з дальшою її дегенерацією. Раптовість настання набряку при гострому дифузному нефриті я давно пояснював тільки перерозподілом води в організмі в результаті наявних характерних зрушень у білкових фракціях крові, тобто впливом зміни співвідношення онкотичного і гідростатичного тисків, а також підсиленням прохідності стінок капілярів, порівнюючи це явище з гемоклазичним кризом. Лишалося дізнатися і зрозуміти причину цієї спазми дрібних прекапілярних судин. Це зробив учень Volhard-a Mazugi, почавши патогенез гострого дифузного гломерулонефриту розглядати з імунобіологічного погляду і в цьому напрямі поставивши експеримент. Mazugi створив гіпотезу виникнення цього захворювання, звернувши увагу як на своєрідну патологоанатомічну картину в нирці, так і на обов'язковість інкубаційного періоду для гострого гломерулонефриту. Гіпотеза полягає в тому, що ураження судин є лише виразом анафілактичного запалення в результаті зустрічі в ендотелії судин накупчених у ньому рецепторів з антигеном (Antigen-Antikörperreaktion). Правильність свого припущення Mazugi довів в експерименті. Спершу на щурах, впорскуючи внутрішньовенно їм специфічну нефротоксичну сироватку, одержану від кролика, імунізованого емульсією з нирки щура, він дістав типовий гломерулонефрит, отже довів, що сполучення антигену із специфічними тілами веде до ураження судинного апарата з підвищенням прохідності стінок капілярів і до розвитку інтракапілярних процесів, а також до переповнення капілярів гомогенною білковою масою із скупченням лейкоцитів і набуханням капілярного ендотелію при загальній тканинній ішемії. Виходить, одержані таким способом зміни в нирках нагадують картину дифузного гломерулонефриту в людини. Дальшими дослідами на кроликах, яким внутрішньовенно впорскувалася сироватка качок, імунізованих емульсією кролячої нирки, Mazugi показав, що і клінічна картина одержуваного нефриту цілком нагадує картину при дифузному гломерулонефриті людини. Спостерігається та сама альбумінурія, гематурія, циліндрурія, підвищення артеріального тиску, збільшення залишкового азоту крові і набряк всього тіла. Далі, впорскуючи безпосередньо в судини кролика кінську сироватку після попередньої сенсибілізації і без неї, Mazugi показав, що нирка при загальній сенсибілізації схильна до захворювання і що гломерули при цьому уражаються дифузно. Нарешті, вводячи в ниркову артерію яєчний білок, Suzugi найшов, що при попередній сенсибілізації також розвивається типовий дифузний гломерулонефрит, в той час як у нормальних тварин стаються лише характерні гнізні ураження, які нагадують гнізний гломерулонефрит у людини. Отже з цих дослідів стає ясним, що при гнізному гломерулонефриті інфекційний токсичний

агент завдає шкоди і уражає інтактну тканину нирки, в той час як при розлитому гломерулонефриті він попадає на ниркову тканину в сенсибілізованому організмі. Нарешті, роблячи періодичні щеплення кроликів стрептококів та кишкової палички і спричиняючи появу в крові їх цих мікробів, Suzugi міг переконатися, що типовий дифузний гломерулонефрит виникає в той момент, коли весь організм приходить у стан алергії. Досліди Suzugi були повторені і підтверджені в інституті Фара, а також Кашівабарою. Ці ж дослідники, як і Suzugi, прийшли теж до висновку, що виникнення дифузного гломерулонефриту під впливом бактеріального токсичного агента може бути тільки в тому випадку, коли є певна схильність у ниркової тканини, тобто, коли одночасно діють і алергічний фактор, і своєрідний специфічний токсичний антиген.

Цими дослідженнями остаточно, мені думається, установлено значення алергії в патогенезі дифузного гломерулонефриту, про що я дозволив собі давно уже говорити, аналізуючи клінічні явища та ускладнення при стрептококовому сепсисі.

На цьому прикладі ми бачимо, яке величезне значення має трактування патологічних процесів з імунобіологічного погляду. Воно пояснює нам незрозумілий патогенез і дає в руки справжні методи лікування. Тепер повинно бути ясним для кожного, що після кожної стрептопневмококової інфекції треба стежити після падання температури за кров'яним тиском і капілярними судинами; треба вчасно розпізнати стрептококову алергізацію вивченням шкірних реакцій і по результатах дослідження концентрації комплементу — алергію, що настає; треба вчасно десенсибілізувати організм обмеженням вуглеводної діети, вакцинацією стрептококовим антигеном, переливанням малих порцій крові тощо, щоб запобігти розвиткові дифузного гломерулонефриту. Дозволенна річ думати, виходячи з описаного патогенезу дифузного гломерулонефриту, що блискучі результати раннього лікування шкарлатини за методом Зюкова (переливанням крові) буде мати своїм наслідком перехід організму через анафілактичний шок в антианафілактичний стан, тобто зняття сенсибілізації, а також запобігання післяшкарлатинозному дифузному гломерулонефритові.

Але ще більший переворот у трактуванні і розумінні як різних клінічних форм, так і всієї симптоматології зробило учення про алергію в інфекційних хворобах.

Уже асистент Pirquet Шік намагався пояснити закономірність перебігу багатьох гострих інфекцій розвитком алергічного стану в організмі. Він вважав, що інкубаційний період при інфекції — це період, потрібний для сенсибілізації організму і переводу його із стану анергії в стан алергії. На думку Шіка, після цього настає розпал хвороби з різноманітними симптомами з боку органів і тканин та високою температурою, що залежить від переходу організму в гіпералергічну стадію, за якою іде при поліпшенні хвороби зменшення всіх симптомів алергії — анафілаксії і перехід у гіпералергію і, нарешті, настає видужання — імуногенна алергія.

Отже під впливом гострої інфекції організм перестроюється, а специфічні імунні тіла в ньому і реактивна здатність його ще лишаються на довгий час. І тепер ми знаємо, що така перестройка залежить переважно від фізіологічної системи сполучної тканини. Під час гострих інфекційних хвороб можна найти в період гіперергії в цій системі, як показали Dietrich, Sigmund і особливо учні Rössle, морфологічні ознаки гіперергічного запалення, наприклад, гістоцитоми при черевному тифі, гранульоми при хворобі Банга тощо. Деякі інфекційні хвороби, видимо, і виникнути не можуть без попередньої алергізації організму. Rössle припускає, що деякі інфекційні форми можуть розвиватися тільки в умовах паралергії, наприклад висипний тиф і шкарлатина. Наявність гранульоматозних змін

у судинах при висипному тифі, які нагадують своєю гістологічною будовою нодозний періартеріїт, зміни в серці і в капсулі суглобів при шкарлатині, цілком схожі на гранульому при гострому ревматизмі, свідчать про те, що збудник цих захворювань попадає не на інтактний грунт, а в організм, попередньо сенсибілізований, на алобіотичний грунт. Звідси ясно, що і багато симптомів при цих хворобах, як і інших інфекційних захворюваннях, повинні бути приписані не стільки інтоксикації організму інфекційною отрутою, скільки явищам алергії.

Але особливо став корисний для розуміння перебігу, симптоматології і патологоанатомічних змін в організмі імунобіологічний погляд при трактуванні всіх явищ, які відбуваються в організмі хворого з хронічними інфекціями. Перший, хто став розглядати з погляду імунологічної перестройки всі клінічні і патологоанатомічні зміни при туберкульозі і виявив закономірність їх зміни при цьому захворюванні, був Ранке. Виявилося, що алергічна реакція буває в організмі переважно у другій стадії легеневого туберкульозу. Спостерігши поступовий перехід в імуногенну аналергію в третій стадії, коли туберкульозний процес локалізується в одному якомунебудь органі, і, зіставивши особливості перебігу та розвитку старанно ним вивчених морфологічних процесів з клінічними, Ранке запропонував свою класифікацію легеневого туберкульозу, основану не на властивостях вірусу або патологоанатомічних змінах у легенях в різні періоди туберкульозу, а виключно на імунобіологічних властивостях захворілого організму. В дальшому на користь розумінню перебігу туберкульозу учення Ранке, виходячи з його концепції про закономірності розвитку імунітету, розвинули і доповнили Redeker, Assmann, Romberg, Bracuning, Ulrici, Ickert та інші. І тоді нам тільки став зрозумілий перебіг легеневого туберкульозу, равне утворення каверн після раннього інфільтрату, надзвичайна чутливість хворих у другому періоді легеневого туберкульозу до інших інфекцій, незалежно від інфекції кохівськими бацилами при дисемінації, які ведуть до виникнення неспецифічних пневмоній, і вся надзвичайна строкатість клінічної картини другого періоду легеневого туберкульозу із швидкою зміною стетоакустичних явищ, правильно оцінити яку можна, тільки взявши на увагу гіперергічний стан організму. Ці висновки не узгоджуються з результатами експериментів над зараженими туберкульозом кроликами, які показали, що введення в трахею навіть мало вірулентних мікробів у другому періоді веде до утворення тяжких неспецифічних пневмоній, схильних і до нагноєння, і до некрозу, що треба пояснити попередньою сенсибілізацією легеневої тканини туберкульозним антигеном (Schwarz).

Я дозволю собі спинитися на деяких клінічних проявах у туберкульозних хворих у другому періоді легеневого туберкульозу, бо правильна оцінка їх має величезне практичне значення. Особливо це стосується тих хворих, які є конституціонально нервово стигмованими і в яких алергічний стан спричиняється до надмірного подразнення як вегетативної системи, так і всієї гладкої мускулатури, підлягаючи між іншим у своїй функції нервовій та ендокринній системі. У цих хворих ми спостерігаємо нерідко спазми судин голови, які настають раптово і тривають до кількох день і тижнів і супроводяться такими сильними головними болями, що доводиться думати про менінгіт. Проте раптовий початок і такий же несподіваний кінець головного болю, не зважаючи на його упертість, примушує зробити висновок тільки про мігренеподібний стан, що і підтверджується дальшим перебігом. Такі ж спазми спостерігаються в туберкульозних хворих другої стадії в ділянці пілоруса шлунку і кишок, особливо colon transversum. Супроводячися нудотою, блювотою і напруженням черевного пресу, вони нерідко вводять в оману навіть досвідченого

спеціаліста, який вважає весь симптомокомплекс за туберкульоз кишок, туберкульозний перитоніт, особливо в зв'язку з тим, що такі явища з боку черевної порожнини часто збігаються у часі з вторинною інфільтрацією легень, що супроводиться, розуміється, і підвищенням температури. Не можу не вказати ще на припадки болісного задушливого впертого кашлю в таких хворих, який супроводиться виділенням слизовою пінястого харкотиння. Цей кашель залежить від раптового гострого набряку гортані і трахеї; він нерідко дає привід підозрівати специфічну інфекцію гортані. Насправді ж цей набряк, подібно вазомоторному ренітові, треба пояснювати тільки надмірною чутливістю сенсибілізованої слизової оболонки до туберкуліну. Такі припадки набряку спостерігаються в цьому періоді і в усій пошкодженій частці легені. Набряк раптом починається і раптом минає, очевидно, під впливом надходження з активного фокуса туберкуліну, а можливо, і кохівських бацил, на що гіперсенсибілізована легенева тканина відповідає по закону алергії швидким стазом і набряком. Описані явища, як і перифокальне запалення, стало нам зрозумілим лише після того, як ми почали розглядати всі процеси при туберкульозі легень з погляду алергічної перестройки організму.

До сказаного треба додати, що під впливом учення про алергію стали вживати для діагностування наявності туберкульозного фокуса шкірні реакції, які дозволяють установити час зараження організму туберкульозом, стежити за інтенсивністю його проявів та загостренням, а також за затуханням процесу і визначити його кінець. Ці самі шкірні проби дали привід Кальману разом з Нобекуром, який вивчив час настання первинної інфільтрації в дітей і переконався, що після народження діти навіть від туберкульозних батьків бувають вільні від туберкульозу, запропонувати активну імунізацію дітей.

Під контролем тої ж алергічної реакції і рентгенівського дослідження, як відомо, тепер іде терапія легеневого туберкульозу, перебіг якого став таким зрозумілим клініцистові в результаті зіставлення даних алергічних реакцій, клінічної картини і рентгенограм легень, які дозволяють при сучасній рентгенотехніці стежити крок за кроком за суперінфекцією, за спалахами і просуванням, resp. еволюцією, легеневого процесу.

Нарешті, став нам теж зрозумілим давно відомий клініці факт, що перенесені раніш хронічні інфекції, наприклад сифіліс, „ревматизм", ендокардит тощо, є ніби антагоністами туберкульозу легень, тобто в цих випадках спалах туберкульозу легень швидко закінчується розвитком у фокусі фіброзної тканини. Цей факт тепер треба пояснювати так: перенесені раніш інфекції привчили мезенхімальну тканину легень (металергія) швидко реагувати на новий антиген (в даному випадку на туберкулін) розвитком грануляційної тканини, яка легко переходить у склеротичну (Стражеско).

Richet і Pirquet, які ввели поняття алергії, і Ранке, що використав це поняття для пояснення перебігу легеневого туберкульозу, і не припускали, що вони своїми дослідженнями внесли також ясність у розуміння перебігу не тільки туберкульозу легень, але і всякої хронічної інфекції. Вони не передбачали, яку користь їхній погляд може дати для пояснення патогенезу багатьох нозологічних форм.

Вивчаючи хронічні інфекції, зокрема хроніосепсис, і розглядаючи їх з погляду Ранке, тобто з імунобіологічного, я давно прийшов до висновку, що закони, встановлені Ранке для перебігу туберкульозного процесу, цілком можна прикласти до хроніосепсису і пояснити ними не тільки еволюцію самого інфекційного захворювання, але в однаковій мірі висвітлити суть багатьох захворювань, які раніш вважалися самостійними (нодозний періартеріїт, тромбангіїт, дифузний гломерулонефрит, хорея, суглобовий

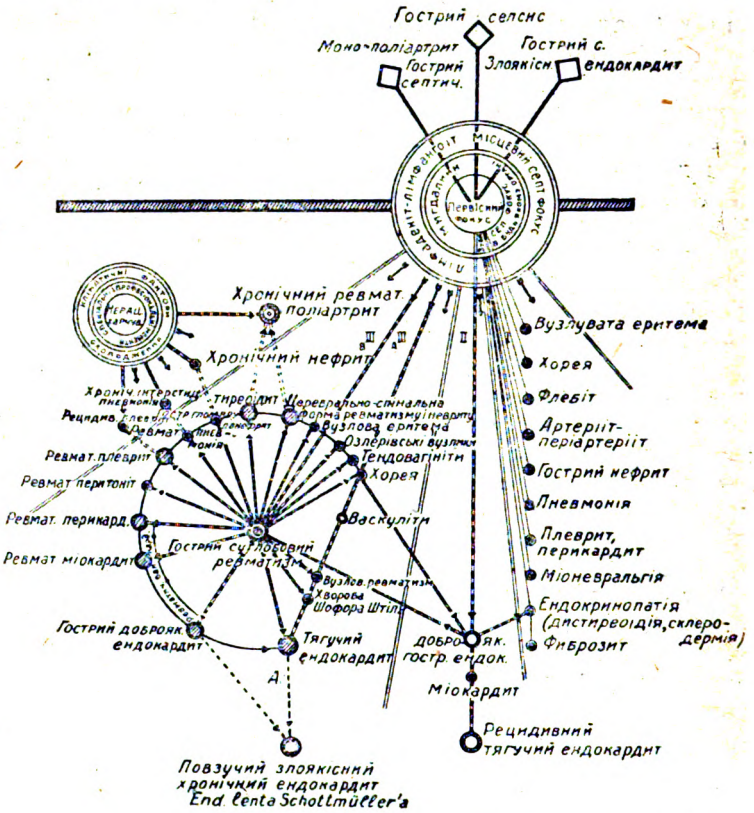
ревматизм тощо). Із зіставлення даних бактеріологічних досліджень, імунобіологічних реакцій з даними клінічного аналізу і результатами патогістологічних досліджень я вже давно прийшов до висновку, що всякий септичний коковий процес, в залежності від взаємодіяння поступово змінюваних імунобіологічних властивостей інфікованого організму мінливого у своїх властивостях мікроба, перебігає закономірно. З імунобіологічного погляду перебіг септичного процесу, як це зробив Ранке для туберкульозу, можна поділити на три стадії: 1) стадія первинного афекту з ураженням регіонарних залоз; 2) стадія генералізації процесу з розвитком гіперергії і 3) стадія локалізації інфекційного процесу з поступовим переходом гіперергії в імуногенну аналергію.

Стрептококовий (пневмококовий) сепсис завжди розвивається з первинного фокуса, воротами для якого є місце порушення цілості слизових оболонок, найчастіше ротової порожнини (мигдалики), а в жінок — статевого апарата в післяродовому або післяабортному періоді. Рідше інвазія стрептокока стається через пошкодження шкіри, через кишечник і бронхо-легеневий апарат. Проникли у тканину стрептокок може бути ліквідований на місці, і тоді процес швидко закінчується, не встигши вплинути на весь організм. Якщо ж при відсутності досить енергійної боротьби на місці інвазії стрептокок лишається не вбитим і пристосовується до нових умов життя, набуваючи, виходить, нових біологічних властивостей, то з фокуса, де стрептокок перебуває, постійно надходить по лімфатичних шляхах у найближчі регіонарні залози як живий вірус, так і його токсини, а таксамо і продукти розпаду клітинних елементів, які борються з мікробом у фокусі. Від цього лімфатична протока, по якій потрапляють ці продукти, і регіонарні залози припухають, запалюються і в них оселюється вірулентний стрептокок. Створюється, отже, первинний комплекс (первинний фокус + лімфаденіт), який розпізнається клінічно і з якого весь час малими порціями надходить його антиген, що специфічно сенсибілізує організм. Отже при септичній інфекції створюється таке становище, як і при первинному комплексі у випадках легеневого туберкульозу. Аналогія повна. З описаних явищ складається перша стадія септичного запалення, яка може тривати від кількох днів до кількох місяців без особливих клінічних проявів, даючи часом невелике підвищення температури, іноді почуття нездужання та інші неясні загальні симптоми. Комплекс цей може бути ліквідований підсиленим фагоцитозом на місці. Але якщо перебіг процесу не такий сприятливий, то первинний комплекс стає або явним септичним фокусом, з якого поступово розносяться по організму живі та мертві мікроби, їх токсини і продукти білкового розпаду, або німим фокусом, з якого тільки часом, у період ослаблення місцевого імунітету, виходить, в період оживлення бактерій, вони починають надходити в організм. В цей період організм уже алергізований, і в тому місці, де ці речовини адсорбуються (а це буває насамперед у клітинах мезенхіми і, між іншим, у різних шарах судинної стінки), розвивається швидко гіперергічне запалення — виникає гранульома. Бактеріальна отрута надходить, природно, по лімфатичних шляхах і тільки потім потрапляє у кров, а гранульома з зрозумілих причин насамперед повинна утворюватися по сусідству з первинним комплексом. Цим доводиться пояснювати той факт, що при ревматизмі і шкарлатині, як відкрив Грефор, гранульома виникає насамперед коло судин, у глибоких шарах шиї і потім у серці, тобто вірус з глотки, насамперед по лімфатичних шляхах, потрапляє у шийну ділянку і, видимо, в серце тощо. На підставі анатомічних відношень можна думати, що в серце вірус заноситься, пройшовши систему лімфатичних судин шиї, теж безпосередньо по лімфатичних шляхах. Якщо в цей час через лім-

фатичні бар'єри раптом прорветься велика частина отруйних продуктів у загальну струмину лімфи і в кров, то організм, уже достатньо перед цим сенсибілізований специфічним антигеном, відповість, особливо якщо він зазнав охолодження і простуди, припадком гострого ревматизму з утворенням гранульом скрізь, де тільки антиген адсорбується, і випотом у порожнини та суглоби по сусідству. Чи мертвим прорветься антиген, чи живим? Про це думки розходяться. На підставі досліджень, проведених у моїх клініках, які вказують, що під час спалаху гострого поліартриту в перші години і дні можна в 68% виявити в крові стрептокока, а також з аналогії з іншими захворюваннями (туберкульоз, сифіліс, бруцелоз тощо), де в гранульомі виявляється збудник, я повинен приєднатися до тих авторів, які вважають, що адсорбована клітинами мезенхіми отрута складається з вірулентних стрептококів та їх токсинів і продуктів білкового розпаду. Це тим більш я маю право зробити, що мені удалося в двох випадках виявити стрептокока і в елементах гранульоматозної тканини. Скрізь, де захоплюється антиген, як показала школа Rössle, розвивається гіперергічне запалення в результаті попередньої алергізації організму з дальшим переходом цього запалення у склероз. А через те, що найбільш алергізованими елементами є клітини ретикулоендотелію, ендотелій судин і ендотелій ендокарда, то в цих місцях найлегше і виникає це типове запалення. Звідси зрозуміло також, що насамперед повинні страждати судини та ендокард — вони дають різні, залежно від локалізації, ураження в них — клінічні симптомокомплекси. А через те, що антиген адсорбується й ендотелієм, який вистилає серозні порожнини та синовіальні оболонки, то в багатьох випадках повинні виникати гострі плеврити і синовіти, тобто розвинутися картина гострого ревматичного стану, який перебігає сприятливо через те, що в цей же час організм достатньо імунізований. *Ревматичний стан організму, отже, є характеристикою другої стадії септичного процесу,* який перебігає в алергізованому організмі. Такі різноманітні, цілком зрозумілі щодо механізму і патогенезу прояви в цьому періоді сепсису в алергізованому організмі в формі ревматизму і дали привід Veil-ю тлумачити ревматизм як загальне захворювання. І справді, немає такого клінічного симптомокомплексу, який би не міг у цей період хроніосепсису розвинутися на грунті ураження судин тої або іншої ділянки, того або іншого органу, а також в результаті активної гіпертрофії, а потім переходу у склероз мезенхіми. Гранульоматозна тканина розвивається при тривалому існуванні септичного процесу і при тривалій алергізації організму поволі й уперто, ведучи до склеротичного переродження того органу, де вона розвивається. Цьому процесові Мельніков-Разведенков дає назву „лентогранульоматоз". Проте в цей період септичний процес уже локалізувався в якомунебудь органі і перебігає з рідкими незначними спалахами в організмі, який перейшов у стан імуногенної алергії, що і становить суть третього періоду сепсису. Отже весь процес відбувається при прогресивному наростанні імунітету. З клінічного погляду в кожній з цих двох стадій процес може виявлятися *або моносимптомно, або полісимптомно,* як це показано в діаграмі.

Зовсім інакше перебігає стрептококовий сепсис в організмі ослабленому, з функціонально слабою фізіологічною системою сполучної тканини. Мікроб, що проник з первинного фокуса, звичайно швидко дає метастази в різні органи, де зараз же розвивається звичайне гостре запалення. В інших випадках мікроби, потрапивши в кров при слабій мезенхімі, яка майже не виробляє імунних тіл і погано фагоцитує, постійно поповнювані новими порціями з септичного фокуса, безперешкодно в ній живуть і циркулюють у крові, що спостерігається при так

званій криптогенній формі сепсису. Тоді в організмі легко утворюються вторинні фокуси — найчастіше на ендокарді або в судинах (тромбофлебіти), які можуть кінець кінцем убити організм. Проте останній все таки може оправитися в тому випадку, коли імунітет, хоч і повільно, але розвивається. Такого ж перебігу іноді може набрати сепсис і в алергізованому організмі, якщо під впливом будьяких знесилювальних моментів, наприклад кровотечі, голодування, постійної втоми тощо, імунітет



Діаграма. Перебіг септичного процесу: вище заштрихованої лінії — в несенсибілізованому організмі; нижче заштрихованої лінії, заштриховані кружки — в сенсибілізованому організмі; нижче заштрихованої лінії, заштриховані кільця — у виснаженому організмі; I—II — моносимптомний перебіг септичного процесу; III — полісимптомний перебіг септичного процесу.

у другій стадії сепсису тимчасово зменшиться; коли, наприклад, доброякісний ендокардит (так званий ревматичний ендокардит) переходить поволі в повзучий, злоякісний (форма Шотмюллера) з метастазом мікробів і гострими септичними явищами. В цьому випадку організм із стадії виробленої гіперергії переходить у стадію анергії, але не імуногенної, а анергії в результаті виснаження і тривалої інтоксикації, від чого і гине.

Нетрудно зрозуміти, придивившися до перебігу і клінічних проявів будьякого хронічного інфекційного процесу (сифіліс, гонорея, хвороба Буйо тощо), що і він перебігає за тількищо нарисованою схемою при наявності первинного комплексу у першій стадії, алергічно-анафілактичного стану у другій стадії і явного імунітету — у третій; перебігає з розвитком гіперергічного запалення (гранульоми) у другій стадії і з полімор-

фізмом клінічних проявів і утворенням тих же симптомокомплексів, що і при туберкульозі та сепсисі, проте з деякими особливостями перебігу і деякими відхиленнями в гістологічній картині гранульоматозної тканини, що пояснюється специфічними біологічними особливостями вірусу кожної інфекції й особливостями його токсину.

Отже описаний з імунобіологічного погляду вперше Ранке перебіг туберкульозу є закономірністю для всіх хронічних інфекцій, зрозуміти яку, як і патогенез багатьох клінічних симптомокомплексів, що розвиваються в результаті інфекції, удалося медицині тільки після того, як розвинулося й експериментально було угрунтоване учення про алергію—анафілаксію і коли більш-менш було з'ясоване відношення їх до імунітету.

У своїх міркуваннях про значення алергії в клініці я хотів би хоча б коротко сказати ще про два питання: 1) про ендемічний грип і 2) про тривалі температури (субфебрилітет). Вивчаючи при різних захворюваннях як інфекційну, так і неінфекційну алергію, доводиться спостерігати, поперше, що в цих хворих температура хитається під впливом найрізноманітніших факторів (хвилювання, простуда, втома, аліментарна диспепсія тощо); подруге, у них можна бачити без будьяких ясних провокаційних моментів припадки ніби якогось інфекційного захворювання, що супроводиться головним болем, загальним нездужанням, нежитем, кашлем, підвищенням температури тощо. Ці припадки найчастіше бувають весною та восени при переміні погоди і навіть у тих хворих алергіків, які, наприклад, перебуваючи в клініці, не можуть простудитися або інфікуватися. Найчастіше доводиться спостерігати ці явища захворювання у явних ревматиків або в осіб, які недавно перенесли ангіну. Не маючи чіткого уявлення про збудника ендемічного грипу, лікарі найчастіше такі захворювання схильні вважати грипом. Проте, мені здається, це далеко не так, і правильніше буде пояснювати такий стан спалахом або загостренням алергічного чи параалергічного стану, що виникає під впливом фізичних подразників. Видимо, порушення терморегуляції, взагалі, супроводить алергічний стан, а інші клінічні явища (нежить, кашель, головний біль тощо), які дають привід діагностувати грип, властиві гострому алергічному станові, особливо, коли алерген (параалерген) контактується з сенсибілізованою слизовою оболонкою носа, глотки. Узявши на увагу, що антиген в більшості випадків в алергіків є поблизу — в мигдаликах, носових проходах тощо,—і згадавши симптоматологію гострого припадку сінної гарячки — цієї типової неспецифічної алергії, яка спричиняється попаданням спор різноманітних рослин на слизову оболонку і коньюнктиву, — стане зрозумілим, що можна трактувати означені захворювання не як грип, а як прояв гострого алергічного стану. Так само при виключенні всякого локального процесу в організмі дозволенна річ пояснювати в багатьох випадках тривалий субфебрилітет теж алергічним станом. На жаль, ці мої твердження не виходять з рамок клінічного припущення, бо довести зв'язок їх з алергією покищо науково не можна. У своєму викладі про значення алергії в клініці я майже не згадав тих хвороб, алергічна природа яких установлена і може бути в кожному окремому випадку легко доведена шкірними реакціями, наприклад сінну гарячку, бронхіальну астму. Я не говорив про екзему і навіть про крупозну пневмонію, алергічний механізм яких ніби є природною річчю, але мало ще доведений, а також не висвітлив тих захворювань (діабет, подагра), де довести алергічний грунт при сучасних наших методах не можна, а морфологічного характерного еквіваленту алергії немає. Але і сказаного досить для визнання, що місце алергії почесне і значення її велике.

Учення про алергію дозволило клініцистові зрозуміти перебіг і симптоматологію інфекційних захворювань і полегшило розуміння патогенезу та суті багатьох окремих клінічних форм, отже спрямувало клініку на правильний шлях профілактики і терапії цих захворювань. В останньому і полягає величезне практичне значення учення про алергію.

Висновки

1. Тепер у клініці, безперечно, є захоплення поняттям „алергія" і багато хвороб зачислюються до алергічних без достатніх підстав. Це пояснюється тим, що у клініці, як і в теоретичних дисциплінах, немає вироблених тестів алергічного, resp. анафілактичного, стану.

2. Алергія — поняття клінічне. Алергія — це змінена здатність реагувати, якої набуває організм після перенесеної хвороби або після попередньої обробки чужими організмові речовинами. Виражається вона морфологічними змінами і певним клінічним симптомокомплексом, нервово-вегетативної, серцевосудинної системи, травного апарата, кровотворної системи і порушення обміну речовин. Всі алергічні захворювання з погляду патологічної гістології треба поділити на дві великі групи: 1) групу, де є морфологічний еквівалент алергії, — це інфекційні та білкові алергії і 2) групу, де його немає або, правильніше сказати, де його при сучасних методах дослідження довести трудно, — це інші фізико-хемічні алергії.

3. В клініці немає ще твердо установлених тестів для розпізнання алергічно-анафілактичного стану організму. Теперішні способи оцінки цього стану непридатні. Складна методика дослідження алергічного хворого, застосовувана в клініках автора, покищо дала непевні результати. Лишається для діагностики користуватися аналізом старанно спеціально зібраного анамнезу, пробами і знанням морфологічного еквіваленту алергії при кожному захворюванні.

4. Значення учення про алергію для клініки стає особливо ясним на конкретних прикладах, одним з яких може служити дифузний гломерулонефрит.

5. Учення про алергію дозволило зрозуміти перебіг і кінець інфекційних захворювань, а також усю симптоматику їх. На основі учення про алергію—анафілаксію, автор, подібно Ранке, який застосував імунобіологічний принцип для трактування перебігу туберкульозу, робить те саме щодо сепсису і доводить, що перебіг всякої хронічної інфекції є закономірним і зрозумілим з імунобіологічного погляду. Ревматизм є лише епізодом, який проявляється своєрідним клінічним симптомокомплексом в перебізі кожної хронічної інфекції, а не окремою інфекційною формою. Цей клінічний симптомокомплекс, називаний ревматизмом, є найтиповішим алергічним захворюванням, що має свій вираз у ревматичній гранульомі. При всякій хронічній інфекції в результаті алергічного стану розвивається ураження судин і гранульоматозна тканина в органах, від чого виникають нові захворювання — артеріїт, тромбангіїти, водозний періартеріїт, генералізований склероз, гіпертонія, виразка шлунку, цирози органів тощо.

6. Є підстава припускати, що субфебрилітет і так званий ендемічний грип дуже часто залежать від загострення алергічного стану організму.

7. Сінна гарячка і бронхіальна астма є безперечними алергічними захворюваннями. Вони мають певні алергени. Алергічна природа екземи, крупозної пневмонії, діабету і подагри повинна бути ще доведена.

8. Місце алергії в клініці почесне, а значення її велике. Учення про алергію дозволило клініцистові зрозуміти перебіг і симптоматологію

інфекційних захворювань, полегшило розуміння патогенезу багатьох окремих клінічних форм, отже спрямувало клініку на правильний шлях профілактики і терапії цих захворювань. В останньому і полягає величезне практичне значення учення про алергію.

Место и значение аллергии в клинике

Акад. Н. Д. Стражеско (Киев)

В настоящее время медицина увлечена, а медицинские умы порабощены аллергией. Но до сих пор как в патофизиологии, так и в клинике нет точных показателей для аллергического состояния. Естественно, что при таком положении и вообще многообразии и сложности явлений аллергии — анафилаксии открывается широкий простор для всяких увлечений.

Что же в учении об аллергии является неоспоримым и установленным как патофизиологией, так и клиникой?

В 1930 г. Pirquet, наблюдая изменения реакции в коже у детей, вакцинированных против оспы, а также вводя детям впервые через кожу туберкулин, заметил, что местная кожная реакция на туберкулин у вакцинированных детей проявляется совершенно иначе, чем у детей непривитых. Он дал этому явлению название *аллергия*. В начале Pirquet дал такое определение аллергии: „Аллергия это есть измененная способность реагировать (veränderte Reaktionsfähigkeit), которую приобретает организм человека или животного после перенесения болезни или после предварительной обработки чуждыми организму веществами". Впоследствии Pirquet стал толковать аллергию значительно шире, чем внес путаницу в понятие об аллергии.

Родственное аллергии явление еще до Pirquet отметил Richet (1902), который наблюдал, что яд морского ежа при вторичной инъекции действует на животных быстрее и сильнее, чем в первый раз, если между инъекциями был интервал в несколько дней. Он назвал наблюдаемое явление *анафилаксией*. Arthus в аналогичных опытах с лошадиной сывороткой на животных показал, что на месте повторного подкожного введения образуется особый воспалительный инфильтрат, заканчивающийся некротизацией и характеризующийся медленным заживлением (феномен Arthus'a). Описанные наблюдения Pirquet, Richet и Arthus'a легли в основу всего учения об аллергии и анафилаксии, разрабатываемого более 30 лет теоретиками и клиницистами.

Этими работами твердо установлено, что под влиянием повторного введения или поступления в организм чуждого ему вещества (антигена—аллергена) организм обязательно через 8—10 дней перестраивается в своих иммунобиологических свойствах, обнаруживая на повторное введение специфического антигена двоякого рода реакцию — в одних случаях в виде приобретенной пониженной чувствительности к нему, в других, наоборот, в виде повышенной чувствительности. Это и составляет сущность аллергии, которая проявляется то в виде гиперергии (анафилаксия), то в виде анергии (иммунитет). Перестройка организма зависит как от количества и свойств вводимого антигена, так и от вида животного, его конституции, условий жизни и предшествующих перенесенных раздражений, resp. заболеваний, питания и условий среды. Если антиген повторно поступает в организм нормальным путем через покрытые эпителием кожу или слизистые оболочки, то он вызывает лишь местную реакцию — анафилактическое (гиперергическое) воспаление Rössle, отличающееся благодаря ненормально повышенной чувствительности чрез-

мерным воспалительным процессом, как выражением реакции на встречу антигена с противотелами, находящимися в клеточных элементах мезенхимы, благодаря предшествующей сенсибилизации их этим или другим антигеном (парааллергия). Если же антиген будет введен непосредственно в кровь, то при означенных условиях разовьется шок, опять таки благодаря встрече специфического антигена со специфическими антителами. Где происходит эта встреча — внутри ли клеток мезенхимы, или же в межтканевых пространствах, является вопросом пока не разрешенным. Больше имеется оснований утверждать, что встреча происходит внутриклеточно и дело сводится к внутриклеточному связыванию комплемента, вследствие чего происходит резкое нарушение всех процессов жизнедеятельности клеток, особенно нервных (Богомолец). *Словом, реакция антиген—антитело лежит в основе аллергического—анафилактического состояния, причем морфологическим выражением местной чрезмерной чувствительности является гиперергическое воспаление с набуханием и некрозом элементов соединительной ткани и своеобразным стазом, а выражением общей чрезмерной чувствительности — анафилактический шок с возбуждением всей вегетативной нервной системы и последовательным ее угнетением, со спазмом гладкой мускулатуры, характерными изменениями в кровяном давлении, в химизме крови и в обмене веществ.*

Kämnerer более точно охарактеризовал симптомокомплекс аллергии. Он отнес сюда общие симптомы — колебания температуры, падение кровяного давления, шок и судороги мозгового происхождения; со стороны кожи и слизистых — нестерпимый зуд, крапивную сыпь, вазомоторный отек и даже геморрагии слизистых, чихание, насморк и воспаление, конъюнктивит, желудочную диспепсию, иногда со рвотой, и поносы; со стороны крови — сдвиг в лейкоцитарной формуле, эозинофилию и гемоклазический криз; со стороны сосудистой системы — падение бокового давления, парез вазомоторов, местное расширение сосудов и экссудацию. К перечисленным симптомам, если дело идет о ясно выраженном анафилактическом состоянии организма, нужно прибавить еще симптомы возбуждения центральной нервной системы, расстройство функций вегетативной нервной системы с преобладанием возбуждения парасимпатической, спазмы в гладкой мускулатуре, расстройство дыхания со спазмом мускулатуры бронхов и склонностью к отеку легочной паренхимы и различные расстройства в обмене веществ.

Клиника не имеет еще твердо установленных тестов для расспознания аллергического — анафилактического состояния организма. Главным методом является анализ анамнестических данных, где можно бывает найти указание, что всякий раз за введением или внедрением того или иного вещества в организм больного возникали аллергические явления. И этим в большинстве случаев клиницист удовлетворяется, чтобы, зная о существовании аллергии у больного, диагносцировать наблюдаемый припадок как заболевание аллергическое. Затем только начинаются поиски того аллергена, который мог бы быть виновен в возникновении заболевания; для этого пользуются различными кожными пробами. Применяют также вспрыскивание адреналина по Tonietti и, найдя ваготоническую реакцию на адреналин, считают это доказательством наличия аллергии; пользуются глобулиновой реакцией Mayer—Michels'a, цитологическим исследованием содержимого пузыря по Kaufmann'у и другими менее популярными пробами.

Исходя из анализа анамнестических данных при различных заболеваниях и положительных результатов при указанных пробах, клиницисты составили список аллергических заболеваний.

1. *Крапивница*, бронхиальная астма, эозинофильный бронхиальный катарр, *сенная лихорадка*, вазомоторный ренит, отек Quincke, аллергически-анафилактические нарушения желудка и кишек, мигрень, экзема.

2. *Пурпура Шенлейн — Геноха*, хронические инфекционные заболевания (сепсисы, *туберкулез*, сифилис и пр.), *ревматизм*.

3. Глистные заболевания (трихинеллез, эхинококкоз и пр.).

4. Заболевания органов и систем: *диффузные гломерулонефриты*, заболевания сердца и сосудов, эндотелиозы, интерстициальные острые и хронические пневмонии, крупозная пневмония (?).

5. Болезни обмена: подагра, диабет (?).

Однако этот список увеличивается, особенно после работ Метальникова, показавшего, что условные рефлексы Павлова могут иметь место и значение при выработке иммунитета и после описания отдельных случаев безусловно аллергических заболеваний, где болезненные явления зависели от деятельности и состояния нервной системы и выявлялись как условные рефлексы. Последнее обстоятельство дало повод говорить о психических аллергенах, о сенсибилизации психики и пр.

Не настало ли уже время отнестись более сдержанно к учению об аллергии и, не умаляя ее значения в патологии, хотя и отвести ей значительное и почетное место в патогенезе многих заболеваний, но все же ограничить ее какими-то рамками. Для этого прежде всего нужно составить себе ясное представление о механизме возникновения аллергического состояния и о безусловных признаках его.

Без предварительной сенсибилизации не может возникнуть аллергия, resp. анафилаксия, и не может быть приобретен иммунитет (иммуногенная анергия).

Как известно, всякое аллергическое, resp. анафилактическое, состояние организма характеризуется наличием определенных изменений мезенхимы (блокада, инактивирование каталитических процессов, стаз, гранулома) и присутствием в клетках и в крови специфических рецепторов. *Указанные моменты (сенсибилизация, тканевая своеобразная реакция и наличие антител) являются характерными „облигатными" признаками аллергии и*, по моему мнению, *мы вправе признавать аллергическое состояние лишь там, где есть эти признаки.* Отсутствие хотя бы одного из них уже лишает права естествоиспытателя или клинициста на признание аллергии. Однако, как было сказано выше, аллергическое — анафилактическое состояние сопровождается и некоторыми другими изменениями гемодинамики, нервной системы, химизма крови и пр. Последние признаки, конечно, имеют также диагностическое значение, но наличие только их, нам кажется, еще не дает права определять аллергическое состояние. Здесь мы должны заметить, что одним из облигатных признаков, но в то же время и наиболее вариабельным, являются морфологические изменения.

Все описанные до сих пор в клинике бесспорные аллергические заболевания приходится, на основании характера тканевой реакции, разбить на две основные группы: *1) заболевания, где аллергизирующим моментом является живой антиген*, и *2) заболевания, где антиген мертвый.* Первые из них (инфекционно-паразитарные) характеризуются обычно не только присутствием антител, стазом, отеком и гипертрофией мезенхимальных элементов, но и *разбросанной всюду в организме гранулемой*; вторые (крапивница, сенная лихорадка, астма и пр.) — только небольшой выработкой антител, местным отеком, усилением деятельности слизистых желез на месте попадания антигена и функциональной гипертрофией соединительнотканевых элементов при отсутствии других характерных элементов гиперергического воспаления (гранулемы).

Задачей клиники является выявление безусловных и факультативных признаков аллергии параллельно, разумеется, с анализом анамнестических данных и детальным научным клиническим наблюдением над больным под углом зрения аллергической симптоматологии. Мы предлагаем с этой целью пользоваться следующей диагностической методикой, принятой в наших клиниках.

Больной находится все время на постельном режиме и получает смешанную пищу того же калоража (2500—3000 калорий; не более 200 *г* углеводов и 100 *г* белков; остальное — жиры и сырые овощи) и одно и то же количество жидкости. В первые три дня больной подробно опрашивается, status praesens его подробно записывается. Обращается особое внимание на аллергические проявления в прошлом у него самого и его родителей, братьев и родственников; на его конституцию, кожу, слизистые оболочки, лимфатический аппарат, нервную систему, эндокринный аппарат, желудочно-кишечный тракт, особенно на печень и капиллярную систему; производятся проба Мак Клюра—Ольдрича, функциональные пробы сердечнососудистой, нервной систем; исследуется функция почек по принципу денсиметрии по методу наших клиник (см. работу Каган). На четвертый день определяется основной обмен; исследуется морфология и химизм крови на все ингридиенты; определяются РОЭ, *p*H крови, щелочный резерв, специфические антитела и концентрация комплемента (реакция Veil — Buchholz'a); производятся качественный и количественный анализ мочи. На пятый и шестой день производятся кожные пробы с различными аллергенами. Затем проделывается проба Mayer — Michels'a, проба Kaufmann'a, проба Tonietti, проба Праустниц—Кюстнера. На восьмой день производится гемоклазический криз по методу, принятому в наших клиниках (см. работы Евтуховой и Яновского). В дальнейшем проводится для десенсибилизации ограничение углеводов, лечение салициловыми препаратами, впрыскивание в вену гипосульфита, применение кварца и пр. Когда клинические симптомы аллергического состояния проходят, исследование в том же порядке повторяется.

На основании разницы между данными, полученными во время ярко выраженного аллергического состояния и в период его исчезновения, мы хотели подойти к обнаружению тех признаков, которые для аллергического состояния являются характерными, определяющими. Излюбленным нашим объектом были острые ревматики и астматики со status asthmaticus.

Я позволю себе предварительно сообщить, что инфекционная аллергия (ревматизм) и неинфекционная (астма) характеризуются со стороны крови и обмена более или менее одними и теми же признаками, но при инфекционной аллергии все эти признаки выявлены ясно, а при неинфекционной — они лишь только намечены, а некоторые из них и вовсе отсутствуют (частичный аллергический симптомокомплекс). *Особенно характерным для аллергического состояния является снижение содержания комплемента*, главным образом при инфекционной аллергии, и отсутствие при ревматизме специфических противострептококковых антител в сыворотке крови.

Мы должны признаться, что найти определенные, безусловно клинические тесты для аллергии нам не удалось.

Несмотря на то, что мы еще не имеем возможности точно и безошибочно распознавать аллергическое состояние, учение об аллергии изменило наши воззрения как на природу и патогенез многих заболеваний, так и на терапию их.

Как пример возьму острый гломерулонефрит. Известно, что гломерулонефрит имеет две формы — гнездную, развивающуюся всегда в течение инфекционного процесса, и диффузную, которая возникает в период вы-

здоровления через некоторое время, недели через две-три, после исчезновения ясных клинических признаков инфекционного заболевания. Никто из клиницистов не обращал внимания на различную симптоматологию гнездного нефрита и нефрита диффузного; так, не обращали, за некоторым исключением патологоанатомы достаточного внимания на то, что в ранних стадиях диффузного нефрита петли клубочка пусты, не содержат красных телец, широки, вздуты и наполнены только кровяной плазмой, среди которой попадаются отдельные нейтрофилы (феномен Gerlach'a). В отдельных случаях пустыми являются не только петли клубочков, но vas afferens и даже междуканальцевые капилляры, причем во всех этих сосудах, а особенно в петлях клубочка замечается набухание эндотелия. Систематическое исследование кровяного давления и капилляроскопия несколько разъяснили дело: еще задолго до появления мочевых симптомов, в период инкубации диффузного гломерулонефрита, уже бывает прогрессивно нарастающее повышение кровяного давления и всегда имеется повышение капиллярного давления и ясные изменения во всех капиллярах тела, функциональные нарушения в капиллярной системе и настоящие капилляриты, чего нет при гнездном гломерулонефрите. Оставалось непонятным, почему поражения почечных клубочков не происходят на высоте инфекционного процесса, а почти внезапно спустя некоторое время. Также оставалось неразъясненным отсутствие наполнения кровью сосудов клубочка при широком просвете и прогрессивно нарастающем артериальном давлении. Vorhard объяснил это спазмом или интертубулярных артерий, или vas afferens, от чего развивается ишемия ткани с последующей ее дегенерацией. Внезапность наступления отека при остром диффузном нефрите я давно объяснял лишь перераспределением воды в организме, ввиду имеющихся характерных сдвигов в белковых фракциях крови, т. е. изменением соотношения онкотического давления и гидростатического, а также усилением проходимости стенок капилляров, сравнивая это явление с гемоклазическим кризом. Причину этого спазма мелких предкапиллярных сосудов вскрыл Mazugi, рассматривавший патогенез острого диффузного гломерулонефрита с иммунобиологической точки зрения; он создал гипотезу, что поражение сосудов является лишь выражением анафилактического воспаления в результате встречи в эндотелии сосудов накопившихся в нем рецепторов с антигеном. Правильность своего предположения Mazugi доказал в эксперименте. Из его опытов стало ясным, что при гнездном гломерулонефрите инфекционно-токсический агент поражает девственную ткань почки, при разлитом же он попадает на почечную ткань в сенсибилизированном организме.

Наконец, делая кролику периодические прививки стрептококков и кишечной палочки и вызывая у них появление в крови этих микробов, Suzugi доказал, что типичный диффузный гломерулонефрит возникает в тот момент, когда весь организм приходит в состояние аллергии.

Этими исследованиями окончательно, мне думается, установлено значение аллергии в патогенезе диффузного гломерулонефрита.

На этом примере мы видим, какое громадное значение имеет трактовка патологических процессов с иммунобиологической точки зрения, — она разъясняет нам непонятный патогенез и дает в руки действительные методы лечения.

Но еще больший переворот произвело учение об аллергии в трактовке и понимании инфекционных болезней. Sick объяснял закономерность течения многих острых инфекций развитием аллергического состояния в организме. Он считал, что инкубационный период при инфекции — это период сенсибилизации организма и перехода его из енергии в аллергию; разгар болезни зависит от перехода организма в гипераллергическую

стадию, за которой следует при улучшении болезни сперва спадение всех симптомов аллергии — анафилаксии и переход в гипаллергию и, наконец, выздоровление — иммуногенная аллергия.

Некоторые болезни, повидимому, и возникнуть не могут без предварительной аллергизации организма. Так, Rössle полагает, что, например, сыпной тиф и скарлатина могут развиваться только в условиях параллергии.

Особенно оказалась полезной иммунобиологическая точка зрения для понимания течения, симптоматологии и патологоанатомических изменений в организме при хронических инфекциях. Первый, кто стал рассматривать под углом зрения иммунобиологической перестройки организма все клинические и патологоанатомические изменения и обнаружил закономерность их смены при туберкулезе, был Ранке.

Я позволю себе остановиться на некоторых клинических проявлениях во втором периоде легочного туберкулеза, так как правильная оценка их имеет огромное практическое значение. Особенно это касается больных с нервными конституциональными стигмами, у которых аллергическое состояние влечет чрезмерное раздражение как вегетативной нервной системы, так и всей мускулатуры. У них нередко бывают то спазмы сосудов головы, то внезапные и довольно продолжительные, стойкие и столь сильные головные боли, что приходится подумать о менингите. Такого же рода спазмы наблюдаются у туберкулезных больных во второй стадии в области привратника желудка и в кишках, особенно в поперечно-оболочной. Сопровождаясь тошнотой, рвотой и напряжением брюшного пресса, они вводят нередко в заблуждение даже опытного специалиста, принимающего весь симптомокомплекс за туберкулез кишек, за туберкулезный перитонит.

Не могу не указать еще на припадки мучительного, удушливого, упорного кашля у таких больных, сопровождающегося выделением слизистой пенистой мокроты, зависящего от внезапного остро развивающегося отека гортани и трахеи и дающего нередко повод предполагать специфическую инфекцию гортани. Этот отек, подобно вазомоторному рениту, должен быть объяснен лишь чрезмерной чувствительностью к туберкулину сенсибилизированной слизистой оболочки. Такого же рода припадки отека наблюдаются в этом периоде и во всей пораженной доле легкого. Отек внезапно начинается и внезапно проходит, очевидно, под влиянием поступления из активного очага туберкулина, а может быть, и коховских бацилл, на что гиперсенсибилизированная легочная ткань отвечает по закону аллергии быстрым стазом и отеком.

К сказанному надо прибавить, что благодаря развитию учения об аллергии стали применять разные кожные реакции, позволяющие определить время заражения организма туберкулезом и затем следить за интенсивностью его проявления и обострением, а также за затиханием процесса и его прекращением. Под контролем той же аллергической реакции и рентгеновского исследования сейчас проводится терапия легочного туберкулеза.

Наконец, стал нам также понятным давно известный в клинике факт, что перенесенные раньше хронические инфекции, например, сифилис, „ревматизм", эндокардит и пр., являются как бы антагонистами туберкулеза легких, т. е. в этих условиях вспыхнувший туберкулез легких быстро заканчивается развитием в очаге фиброзной ткани. Этот факт теперь должен быть объяснен так: перенесенные ранее инфекции приучили мезенхимальную ткань легких (металлергия) быстро реагировать на новый антиген, в данном случае туберкулин, развитием грануляционной ткани, легко переходящей в склероз (Стражеско).

Занимаясь хроническими инфекциями, в частности хрониосепсисом, и рассматривая их с иммунобиологической точки зрения, я давно пришел к заключению, что законы, установленные Ранке для туберкулезного процесса, вполне приложимы к хрониосепсису и объясняют не только эволюцию инфекционного заболевания, но и проливают свет на сущность многих заболеваний, считавшихся раньше вполне самостоятельными, как нодозный периартериит, тромбоангиит, диффузный гломерулонефрит, хорея, сочленовный ревматизм и пр. Из сопоставления данных бактериологических исследований, иммунобиологических реакций с данными клинического анализа и результатами патогистологических исследований я уже давно пришел к заключению, что течение всякого септического коккового процесса зависит от взаимодействия постепенно меняющихся иммунобиологических свойств инфицированного организма и меняющегося в своих свойствах микроба. Течение септического процесса можно разбить на три стадии: 1) первичный аффект с поражением регионарных желез; 2) генерализация процесса с развитием гиперергии и 3) локализация инфекционного процесса с постепенным переходом гиперергии в иммуногенную аналлергию.

Стрептококковый (пневмококковый) сепсис всегда развивается из первичного очага, воротами для которого является место нарушения целости на слизистых оболочках, чаще всего—полости рта (миндалины) или у женщин—полового аппарата в послеродовом или послеабортном периоде. Реже внедрение стрептококка происходит через повреждение кожи, кишечник и бронхо-легочный аппарат. Проникший в ткань стрептококк может быть ликвидирован на месте, и тогда процесс быстро заканчивается. Если же стрептококк остается неубитым и приспособляется к новым условиям жизни, приобретая новые биологические свойства, то из очага, где стрептококк находится, постоянно поступают по лимфатическим путям в ближайшие регионарные железы живой вирус, его токсины и продукты распада клеточных элементов. От этого лимфатический проток и регионарные железы припухают, воспаляются и в них оседает вирулентный стрептококк,—создается первичный комплекс (первичный очаг плюс лимфаденит), из которого все время малыми порциями поступает в организм сенсибилизирующий его антиген. Из описанных явлений слагается первая стадия септического заболевания, которая может тянуться от нескольких дней до нескольких месяцев без особых клинических проявлений, давая временами небольшие температуры, иногда ощущение разбитости и прочие неясные общие симптомы. Первичный комплекс может быть ликвидирован благодаря усиленному фагоцитозу на месте.

Но если течение процесса не столь благоприятно, то первичный комплекс становится или явным, или немым септическим очагом. В этот период организм уже аллергизирован, и в клетках мезанхимы, между прочим в различных слоях сосудистой стенки, быстро развивается гиперергическое воспаление (гранулема). Поступлением бактериологического яда сперва по лимфатическим путям и только затем по кровеносным нужно объяснить то, что при ревматизме и при скарлатине гранулема обнаруживается прежде всего около сосудов, в глубоких слоях шеи, а затем — в сердце. Если через лимфатические барьеры внезапно прорвется значительная часть ядовитых продуктов в общий ток лимфы и в кровь, то организм, уже достаточно предварительно сенсибилизированный специфическим антигеном, особенно при предрасположении его, вызванным охлаждением и простудой, ответит припадком острого ревматизма с образованием гранулем всюду, где только антиген адсорбируется, и с выпотом в полостях и в суставах по соседству. Всюду, где захватывается антиген, как показала школа Rössle, развивается гиперергическое воспа-

ление с последующим переходом его в склероз. Отсюда понятно, что в первую очередь должны страдать сосуды и эндокард, серозные полости и синовиальные оболочки, — развивается острое ревматическое состояние, протекающее благоприятно по той причине, что в это же время организм уже достаточно иммунизирован. *Ревматическое состояние организма, таким образом, характерно для второй стадии септического процесса в аллергизированном организме.* Гранулематозная ткань развивается при длительном существовании септического процесса и при длительной аллергизации организации медленно и упорно, ведя к склеротическому перерождению того органа, где она развивается. Этому процессу акад. Н. Ф. Мельников-Разведенков дает название лентогранулематоза. Однако в этот период септический процесс уже локализировался в каком-либо органе и протекает с редкими вспышками, легко потухающими в организме, перешедшем в состояние иммуногенной аллергии, что и составляет сущность третьего периода сепсиса. Следовательно, весь процесс идет при нарастании иммунитета. С клинической точки зрения в каждой из этих двух стадий процесс может выявиться или *моносимптоматически*, или *полисимптоматически*, как это указано в диаграмме украинского текста.

Совершенно иначе протекает стрептококковый сепсис в организме расслабленном, с функционально слабой физиологической системой соединительной ткани. Проникший микроб из первичного очага обычно быстро дает метастазы в различные органы, где сейчас же развивается обычное острое воспаление. В других случаях микробы, попав в кровь при слабой мезенхиме, почти не вырабатывающей иммунных тел и плохо фагоцитирующей, постепенно пополняемые новыми порциями из септического очага, беспрепятственно живут и циркулируют в крови (криптогенная форма сепсиса). Тогда в организме легко образуются вторичные очаги — чаще всего на эндокарде или в сосудах (тромбофлебиты), могущие в конце концов убить организм. Однако последний может оправиться в том случае, если иммунитет, хотя и медленно, все же в нем развивается. Такое же течение иногда может принять сепсис и в аллергизированном организме, если под влиянием каких-либо ослабляющих факторов, например, кровотечения, голодания, постоянного утомления и пр., иммунитет во второй стадии сепсиса временно ослабнет.

Нетрудно понять, присмотревшись к течению и клиническим проявлениям любого хронического инфекционного процесса (сифилиса, гонорреи, болезни Буйо и пр.), что и они протекают по только что нарисованной схеме.

В своих рассуждениях о значении аллергии в клинике я хотел бы вкратце коснуться еще двух вопросов: 1) вопроса об эндемическом гриппе и 2) вопроса о длительных температурах (субфибрилитет). Изучая при различных заболеваниях как инфекционную аллергию, так и неинфекционную, приходится наблюдать у лиц с названными заболеваниями колебания температуры и припадки как будто инфекционного заболевания, сопровождающегося головной болью, общей разбитостью, насморком, кашлем, повышением температуры, чаще всего в осеннее и весеннее время года, при перемене погоды даже у тех аллергиков, которые не имеют основания простуживаться или инфицироваться. Приняв во внимание, что антиген в большинстве случаев у аллергиков находится по близости (в миндалинах, носовых проходах и пр.), и вспомнив симптоматологию острого припадка сенной лихорадки, станет вполне допустимым трактовать означенное раньше заболевание не как грипп, а как острое аллергическое состояние. Точно также, при исключении всякого локального процесса в организме, допустимо объяснить во многих случаях длительный субфебрилитет аллергическим состоянием организма. К сожа-

лению, эти мои утверждения не выходят из рамок клинического предположения, так как доказать связь их с аллергией научно пока невозможно.

В своем изложении о значении аллергии в клинике я почти не коснулся тех заболеваний, аллергическая природа которых установлена и может быть в каждом конкретном случае легко доказана кожными реакциями, например, сенной лихорадки, бронхиальной астмы. Я не говорил об экземе и даже крупозной пневмонии, аллергическая природа которых недостаточно еще доказана, а также не касался диабета, подагры, аллергическую почву которых при современных наших методах доказать невозможно, а морфологического характерного эквивалента аллергии не имеется. Но и сказанного достаточно для признания, что место аллергии в клинике почетно и значение ее велико.

Учение об аллергии позволило клиницисту понять течение и симптоматологию инфекционных заболеваний и облегчило понимание патогенеза и сущности многих отдельных клинических форм, а, следовательно, направило клинику на правильный путь профилактики и терапии этих заболеваний. В последнем обстоятельстве и заключается громадное практическое значение учения об аллергии.

La place et la signification de l'allergie dans la clinique

N. Strajesko, membre de l'Académie (Kiev)

A l'heure actuelle l'allergie domine et fascine la pensée médicale; mais ni la physiologie pathologique, ni la clinique ne possèdent de moyens pour déterminer un état allergique, dont les manifestations si variées font naître les interprétations et les théories les plus diverses.

Qu'est-ce que la clinique et la physiologie pathologique ont apporté de sûr à l'étude de l'allergie?

En 1903 Pirquet, observant les réactions cutanées chez les enfants vaccinés contre la variole et chez ceux qui avaient reçu pour la première fois de la tuberculine, a constaté que la cuti-réaction à la tuberculine chez les enfants vaccinés était tout autre que chez ceux non-vaccinés. Pirquet désigne ce phénomène sous le nom *d'allergie* et l'a déterminé comme il suit: L'allergie est une capacité réactionnelle changée (veränderte Reaktionsfähigkeit) que l'organisme de l'homme ou de l'animal acquiert par suite d'une affection ou d'une introduction de substances étrangères. Dans la suite, Pirquet élargit les limites de l'allergie ce qui compliqua la question.

Avant Pirquet un phénomène très proche de l'allergie a été signalé par Richet (1902), qui a constaté qu'une deuxième injection de venin d'oursin faite quelques jours après la première montre un effet plus rapide et plus fort. Richet appela ce phénomène *anaphylaxie*. Dans les expériences analogues faites avec du sérum de cheval sur les animaux Arthus a montré qu'au point où était faite la deuxième injection il se forme un infiltrat inflammatoire qui amène une nécrose et dure longtemps (phénomène d'Arthus). Les observations de Pirquet, Richet et Arthus servaient de point de départ à l'étude de l'allergie et l'anaphylaxie, dont les théoriciens et cliniciens s'occupent déjà depuis plus de 30 ans.

D'après les recherches effectuées nous savons qu'une substance étrangère (antigène-allergène) introduite pour la deuxième fois dans l'organisme provoque au bout de 8—10 jours un changement de sa capacité immunobiologique, qui se traduit tantôt par une sensibilité diminuée tantôt par une sensi-

bilité élevée. C'est là une réaction allergique: hyperergique (anaphylaxie), anergique (immunité). Ce changement biologique de l'organisme s'opère par rapport à la quantité et les caractères d'antigène et dépend de l'espèce de l'animal, de sa constitution, alimentation et du milieu ambiant. Si l'antigène pénètre par voie épithéliale il ne provoque qu'une réaction localisée — une inflammation anaphylactique (hyperergique) de Rössle — très marquée d'ailleurs, grâce à une sensibilité élevée; cette inflammation très marquée est due à l'interaction entre l'antigène et les anticorps formés dans les cellules mésenchymateuses sensibilisées préalablement par l'antigène spécifique ou par un autre antigène (parallergie). Mais si l'antigène pénètre directement dans le sang, alors dans les mêmes conditions apparaît un choc grâce aussi à l'interaction entre l'antigène spécifique et ses anticorps. On ne sait pas encore où se passe la réaction, dans les cellules mésenchymateuses ou dans les espaces intercellulaires, il est probable que la fixation du complément se fait dans les cellules, d'où résultent les troubles vitaux des cellules nerveuses surtout (Bogomoletz). Or, la réaction antigène—anticorps sert de point de départ d'un état allergique anaphylactique; l'équivalent morphologique d'une sensibilité locale énormément élevée est présenté par une inflammation hyperergique accompagnée d'une stase sanguine, d'oedème et de nécrose du tissu conjonctif; une sensibilité générale très élevée se traduit par un choc anaphy actique suivi de l'excitation de tout le système nerveux végétatif; cette excitation se transforme ensuite en inhibition accompagnée d'un spasme des muscles lisses et d'un changement de la pression sanguine, du chimisme du sang, de l'échange des matières.

Suivant Kämnerer le syndrome allergique se caractérise par des variations de la température, une baisse de la pression artérielle, un choc et des contractions d'origine encéphalique — ce sont les symptômes généraux. En outre on note des symptômes locaux urticaires, prurit très fort de la peau, un oedème d'origine vasomotrice et des hémorragies sur les muqueuses, éternuement, rhume de cerveau, conjonctivité, dispepsie suivie quelquefois de vomissements, diarrhées. Dans le système vasculaire un déplacement de la formule leucocytaire, éosinophilie, crises hémoclasiques; baisse de la pression périphérique, une parésie des vasomoteurs, élargissement local des vaisseaux, exsudats. Si l'anaphylaxie est très marquée, à l'ensemble de ces symptômes viennent s'ajouter encore les symptômes d'excitation du système nerveux central et les troubles du système végétatif, les spasmes des muscles lisses et des bronches, un oedème pulmonaire et les troubles du métabolisme.

La clinique ne sait pas encore poser le diagnostic d'un état allergique — anaphylactique et se rapporte à l'anamnèse pour y puiser des renseignements sur les réactions allergiques survenant après l'introduction dans l'organisme des substances étrangères. C'est seulement à l'appui de l'anamnèse que le clinicien peut envisager un accès donné comme allergique. Alors, on procède à des épreuves cutanées pour retrouver l'allergène en cause; on fait une injection d'adrénaline suivant Tonietti; si elle montre une vagotonie on pose le diagnostic d'allergie. On utilise aussi la réaction globulinique (Mayer—Michels) et les examens cytologiques du contenu vésiculaire suivant Kaufmann, sans compter d'autres épreuves moins sûres.

Les données tirées de l'anamnèse et des examens d'épreuves ont permis aux cliniciens de composer une liste des affections allergiques.

1. *Urticaire*, asthme (bronchial), bronchite accompagnée d'éosinophilie, *fièvre des foins*, rinite d'origine vasomotrice, oedème de Quincke, migraine, eczéma, troubles digestifs d'origine allergique.

2. *Purpura de Schönlein—Henoch*, affections infectieuses chroniques (septicémie, *tuberculose*, syphilis etc.) *rhumatisme*.

3. Helminthiase (trichinellose, échinococcose etc.)

4. *Glomérulonéphrite diffuse*, affections du coeur et des vaisseaux, endothéliose, pneumonie interstitielle, aiguë et chronique; pneumonie fibrineuse (?).

5. Podagre, diabète (?).

Le nombre des maladies classifiées comme allergiques augmente toujours, surtout après les travaux de Métalnikov, qui montrent que les réflexes conditionnels de Pavlov peuvent aussi intervenir dans l'apparition de l'immunité, sans compter les cas des affections allergiques dues aux réflexes nerveux. Ces constatations ont permis de supposer des allergènes même psychiques, une sensibilisation du psychisme.

Il est temps peut-être de délimiter le domaine de l'allergie sans diminuer, certes, son importance pathologique. Or, il convient de préciser le mécanisme de l'apparition de l'état allergique et d'établir les symptômes allergiques.

Sans une sensibilisation préalable l'allergie ne peut pas apparaître, de même que l'immunité (anergie immunigène) ne peut pas se former.

Comme on sait, l'état allergique se caractérise par une série de symptômes typiques dans le mésenchyme (blocage, inactivation des processus catalytiques, stase, granulomes) et par la présence de fixateurs spécifiques dans le sang et les cellules. La sensibilisation, une réaction des tissus originale et la présence des anticorps sont des symptômes „obligatoires" de l'allergie et nous ne pouvons, je pense, poser le diagnostic d'un état allergique que si ces symptômes sont présents. L'absence même d'un seul de ces symptômes ne permet pas de poser le diagnostic d'allergie. En d'autres termes, comme nous l'avons dit, l'allergie est accompagnée d'autres symptômes portant sur l'hémodynamique, l'état du système nerveux, le chimisme du sang, etc.; seuls ils ne déterminent pas l'état allergique. Il y a lieu de signaler que les symptômes morphologiques typiques sont les plus variables.

On peut répartir les affections allergiques, par rapport à la réaction qu'elles présentent, en deux grands groupes: 1. affections allergiques où l'allergène en cause est un antigène vivant; 2. affection où l'allergène provocateur est un antigène mort.

Le premier groupe (affections allergiques d'origine infectieuse-parasitaire) est caractérisé non seulement par la présence des anticorps, une stase, un oedème et une hypertrophie des éléments du mésenchyme, mais aussi par la formation de granulomes disséminés. Le deuxième groupe (urticaire, fièvre des foins, asthme etc.) est caractérisé par un oedème local, une hypersécrétion des glandes à mucus au point où l'antigène pénètre, et par une hypertrophie du tissu conjonctif mais sans la formation de granulomes.

La clinique doit établir les symptômes absolus et facultatifs de l'allergie. Nous proposons de suivre la méthode appliquée dans nos cliniques.

Le malade garde le lit, il reçoit une ration alimentaire toujours de la même caloricité (2500—3000 cal.; 200,0 d'hydrocarbonés, pas plus; 100,0 d'albuminoïdes; la graisse et les légumes crus fournissent le reste) et toujours la même quantité d'eau. Pendant les premiers trois jours on note le status praesens, attachant une attention particulière aux antécédents allergiques héréditaires et personnels, à la constitution du malade, l'état des téguments, le système lymphatique, nerveux, endocrine et capillaire, ainsi que le tube digestif, le foie surtout. On fait l'épreuve de McClure-Aldrich, les épreuves fonctionnelles du système nerveux et vasculaire; on détermine le fonctionnement des reins par les examens de densimétrie (suivant notre méthode, — voir la thèse de Kagan). Le quatrième jour on détermine le métabolisme basal et on fait les examens morphologiques et cliniques du sang; on détermine la RSE et le *p*H du sang, la réserve alcaline, les anticorps spécifiques et la concentration du complément (réaction de Veil-Buchholtz) et on fait les analyses des urines. Le 5e et 6e jour les épreuves cutanées avec différents allergènes, l'épreuve de Mayer—Michels, de Kaufmann, de Tonietti et de Praustintz—Kustner. Le 8e

jour on provoque une crise hémoclasique suivant notre méthode (v: la thèse de Evtoukhov et Janovsky). La désensibilisation s'obtient à l'aide d'une réduction alimentaire des hydrocarbonés, on prescrit des salicilates, l'hyposulfite par voie veineuse, le rayonnement quartz. Les symptômes allergiques étant disparus on répète encore une fois et dans le même ordre tous les examens faits.

De la différence entre les données des examens faits pendant et après un état allergique nous pensons pouvoir déduire les symptômes distinctifs de l'état allergique.

Nos examens ont porté surtout sur les malades atteints de rhumatisme aigu ou d'asthme pendant le status asthmaticus.

Je veux signaler ici que l'allergie infectieuse (rhumatisme) et non-infectieuse (asthme) se caractérise par les mêmes variations dans le sang et l'échange des matières, mais tandis que dans le premier cas ces variations sont marquées, dans le dernier elles ne le sont que peu, ou font partiellement défaut (symptomocomplexe allergique partiel). Le plus caractéristique pour un état allergique est la diminution du taux de complément, dans l'allergie infectieuse surtout, et l'absence des anticorps spécifiques antistreptococciques dans le sang au cours du rhumatisme.

Nous ne pouvions pas établir des signes distinctifs absolus de l'état allergique.

Quoique nous ne pouvons pas encore poser le diagnostic de l'allergie dans chaque cas donné, l'étude de l'allergie a modifié nos opinions sur la nature et la pathogenèse de nombreuses affections ainsi que sur leur traitement.

Prenons comme exemple la glomérulonéphrite. On sait qu'elle se manifeste par deux formes: 1. circonscrite, apparaissant toujours au cours de l'infection, 2. diffuse, apparaissant au cours de 2—3 semaines après une infection. La symptomatologie de ces deux formes n'a pas attiré l'attention des cliniciens; les anatomopathologistes n'ont pas suffisamment souligné que dans les stades précoces d'une néphrite diffuse les capillaires de glomérule de Malpighi ne contiennent pas de globules rouges, qu'ils sont dilatés et ne renferment que le plasme avec des neutrophiles séparés (phénomène de Gerlach). Quelquefois la lumière du vas afferens et même des capillaires intertubulaires est aussi dépourvue de sang, l'endothélium est tuméfié, surtout dans le peloton de glomérule. La capillaroscopie et les examens de la pression artérielle fournissent une explication de ce processus: à la période d'incubation de la glomérulonéphrite diffuse, avant que les urines deviennent anormales, la pression artérielle s'élève et on trouve déjà une capillarité. Ces symptômes font défaut dans la glomérulonéphrite circonscrite. Il nous restait à expliquer pourquoi les lésions des glomérules n'apparaissent pas pendant l'acmé du processus infectieux, mais un peu plus tard, et pourquoi la lumière élargie des capillaires du glomérule ne renferme pas de sang, tandis que la pression artérielle est élevée. Volhard explique ce fait par un spasme soit des capillaires intertubulaires, soit du vas afferens, d'où l'oedème local du tissu et la dégénérescence secondaire. Il y a déjà longtemps, j'ai expliqué l'apparition brusque d'un oedème au cours de la néphrite aiguë par une nouvelle répartition de l'eau dans l'organisme, étant donné les déplacements typiques dans les fractions protéidiques du sang, — en d'autres termes, par un changement des relations entre la pression oncotique et hydrostatique ainsi que par une perméabilité augmentée des capillaires. Appuyé sur les données immunobiologiques Mazugi a expliqué le spasme des précapillaires, il a supposé que la lésion des vaisseaux n'est qu'une expression de l'interaction entre le fixateur et l'antigène au sein de l'endothélium vasculaire. Mazugi a confirmé sa supposition par des expériences ultérieures. Les expériences de cet auteur démontrent que dans la glomérulonéphrite circonscrite le tissu rénal est lésé, étant encore

normal; dans la glomérulonéphrite diffuse le tissu rénal est préalablement sensibilisé.

Enfin, les expériences de Suzuki qui injectait périodiquement le lapin aux streptocoques et colibacilles, jusqu'à l'apparition de ces microbes dans le sang, démontrent que la glomérulonéphrite diffuse typique apparaît lorsque l'organisme entier est allergisé.

Ces expériences, je pense, démontrent la signification de l'allergie dans la pathogenèse de la glomérulonéphrite diffuse.

Ainsi nous voyons la grande signification qu'a la conception des processus pathologiques basée sur l'immunobiologie. Cette étude met on lumière la pathogenèse de la glomérulonéphrite diffuse et indique un traitement rationnel.

L'étude de l'allergie a changé nos conceptions des affections infectieuses. Schick a expliqué le cours de nombreuses infections aiguës par l'apparition de l'état allergique. Il a admis que la période d'incubation est la période de la sensibilisation et du passage de l'état anergique en état allergique; le point culminant de la maladie dépend du passage de l'organisme au stade hyperergique auquel succèdent en cas d'amélioration la disparition des symptômes allergiques et l'état d'hypallergie et, enfin, la guérison—allergie immunogénique.

Certaines affections ne peuvent pas évidemment apparaître sans allergisation préalable de l'organisme. Rössle estime que le typhus exanthématique et la scarlatine, par exemple, ne peuvent apparaître que s'il y a une parallergie.

L'immunobiologie a mis en lumière le cours et la symptomatologie des infections chroniques ainsi que les trouvailles anatomopathologiques au cours de ces affections. Ranke a introduit le premier les principes immunobiologiques dans l'explication des symptômes cliniques et anatomopathologiques au cours de la tuberculose.

Je m'arrête sur certains symptômes du stade secondaire de la tuberculose pulmonaire puisque leur appréciation est d'une grande importance pratique, surtout chez les malades avec des stigmates nerveux; chez eux un état allergique provoque une forte irritation du système nerveux et musculaire; on note les spasmes des vaisseaux de la tête, des maux de tête brusquement survenus et prolongés qui font quelquefois supposer une méningite. On observe aussi des spasmes au niveau du pylore et dans l'intestin, surtout dans le colon transverse au deuxième stade de la tuberculose. Ces spasmes, accompagnés de nausées, de vomissements et d'une hypertension des muscles abdominaux induisent souvent en erreur même un clinicien expérimenté, car ils peuvent simuler la tuberculose intestinale ou la péritonite tuberculeuse.

Il convient de signaler les accès d'une toux suffocante et très douloureuse survenant quelquefois chez de tels malades; l'accès de toux est accompagné d'un crachement écumeux dû à un oedème du larynx ce qui fait supposer une infection spécifique. Cet oedème de même qu'une rinite d'origine vasomotrice doivent être expliqués par le fait que la muqueuse sensibilisée devient très sensible à la tuberculine. Un oedème du poumon lésé survient et disparaît brusquement; il se forme évidemment sous l'action de tuberculine venant du foyer actif, ou sous l'action du bacille de Koch, — le tissu hypersensibilisé répond selon les lois allergiques par une stase et un oedème.

Il faut ajouter que l'étude de l'allergie a inspiré l'application de différentes cuti-réactions qui permettent de préciser le début de la tuberculose et d'étudier son cours.

La tuberculose pulmonaire est traitée aujourd'hui sous le contrôle de la réaction allergique et des rayons X.

L'étude de l'allergie a expliqué pourquoi les affections antérieures telles que la syphilis, le rhumatisme et l'endocardite jouent le rôle d'antagonistes de la tuberculose pulmonaire: les affections antérieures ont accoutumé

le mésenchyme pulmonaire (métallergie) à réagir immédiatement à la pénétration d'un agent nouveau (tuberculine par ex.) par la formation du tissu granuleux devenant à la suite un tissu scléreux (Strajesko).

Appuyé sur la théorie immunobiologique je suis venu à la conclusion que les lois établies par Ranke pour le cours de la tuberculose expliquent non seulement l'évolution d'une affection infectieuse, mais mettent en lumière la nature de nombreuses affections telles qu'une périartérite noueuse, trombangite, glomérulonéphrite diffuse, chorée, polyarthrite etc. L'ensemble des données bactériologiques, immunobiologiques, les analyses cliniques et pathohistologiques m'ont appris, il y a longtemps, que le cours de la streptococcie dépend de l'interaction entre les caractères immunobiologiques variables de l'organisme infecté et le microbe qui change aussi ses caractères. Le cours du processus septique peut être divisé en trois stades: 1. lésion primitive des glandes régionales, 2. généralisation du processus, apparition de l'hyperergie, 3. localisation du processus, l'hyperergie se transforme en anallergie immunogénique.

Une streptococcémie (pneumococcémie) est toujours originaire du foyer primaire, dont la porte d'entrée est une lésion de la muqueuse de la bouche (amygdales) ou de l'appareil génital chez la femme à l'état puerpéral ou après l'avortement. Plus rarement le streptocoque pénètre par une lésion de la peau, de l'intestin et de l'appareil respiratoire. Il peut être immédiatement détruit, et alors le processus maladif disparaît. Mais si le streptocoque vit et s'adapte au milieu ambiant en y acquérant des caractères biologiques nouveaux, les toxines et les produits de la désintégration cellulaire sortent du foyer primaire — siège du streptocoque, — et cheminent par les voies lymphatiques pour envahir les glandes régionales voisines. Les lymphatiques et les glandes infectées se tuméfient, s'enflamment et le streptocoque s'implante. Il se forme le complexus primaire (foyer primaire — lymphadénite) d'où vient sans cesse par petites doses un antigène sensibilisateur. C'est le premier stade, il dure quelques jours ou quelques mois sans donner des symptômes cliniques marqués, de temps à autre la température s'élève, un malaise apparaît et d'autres signes indéfinis. Une forte phagocytose locale peut annihiler le complexus primaire. Mais si le cours du processus n'est pas favorable le complexus primaire se transforme en foyer septique soit manifeste, soit muet. A ce moment l'organisme est déjà allergisé, une inflammation hyperergique (granulome) se forme dans le tissu mésenchymateux et dans la paroi vasculaire en particulier. Nous ne pouvons expliquer autrement une formation du granulome dans les tissus profonds du cou et dans le coeur au cours du rhumatisme ou de la scarlatine que par le fait que le virus chemine par les voies lymphatiques d'abord, par les voies sanguines ensuite. Si le virus passe à travers les lymphatiques dans la lymphe et le sang, l'organisme sensibilisé auparavant à l'antigène spécifique répondra par un accès rhumatismal et une formation des granulomes où l'antigène est adsorbé, — les transsudats apparaissent dans les articulations et les cavités voisines. Partout où l'antigène se fixe comme l'a signalé l'école de Rössle, une inflammation hyperergique apparaît, faisant ensuite place à une sclérose locale. Donc, les vaisseaux, l'endocarde, les cavités séreuses et les membranes synoviales sont frappés les premiers; un état rhumatismal aigu apparaît, sa marche est favorable grâce à la présence de l'immunité. Or, *l'état rhumatismal est caractéristique pour le deuxième stade du processus septique dans un organisme allergisé.* Un tissu granulomateux se forme si le processus septique dure longtemps, et si l'organisme est allergisé le développement du tissu granulomateux aboutit à la dégénérescence sclérotique de l'organe. Melnikov-Razvédenkov désigne ce processus du nom de „lentogranulomatose". Toutefois, à la période mentionnée le processus allergique est déjà localisé et ne donne que de rares poussées, l'organisme passe en

état d'allergie immunogénique; et c'est la troisième période de la septicémie. Or, le processus passe de paire avec l'évolution d'immunité, au point de vue clinique il se manifeste par un seul symptôme ou par plusieurs (v. diagr. — texte ukrainien).

Un tout autre cours suit une streptococcémie dans l'organisme débile, dont le système physiologique du tissu conjonctif est faible. Le microbe venant du foyer primaire donne des métastases dans différents organes, il y croît et amène une inflammation aiguë. Dans d'autres cas où le mésenchyme ne produit que peu d'anticorps et ne phagocyte pas, les microbes envahissent le sang et y croissent librement (septicémie cryptogénique). Alors, les foyers secondaires apparaissent, ils siègent dans le myocarde ou dans les vaisseaux et peuvent entraîner la mort de l'organisme; ce dernier ne peut y échapper que si l'immunité se forme. La septicémie peut parfois suivre un tel cours dans un organisme allergisé si l'immunité est affaiblie dans le deuxième stade de la maladie par suite d'une hémorragie, inanition, fatigue etc.

Il est tout évident que chaque infection chronique (syphilis, blennorragie, maladie de Bouillaud et autres) suit le schéma tracé.

Je veux encore m'arrêter sur deux questions concernant la signification de l'allergie dans la clinique: 1. grippe endémique, 2. température continue subfébrile. Dans les affections allergiques d'origine infectieuse et non-infectieuse on observe des variations de la température et des accès comme s'il y avait une affection infectieuse; on note des maux de tête, un malaise, rhume de cerveau, température élevée au printemps et en automne ou pendant un temps changeant: Nous savons que l'antigène siège chez les porteurs d'allergie dans les amygdales et les choanes, d'autre part nous connaissons les symptômes de la fièvre des foins; ces données nous permettent, je crois, de conclure que l'affection dite grippe endémique n'est autre qu'un état allergique aigu. Si nous ne trouvons pas de processus localisé, on peut expliquer une température subfébrile continue par un état allergique. Malheureusement les observations que j'ai faites ne peuvent pas être démontrées à présent.

Je n'ai pas mentionné les affections dont la nature allergique est démontrée par les réactions cutanées, — la fièvre des foins, asthme (bronchial) par exemple; et je n'ai rien dit de l'eczéma et la pneumonie fibrineuse dont la nature allergique n'est pas encore confirmée. Nous ne pouvons pas encore démontrer la nature allergique du diabète et de la podagre, ces affections ne portent pas d'équivalent morphologique de l'allergie.

L'étude de l'allergie est d'une grande importance au cours des travaux cliniques; elle permet au clinicien de comprendre la marche et la symptomatologie des affections infectieuses, elle met en lumière la pathogenèse de diverses formes pathologiques et indique par conséquent une prophylaxie et un traitement rationnels, — c'est ici justement qu'apparaît sa grande valeur pratique.

Патоморфологія алергічних процесів

Акад. М. Ф. Мельніков-Разведенков і проф. А. З. Цейтлін (Харків)

I. Стислий нарис розвитку патоморфології алергічних процесів в експериментальних тварин і людини

Найзадовільніший і найповніший у союзній літературі критичний нарис про алергію і різні форми морфологічного виразу її, а також про значення її в патології ми находимо в старанно і об'єктивно складеній статті М. А. Скворцова, датованій 7. X 1935 р. і надрукованій в „Советской педиатрии", 1936, 1. З неї ми запозичаємо основні дані і факти патоморфології алергічного процесу, додержуючись можливо ближче оригіналу цієї цікавої роботи московського патоморфолога.

Не можна не визнати, що вивчення морфології місцевої алергії дало більше, ніж вивчення морфології загальної алергії і пояснило багато фактів, до того нам незрозумілих, а також помогло розшифрувати факти, які до того звертали на себе мало уваги: патогенез феномену Артюса, роль морфологічних досліджень у сучасному патогенезі туберкульозу, ревматизму, крупозної пневмонії тощо. Вивчення морфології місцевої алергії поглибило наші знання про природу алергії. Наприклад, нормальна реакція на вірус туберкульозу спостерігається лише при першому контакті з ним тваринного організму; решта ж контактів уже алергічна. Морфологічний вираз останніх може бути різноманітний, а це показує, що не тільки алергія, але й гіперергія — явища далеко не однорідні і можуть мати різну морфологічну фізіономію. Можливо, що такі ж зміни і комбінації різних алергічних проявів є і при ревматизмі, первинний ефект якого покищо невідомий. Проте правильне розпізнання й оцінка різних гіперергічних проявів серед інших патологічних процесів у людини лишається в більшості випадків ще досить трудними. Тут основним питанням є: чи існує специфічна морфологія гіперергії і чи завжди вона та сама. З'ясуванню цього присвячено за останні двадцять років багато робіт; серед них перше місце належить роботам з Інституту Rössle. З них треба назвати класичні досліди Fröhlich-а (1913) на брижі живої попередньо сенсибілізованої жаби з каплею свинячої сироватки, яка спричиняла негайно дуже бурхливу тканинну реакцію у вигляді „серозного стазу", яку Rössle визначив у цілому як „гіперергічне запалення". Характерним для останнього є: 1) швидкість розвитку, 2) інтенсивність його і 3) надзвичайна повільність резорбтивних і репараційних процесів (Rössle).

Ці досліди були повторені в 1931 р. Roulet з курячою кров'ю, яка вводилася відповідно сенсибілізованим морським свинкам в порожнину плеври, де різко виступала схильність фібринозного екссудату до швидкої організації. Виникла на його місці грануляційна тканина дуже довго лишалася безсудинною і розсмоктування кров'яних елементів епітелоідними гігантськими клітинами відбувалося повільно і поступово. Тільки після повного знищення еритроцитів настала васкуляризація грануляційної тканини з дальшим фіброзним перетворенням її. Плазма в сенсибілізованих

нею тварин спричиняла дифузнішу екссудацію і розвиток грануляцій, які ще довго мали в собі великі ділянки коагульованої білкової маси (фібрину).

1923 р. Gerlach описав гістологічні зміни в тканинах при відомому феномені Артюса. Він свої досліди провадив як на дрібних теплокровних лабораторних тваринах, так і на самому собі. Із нових найдених ним змін слід відмітити фібриноідне набухання або некроз колагенних волокон шкіри і підшкірної клітковини, який розвивається після розв'язуючої іньекції сироватки в центрі хворобливого фокуса. По периферії фібриноідного фокуса розвивався стаз і різкий набряк з крововиливом з судин, стінки яких теж фібриноідно перероджувалися. Найпостійнішими компонентами навіть найменшої гіперергічної реакції виявилися набряк із швидким розвитком і клітини інфільтрату. При цьому фібриноідне розбухання колагенної субстанції не залежить від пошкодження судин і набряку, а є результатом зміни гідрофільності її колоідів Некроз тканини при феномені Артюса—самостійний процес, не зв'язаний з механічним стиском судин.

З'ясувалося, що як судинні зміни, так і фібриноід та некроз різних тканин виникають незалежно одне від одного. Але через те, що при цьому найлегше змінюються кровоносні судини (а це істотно впливає на життя інших елементів), станові судин не можна не приписати величезної ролі, яка визначає тяжкість і поширеність ураження тканин.

Якщо не передбачається цілковитого видалення, то дальший перебіг резорбтивних і репараційних процесів дуже сповільнюється і введений алерген тижнями лежить незмінений серед пишно розрослих грануляцій, у яких навіть не розвиваються судини.

Gerlach указав, що ніякої принципової різниці між нормергічною і гіперергічною реакціями пошкоджених тканин не існує. Фібриноід колагенної і особливо гладкої м'язової тканини Rössle і його учнем Klinge, а також проф. О. І. Абрікосовим та ін. справедливо вважається характерною ознакою гіперергічного запалення. Проте цей некроз може входити в комплекс кожного запального процесу з тою істотною різницею, що при нормальній реакції фібриноід при такій формі спостерігається лише при виключно різкому діянні на тканину деяких отруйних речовин, при гіпертоксичних інфекціях і т. п.

Другою, поряд з альтеративним фібриноідом, характерною морфологічною ознакою гіперергічних процесів може служити екссудативна реакція — набряк, фібрин, нагноєння.

Нарешті, третю групу ознак становлять зміни проліферативного характеру, а саме — пишний розвиток грануляційної тканини.

Герлахівська морфологічна тріада — альтерація, екссудація і проліферація, за нашими спостереженнями, є досить поважний і переконливий доказ гіперергії, проте тільки якщо вона відповідає клініці в кожному окремому випадку.

Виходить, тріада Gerlach-а, яка згодом була уточнена і розвинена Klinge, хоч і має відносне значення, проте, бувши підкріплена клінікою, може служити серйозним доказом алергічної гіперергії в кожному конкретному випадку.

Велику роль у розвитку тканинних змін відограє ступінь пошкодження і порушення функції судинної системи. Обширний стаз, крововиливи, тромбоз сприяють некрозові. При меншій силі шкідливого діяння на судину переважає рідинна або клітинна екссудація. При ще слабшому ушкодженні судин на перший план виступає клітинне розмноження (гранульоматоз).

Спостерігані в людини природні запальні процеси алергічного походження дають нам у повсякденній праці численні приклади гіперергічних запалень всіх трьох категорій герлахівської тріади.

Першу категорію характеризують деякі форми туберкульозу, переважно в дітей: туберкульозний сепсис і казеозний некроз у легенях та кістках, а таксамо міліарні гумозні некрози (не гранульоматозні) в печінці і некрози судинної стінки при скоротечному вузлуватому періартеріїті, при різних інфекціях (шкарлатина, дизентерія, грип).

Сюди ж належать некрози в Мальпігієвих клубочках і в артеріолах при злоякісному артеріосклеротичному нефроцитозі Fahr-a.

Друга категорія тріади багата на численні в патології людини приклади екссудативної гіперергії, яка незмірно менш небезпечна для життя, ніж альтеративна. До цієї категорії належать кропив'янка, мокрі екземи, набряк Quincke, сінна гарячка, бронхіальна астма, крупозна пневмонія, вузлувата еритема і т. д. Далі йдуть екссудативні запалення суглобів і серозних порожнин при ревматизмі, перифокальні запалення при туберкульозі і ще багато інших форм.

До третьої категорії тріади (гіперергічні процеси проліферативної групи) з найбільшою підставою можна зачислити туберкульозний горбок, ревматичну гранульому, неспецифічні грануляції і рубці навколо туберкульозних фокусів у легенях при фіброзній формі туберкульозу і в кістках при сухій формі туберкульозу. Сюди ж треба зачислити бюргерівський тромбангоіт при спонтанній гангрені кінцівок, який не без підстави можна вважати ідентичним вузлуватому періартеріїтові Куссмауля і Маєра (1866). Цей же останній, за нашими спостереженнями, стоїть дуже близько до нашого хроніосептичного гранульоматозу — самостійної нозологічної одиниці, яка об'єднує багато окремих форм цієї третьої категорії Gerlach-a—Klinge (див. нижче).

Різні форми гіперергічних змін (від некрозу до чистої проліферації) залежать від сили гіперергічної реакції, яка спричинила їх. Хоч характерні риси гіперергічних процесів (різкість змін, швидкість відновлення і порівняльна повільність оборотного розвитку) для всіх форм їх лишаються однаковими, проте ці ознаки тим ясніші, чим сильніша взагалі реакція: найсильніші вони при альтеративній, менші — при екссудативній і найменші — при продуктивній реакції.

Про гіперергічний характер процесів останньої категорії, куди ми зачислюємо наш лентогранульоматоз, іноді доводиться міркувати не стільки на підставі морфологічних ознак, скільки на підставі клінічних особливостей, які сходять до невідповідності між порівняно невеликою силою подразнення і обширністю та тривалістю реакції.

Великий інтерес являє вивчення тканинних реакцій, спричинених проникненням алергену в кровоносну систему, бо з цих реакцій складається і ними визначається патоморфологія загальної алергії, зокрема гіперергії.

Одержані експериментально у тварин тканинні зміни нічим не різняться від того, що доводиться спостерігати при відповідних процесах у людському організмі — некрози судинних стінок при вузлуватому періартеріїті і при деяких інфекціях, бородавчасті розрощення при ендокардиті, інтимальні туберкули, міліарні горбки, навколосудинні ревматичні гранульоми. І немає ніякої підстави сумніватися в тому, що багато з перечислених патологічних утворів у людини теж гіперергічного походження.

„Щодо причин, які обумовлюють той або інший характер, ту або іншу переміну в характері алергічного процесу, то в умовах природної людської патології вони надзвичайно різноманітні, складні і мінливі. Опріч основного фактору, наприклад, якоїнебудь інфекції, що може справити різний алергізуючий (сенсибілізуючий) вплив на організм (в залежності від її спеціальних властивостей, сили, перебігу і тривалості), тут доводиться ураховувати ще ряд другорядних моментів, які впливають як на загальну і місцеву сенсибілізацію, так і на саму реакцію, а саме вто-

ринно ускладнюючи процеси, місце, де відбувається реакція, втому організму, характер його живлення, температуру середовища тощо.

„Крім того, треба брати на увагу і ті хитання ступеня сенсибілізації організму, які не піддаються облікові, але які відбуваються в перебізі інфекційних хвороб в результаті повторних надходжень різної кількості вірусу з тих або інших раніш ізольованих фокусів. Від усієї цієї гри змінюваних біологічних установок залежить характер і доля не тільки основного алергічного процесу, але і часто утворюваної в дальшому навколо нього перифокальної зони, яка в свою чергу впливає на перебіг основної хвороби".

Така по суті концепція учення про патоморфологію алергічного і гіперергічного запалення, що належить одному з поважних московських патоморфологів проф. М. А. Скворцову, який у своєму критико-літературному огляді правильно відбив сучасні течії і напрями в цій галузі.

Не можна сказати, щоб останні характеризувалися бажаною визначеністю і чіткістю, властивими целюлярній патології. Може бути, це пояснюється тим, що учення про алергію революціонізує целюлярну теорію запалення, яка покищо міцно держиться в умах сучасних патологів.

Особливої уваги заслужує герлахівська тріада патоморфологічних змін при алергічному запаленні. Вона, на нашу думку, намічає правильні шляхи в нелегкій справі закладення основ для алергічної патоморфології.

У свою чергу, шукаючи ці шляхи, ми обрали для розв'язання поставленого завдання патоморфологічне дослідження виключно біоптичного і некротичного матеріалу від людини, при чому вихідним пунктом нам служила відома під назвою куссмаулівського вузлуватого періартеріїту різновидність, яка вважається всіма справді алергічною.

Комплексне і тривале, без малого 40 років, мікроскопічне дослідження цієї останньої в тісному контакті і під постійним контролем клініки привело одного з нас до нового в літературі учення про хроніосептичний лентогранульоматоз, який у нашій концепції може полегшити освоєння алергічної патоморфології, принаймні різновидностей септичного процесу в людини.

II. Куссмаулівський періартеріїт як прототип лентогранульоматозу і його значення для патоморфології алергічного запалення

Учення про лентогранульоматоз зародилося в патоморфологічному відділі УІЕМ-у (Харків), можна сказати, під щасливою зіркою. Велика кількість різноманітного матеріалу (до 150 випадків), численні кадри співробітників (до 15 осіб), які провадили всебічні дослідження, достатнє технічне і літературне оснащення, ентузіазм і захоплення — все це створило сприятливі умови для дослідження. Само собою розуміється, були утруднення і розчарування, але зате було і велике задоволення.

Зароджене за кордоном учення про алергію найшло в Харкові підготовлюваний роками грунт і дало гарні сходи, які набувають деякого значення в перебудові целюлярної теорії запалення на алергічну імунобіологічну.

За цією останньою суть справи сходить до відповіді тканин макроорганізму на „акцію" більш-менш отруйних мікроорганізмів, що потрапили у тканину. Суть сходить, отже, до ступеня опорності тканин макроорганізму, до ступеня його сприйнятливості — або підвищеної (гіперергічної), або зниженої (гіпергічної). Вона сходить до імунітету та анафілаксії, тобто до боротьби макроорганізму з організованими і неорганізованими шкідниками, число загиблих від якої, судячи по статистиці, становить до $^1/_3$, якщо не більше, числа всіх умерлих.

І от у вивченні цієї грандіозної і комплексної проблеми „боротьби" людини за своє здоров'я конкретизація і деталізація маленьких ділянок її має принципове значення і потребує колективного співробітництва представників різних спеціальностей біології і медицини.

Одною з таких ділянок є куссмаулівський періартеріїт.

Історія показує, що вже через десять років після виникнення (1856) целюлярної патології, яка узурпувала першість у патології гуморальної, було опубліковане видатне спостереження фрейбургських патологів Куссмауля і Маєра про патоморфологічні зміни, які вони назвали вузликовим періартеріїтом. Спершу це повідомлення не звернуло на себе уваги і було прийняте як один з патоморфологічних курйозів, на які була багата патологія 60-х років минулого сторіччя. Проте назва ця так міцно прищепилася, що зберігається і досі.

Треба зауважити, що за минулі 70 років гістогенез і патогенез куссмаулівського періартеріїту, який нараховує тепер до 500, якщо не більше, описаних випадків, вивчені докладно. За почином G. Gruber-а, за цією формою визнається справжнє алергічне походження на інфекційному грунті. Є підстава зачислити цей періартеріїт до хроніосептичної групи захворювань і розглядати його як патоморфологічний прояв лентозного васкуліту або артеріїту, спричинюваного мікроорганізмами типу шотмюллерівського зеленіючого стрептокока.

Випадково у вивчення цього рідкого захворювання включився з 1897 р. один з авторів цих рядків, що продовжує його розробку в міру надходження анатомічного матеріалу і до цього часу.

Дослідження цієї форми показало, що продуктивне запалення зв'язане насамперед з альтерацією артеріальної стінки, адвентицією якої утворюються гранульоми, що дають початок вузликам. До них нерідко приєднуються множинні аневризми.

Вивчення судинних стінок при вузлуватому періартеріїті з застосуванням гістохемічних реакцій відкриває зміни, картина яких на тому самому препараті (не говоримо про серію їх) дуже строката. Ця строкатість пояснюється тим, що запальна реакція різних судин і навіть окремих шарів їх виникає не одночасно, а поступово, в певній послідовності. Тривале вивчення під мікроскопом цієї послідовності змін наводить на думку про певну закономірність їх в алергізованих тварин. Спостереження було спрямоване і на вивчення гетерохроній і гетеротопій судинних змін. Тривале вивчення їх уможливило скласти схему змін як у судинних стінках, так і поблизу них. За цією схемою можна встановити чотири стадії змін.

1 — гостра стадія. Первісні зміни починаються в м'язовому шарі фібриноідним перетворенням і розпадом. Майже одночасно розвиваються і реактивні зміни, які сходять переважно до накупчення гранульоматозних елементів в ретикулоендотеліальній сітці адвентиції, що багата на лімфатичні капіляри.

Реактивні зміни спостерігаються і в інтимі, ендотелій якої розмножується і вакуолізується, заповнюючи просвіт артерій. В адвентиції і на деякій відстані від неї навколо артерій утворюється широкий шар набряклої тканини, який має форму ореолу.

Отже картина початкової гострої стадії панартеріїту така: посередині розташовується фібриноідне синє кільце (за Вейгертом) у медії; всередину від нього лежить набухла скловидна інтима, яка оточує закупорений вакуолізованим судинним ендотелієм просвіт. Назовні є набрякла у формі широкого світлого пояса адвентиціальна тканина, інфільтрована своєрідними гранульоматозними клітинами.

2 — підгостра стадія. В цій стадії фібриноідний розпад медії замінюється поступово сполучною тканиною, просвіт артерії або зовсім

відновлюється, або облітеруеться сполучною тканиною. Адвентиція перетворюється в муфту гранульоматозних клітин. Набряклість спадає. Колагенні волокна стають пікринофільними (за Ван-Гізоном) і трохи рожевими при пофарбуванні крезилвіолетом. Уже в цій стадії стінка артерії помітно товщає, еластичний каркас рідшає і місцями сходить нанівець, даючи початок утворенню аневризми.

3 — склеротична стадія. Третя хронічна стадія характеризується суцільним склерозом інтими, медії та адвентиції з утворенням на місці останньої мозолистого кільця з фіброзним перетворенням гранульоматозної тканини. Навколо судини розвивається більш-менш виражений пікринофільний фіброзид. При цьому стінка артерії або злегка потовщується і просвіт її звужується, іноді облітеруеться, або навпаки — в артерії утворюється аневризматичне розширення з витонченням стінки, яке підготовлює розрив її.

4 — гіперпластична стадія. Ця стадія полягає в фокальному розрощенні навколо уражених артерій колагенної тканини і в помітному розмноженні (мультиплікації) там же артеріальних прекапілярів, стінка яких, товщаючи концентрично та ексцентрично щодо просвіту, симулює в результаті підсиленого новоутворення гладких м'язових волокон новоутворення артерій м'язового типу.

При відміченій стадійності розвитку запального процесу звертає увагу фокальний характер його, що залежить від вибірного діяння вірусу, який не захоплює суцільно всі артерії, а обмежується тільки деякими, лишаючи інтактними сусідні.

Улюбленим місцем діяння вірусу служать м'язові артерії в паренхіматозних органах кардіально-ренальної системи (серце, нирки), при чому процес гніздиться виключно в кардіоартеріальному апараті. І не випадково Рокітанський на початку XIX віку назвав цей процес „аневризматичним діатезом".

Ретроспективний огляд 70-річної історії вивчення патогістогенезу вузлуватого періартеріїту показує безпорадність старих авторів, які обмежувалися формальним описом своїх казуїстичних спостережень. У них вони відмічають поліморфізм цього додаткового процесу і лишають відкритим питання про патогенез його.

Так було під час неподільного панування целюляризму в патології XIX віку. Просвітління настало з появою в XX віці нової науки — імунобіології. Одночасно з цим увага патологів від клітини стала переходити до міжклітинної, зокрема до колагенної, субстанції, яка була у зневазі в целюлярної патології. Немало допоміг і розвиток гістохемічної техніки.

При перегляді досягнень і хиб клітинної патології черга дійшла і до вузлуватого періартеріїту, який стали розглядати у світлі учення про алергію, яке з'явилося на початку XX віку і роз'яснило багато незрозумілого в патоморфології куссмаулівського періартеріїту.

III. Патоморфологія алергічних процесів

Особливо сприяли розвиткові учення про алергію експериментальні дослідження берлінського патолога Rössle і його школи, які намітили шляхи до з'ясування і практичного освоєння для діагностики патоморфології алергічного процесу.

Питання сходить до розв'язання основного завдання алергії — чи має вона своє патоморфологічне лице, на підставі якого можна було б відрізняти алергічне запалення від неалергічного.

Підсумовуючи літературні дані і власні спостереження, керівництво патоморфологічного відділу УІЕМ-у приходить до такої концепції патоморфології алергічного процесу.

Алергічна перебудова тканин, органів і всього макроорганізму є імунобіологічним явищем, матеріальним субстратом якого служать солідні (тверді) і не стільки клітинні елементи, скільки проміжні волокнисті структури. З ними зв'язані алергічні реакції макроорганізму при неодмінній умові — при попередній сенсибілізації його тканин до організованого збудника первинної реакції.

Через те, що найбільш вивчені тепер алергічні реакції при інфекційному процесі в людини і тварин, то спинімо свою увагу на одному з найзагадковіших і найтяжчих захворювань, відомому під назвою хроніосепсису, збудником якого вважають зеленіючий стрептокок Шотмюллера.

Говорячи про організованих збудників алергічних захворювань, ми будемо називати їх умовно для стислості терміном „вірус", не вдаючись у подробиці його природи.

Із хроніосептичних запалень ми беремо для показу нашої концепції тканинної алергії групу їх, називану „lenta", яка клінічно характеризується повільною, мало помітною, потайною появою і перебігом. Одним з типових представників лентозних захворювань треба вважати, на нашу думку, той самий вузлуватий періартеріїт, який має своє ясно виражене патоморфологічне лице і про який вище ми говорили докладно. Порівнюючи лентозні захворювання одне з одним, ми находимо між ними багато спільного, а іноді і тотожність.

За нашими спостереженнями, хроніосептичний вірус спричиняє в сенсибілізованому макроорганізмі реакцію відповіді, яка різниться від звичайної настільки, що її можна було б характеризувати терміном *лентозна*.

Облишаючи покищо в стороні клінічні особливості лентозного хроніосепсису, ми зосередимо свою увагу переважно на патоморфологічному субстраті його і на динаміці його розвитку.

IV. Патогенез і гістогенез лентогранульоматозу

Патогістогенез лентогранульоматозного хроніосепсису схематично можна подати в такому вигляді. Хроніосептичний вірус елективно впливає на тканинні елементи стінки прекапілярних артеріол, де відбувається первинна закладка імунобіологічної перестройки як артеріол, так і всього макроорганізму. Тут уперше зустрічаються і взаємопроникають біохемічні та імунобіологічні фактори — тканини і бактерії. І тут то виявляється реакція відповіді, приступна спостереженню у формі гістохемічних змін фібриноїду, пікринофілії, колагену тощо.

Майже одночасно починається у відповідь *целюляція*, переважно ретикулярного ендотелію, якому приписується істотна роль в алергічній реакції.

За нашою концепцією, весь агрегат тканин, орошуваний артеріолою з її лімфатичним і ретикулоендотеліальним апаратами, зазнає діяння вірусу, на що вказує набряклість багатої на цей апарат адвентиції, яка оточує медію широким світлим ореолом. Треба зауважити, що вже сама набрякова рідина може спричинити атрофічне розмноження ядер в набряклій тканині. Тим більше під впливом набрякової рідини і вірусу стається швидка зміна клітинних елементів, які, підпадаючи при своєму зародженні діянню зв'язаних з вірусом ненормальних біохемічних факторів (алергенів), сенсибілізуються до вірусу. В цьому беруть участь ретикулярний ендотелій, гістоцити, макрофаги, плазмоцити, фіброцити і т. д.

У свою чергу, під впливом всіх біофізичних, біохемічних та імунобіологічних обставин в районі ураженої артеріоли сполучна тканина також набуває підвищеної чутливості до вірусу і реагує підсиленою продукцією колагену, який в дальшому зазнає гіалінізації.

Отже в результаті зустрічі та взаємодіяння вірусу і тканини створюється в артеріальному районі така імунобіологічна обстановка, в якій клітинна і міжклітинна субстанція починає інтенсивно і дегенеруватися, і регенеруватися, набуваючи нових імунобіологічних властивостей з гіпер- або гіпергічними ухиленнями.

Якщо міняються умови існування і народжується нова клітина і нова фібрила, то з них утворюється нова судина з підвищеною реактивною чутливістю на нову хвилю подразнення.

Само собою розуміється, не всякий випадок зараження обов'язково кінчається алергізацією. Ми говоритимемо тут про далеко нерідкі в патогістологічній практиці випадки, коли в районі артеріоли утворюються алергени і коли під їх впливом виростають специфічні для лентозного хроніосепсису гранульоми, з якими появляється нова якість.

Лентозні гранульоми утворюються з мобілізованих алергенами клітинних елементів адвентиції, які розташовані ексцентрично до артерії. В них зрідка утворюються гігантобласти.

Лентогранульоми схожі, але не ідентичні з близькими до них будовою туберкульозними і особливо сифілітичними гранульомами. Дечим вони подібні до ашофських ревматичних вузликів. При всій своїй родовій схожості з іншими інфекційними гранульомами лентогранульома зберігає своє індивідуальне лице і посідає в алергічному фокусі своє топографічно певне місце. Звичайно вона виникає недалеко від артерії в її адвентиції і, подібно горбкові, своїх капілярів не має. Навколо неї нерідко спостерігається розмноження (мультиплікація) прекапілярних артеріол, які в дальшому перетворюються в артерії м'язового типу. У протилежність туберкульомам і сифіломам лентогранульома, як правило, не зазнає некробіозу; в ній стається фіброзне перетворення.

Хоч покищо не найдено мікроорганізм, який спричиняє лентогранульоматоз, проте лентогранульома є одною з найпостійніших і дуже характерних ознак лентозного хроніосепсису, який клінічно перебігає за типом, близьким до перебігу хронічних інфекційних гранульом.

Лентогранульома надає такої своєрідної барви алергічному хроніосепсисові, що є змога виділити останній з групи інфекційних гранульом під окремою назвою *лентогранульома, або гранульома при лентозному сепсисі.*

Такий шлях вивчення патоморфології хроніосепсису, пройдений теперішнім керівництвом патоморфологічного відділу УІЕМ-у, шлях, яким воно йшло без малого 40 років. В перші 30 років вивчення обмежувалося збиранням, за німецькими зразками, казуїстики вузлуватого періартеріїту— „власні спостереження" і рідкі в ту епоху випадки вузлуватого періартеріїту, описані в російській і закордонній літературі. Їх назбиралося тоді в нас до десяти, тобто один випадок припадав на три роки. За останні десять років число їх у нас сягає 150, тобто 15 випадків на рік.

Різниця в темпах, а також у кількісних і якісних показниках патоморфологічного дослідження постала в нас під впливом алергічного руху, який почався в кінці першої чверті XX віку. Якщо на початку дослідження доводилося поволі і з трудом орієнтуватися в безладно нагромаджених казуїстичних даних, то в другій половині 20-х і першій половині 30-х років обставини змінилися, — була створена можливість розбиратися в препаратах при алергічному освітленні.

Пройдений шлях почався від загадкового куссмаулівського періартеріїту і кінчився повсякденним хроніосептичним лентогранульоматозом, який є одним з тяжких соціальних захворювань.

При порівнянні вузлуватого періартеріїту і лентогранульоматозу під мікроскопом, по суті кажучи, ми бачимо однакову картину: та сама стадійність розвитку, хаотична строкатість змін, той же фібриноід, фіброзид,

пікринофілія, мультиплікація артеріол, гранульоматоз, знижена резорбція тканинного розпаду тощо.

Отже, якщо не заперечувати алергічного походження вузлуватого періартеріїту, то тоді не доводиться заперечувати його і в лентогранульоматозі.

Патогенезом, гістохемічними реакціями і патогістологічною будовою обидві ці форми (вузлуватий періартеріїт і хроніосептичний лентогранульоматоз) ідентичні і належать до алергічних процесів. Таксамо і вірус, що спричиняє їх, приблизно однаковий. Щодо формального генезису їх, макроформи, то різниця між ними велика. Класичний вузлуватий періартеріїт Куссмауля визначається безпомилково неозброєним оком на аутопсіях по чоткоподібних вузликах на серці, розташованих по ходу коронарних артерій, на ниркових артеріях тощо; не говоримо вже про його форму, яка має старовинну барвисту назву „аневризматичний діатез". Вузлики та аневризми впадають в око, і їх не можна не помітити, особливо тому, хто хоч раз в своєму житті бачив їх.

Також нетрудно розпізнати ревматичні вузли сухожилків і ревматичні вузли Ашофа в серці під мікроскопом.

Обидві ці хроніосептичні форми, що мають гадане стрептококове походження, вивчені порівняно докладно патоанатомами і клінічними лікарями.

Зовсім інший вигляд має ідеопатичний лентогранульоматоз хроніосептичного походження, який характеризується, про що не раз згадувалося, надзвичайним макрополіморфізмом, через що його трудно уловити на секційному столі.

V. Формальний генезис лентогранульоматозу

В нашому розпорядженні був різноманітний асортимент лентогранульоматозних препаратів, який підтверджує сказане.

1 — пухлиноподібні препарати. До них належать „запальні пухлини", які симулюють бластоматозні новотвори. Тільки під мікроскопом удається розпізнати їх запальну природу (проф. А. З. Цейтлін, Я. М. Волошин). Природно, правильний діагноз таких пухлин має велике практичне значення.

2 — виразкові препарати. Незаживаючі виразки шкіри і слизових оболонок переважно в молодому віці. Коли інші діагнози виключаються і лишається лентогранульоматоз, останній підтверджується мікроскопом.

3 — ангіоматозні препарати. До них належить артеріальна пухлина мозку запального походження, яке установлюється під мікроскопом (рис. 1, 2, 3, 4, 5).

4 — геморагічно-серозні препарати. Форма з утворенням на вісцеральному перикарді лімфангіектатичних кіст, виповнених холестерином і з колосальним геморагічним екссудатом (рис. 6, 7, 8, 9, 10).

5 — бляшкоподібні препарати. Форма, спостерігана на слизовій сечового міхура при так званій „малякоплації його" (А. М. Мельнікова-Разведенкова).

6 — саморозривні препарати. Саморозрив міокарда (Махулько-Горбацевич) і селезінки (рис. 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17).

7 — гангренозні препарати. До них належить спонтанна гангрена кінцівок (Я. М. Волошин), центральна гангрена спинного мозку при паралічі Ландрі за прототипом феномену Артюса (А. Д. Дінабург), поверхнева гангренісценція шкіри тощо.

Можна було б продовжити перелік лентогранульоматозних форм далі, але і названих досить, щоб показати різноманітність і трудність розпізнання їх.

Наш досвід показує, що там, де за життя хворого була субфебрильна температура з незрозумілими геморагіями або некрозами, з загадковими болями і головне коли і після консультації з спеціалістами різних дисциплін не можна встановити, в чім справа, у таких загадкових випадках не шкодить при біопсії та аутопсії згадати про можливість хроніосептичного лентогранульоматозу. В таких випадках треба піддати анатомічний матеріал мікроскопічному дослідженню, яке має вирішне значення для діагнозу.

До сказаного слід додати, що лентогранульоматоз має велике анатомічне поширення в тілі людини, де він убіквітарний. Так, він уражає моторну систему (кістки, сухожилки, м'язи), серозні і слизові оболонки (рідко), паренхіматозні органи: головний і спинний мозок з їх оболонками, легені, серце, селезінку, печінку і підшлункову залозу, надниркові залози, статеві залози, щитовидну залозу, шлунково-кишковий канал. Поданий перелік складено на підставі анатомічного матеріалу, який є в розпорядженні патоморфологічного відділу УІЕМ-у.

В усіх перечислених органах і системах процес починається і перебігає, як видно з усього вищесказаного, в періартеріальному агрегаті тканин, куди входять колагенний, ретикулоендотеліальний і лімфатичний апарати, а також кровоносні капіляри, тобто допоміжний судинно-колагенний агрегат, з яким зв'язане живлення і, треба припускати, матеріальна база (субстрат) для біохемічних та імунобіологічних процесів. Ось із цим саме апаратом і стає в безпосереднє взаємодіяння приношуваний ззовні гематогенним шляхом організований вірус, діяння якого (акція) зосереджується спершу, як не раз згадувалось, на стінках прекапілярних артеріол.

В сенсибілізованому до вірусу макроорганізмі реакція тканин судинно-колагенного апарату на появу в ньому вірусу набирає неправильного, алергічного або гіперергічного, характеру (перебігає з підвищеною тканинною чутливістю) або, навпаки, гіпергічного характеру (перебігає із зниженням чутливості). При недоступному для ока імунобіологічному процесі, який відбувається в уражених тканинах, утворюються гіпотетичні речовини, називані алергенами і сенсибілізаторами, яким приписується порушення (алергія) нормальних тканинних реакцій на вірус.

Якщо судити на підставі гістохемічних реакцій і по можливо тонких гістологічних змінах в алергізованих тканинах, то треба відзначити, що алергени характеризуються або неоднаковим їх хемічним складом, або різноманітністю біофізичного впливу на тканинні елементи та волокнисті структури артеріолярного агрегату.

Алергени хроніосептичного лентогранульоматозу можуть справляти специфічне діяння на вірус. Видимо, вони можуть утворюватися і при інших інфекційних гранульомах — при туберкульозі, сифілісі, актиномікозі, а також при ракових і, можливо, інших новотворах.

Цей факт має велике значення для пояснення розбіжностей, які виникають при оцінці тестів тканинної алергії, зокрема при визначенні основних рис патоморфологічного лиця хроніосептичного лентогранульоматозу.

Вищенаведені й обговорені в своєму місці патогістологічні ознаки хронічної лентогранульоми (фібриноід, фіброзид, артеріальна мультиплікація тощо) можуть траплятися випадково і на обмеженому протязі не тільки при ідіопатичному та генуїнному хроніосептичному лентогранульоматозі, але і при туберкульозі, актиномікозі, сифілісі, скірах тощо.

У наведених випадках можна припустити одночасно наявність двох названих гранульом, а не тільки самого сифілісу, як це схильні приймати деякі з авторів.

Властиві хроніосептичним алергенам тканинні зміни спостерігаються і при актиномікозі (проф. А. З. Цейтлін) у вигляді окремої зони на деякій відстані від грибкового фокуса.

Скір шлунку може теж супроводитися морфологічними проявами алергії (проф. А. З. Цейтлін). Викладені факти вказують на те, що поряд з генуінними формами алергій, при яких не вдається відкрити збудників інших інфекційних гранульом, є ще окремі алергізовані форми цих останніх. Це треба ураховувати для пояснення скептично настроєним патологам, які схильні заперечувати самостійність хроніосептичного лентогранульоматозу лише на тій підставі, що тканинна гіперергія попадається в їх практиці частіше, ніж вони сподівалися цього, вважаючи, що вона буває дуже рідко. Беручи на увагу наведені факти, заперечувати проти цього принципово не доводиться. Тільки виводи треба зробити відповідно нашому роз'ясненню, а саме—хроніосептичні алергени виникають при найрізноманітніших захворюваннях, але первісне захворювання лишається потім редукованим, в той час як факультативні його супутники — хроніосептичні алергени — можуть відогравати в процесі головну роль.

VI. Диференціальний діагноз лентогранульоматозу

Переходячи тепер до диференціального діагнозу, треба відзначити, що діагностично лентогранульоматоз стоїть ближче до сифілісу, діагноз якого грунтується на реакції Вассермана, ніж до туберкульозу, розпізнання якого провадиться бактеріоскопічними і морфологічними методами.

З діагнозу трьох гранульом — туберкульозної, сифілітичної і лентогранульоматозної — діагноз останньої зв'язаний з її клінікою так тісно, що сьогодні лентогранульоматоз може бути розпізнаний з допомогою мікроскопа, але *під контролем* історії хвороби.

Проте перед тим, як спинитися на діагнозі лентогранульоматозу, треба виключити з клінічного діагнозу, не говорячи вже про туберкульоз та сифіліс, і інші можливі захворювання. І тільки коли немає іншого клінічного діагнозу, а під мікроскопом відкривається картина лентогранульоматозу, підкріплювана характерними для нього симптомами (субфебрильність, кровоточивість, болючість, некротизація, марантичність і т. д.), тоді лишається думати про лентогранульоматоз. І такий діагноз звичайно підтверджується дальшими дослідженнями і спостереженнями над хворими.

Отже, що являє собою кінець-кінцем патоморфологія вузлуватого періартеріїту, ревматизму і лентозного хроніосепсису?

Кажучи стисло, треба визнати, що їх патоморфологія сходить до інфекційного панваскуліту, який в сенсибілізованому макроорганізмі переключається з нормергічного в алергічний—гіпергічний з усіма патоморфологічними порушеннями, які спричиняє ця імунобіологічна „перестройка". За тріадою Gerlach-a — Klinge, це буде ріст алергізованого комплексу тканин в районі ураженої артерії, яка є епіцентром алергічного фокуса.

При цьому алергізується в більшій або меншій мірі весь судинно-нервовий пучок артеріального району: артерії, венозні та лімфатичні капіляри і нерви. Класичною формою чистої артеріальної алергії є кусмаулівський періартеріїт і запальна періартеріальна ангіома-артеріома. Поряд з артерією таким же гіперпластичним панваскулітом охоплюються при спонтанній гангрені різних кінцівок вени судинного пучка, в яких розвиваються алергічні пері-, мезо-, ендофлебіти, які мають тотожні з артеріями патоморфологічні зміни алергічного характеру. В деяких випадках не тільки не відстають від кровоносних судин, а навіть перевершують їх лімфатичні судини підсерозних оболонок, які пишно розростаються з утво-

ренням холестеринових кіст. Не лишаються інтактними кровоносні та лімфатичні капіляри, особливо в адвентиції, де відбувається мобілізація алергізованих елементів, що утворюють лентогранульому.

Якими ж особливостями різниться алергізований панваскуліт від вульгарного нормергічного васкуліту? Він різниться своєрідним гіперпластичним ростом усіх тканинних елементів, які входять у склад артеріального агрегату. Цей ріст властивий тільки лентогранульоматозові. Такий самий нестримний патологічний ріст виділяє лентогранульоматоз з групи відомих в патології інфекційних гранульом, зокрема різнить його від туберкульозної і сифілітичної гранульоми.

Спинімося на деяких деталях цього росту. Протравлені алергенами мезенхімальні елементи зараженого фокуса починають підсилено рости. Ростуть судини і ретикулярний ендотелій, колагенні, ретикулярні еластичні, гладком'язові клітини, — словом, всі фібрилярні тканинні структури алергізованого району. Такий стихійний поширений продуктивний ріст веде до розмноження (мультиплікації) артерій м'язового типу, які утворюються з прекапілярів у результаті розростання їх стінок. З них можуть піти, як вище згадувалося, запальні артеріоми і гіпертрофовані лімфангіоми. Так інтенсивно розвивається симетричний ріст судинних трубок в алергізованому районі. Але поряд з симетричним частіше спостерігається асиметричний ріст, який порушує районну гістоархітектоніку до невпізнанності. При цьому стається повна перестройка, яка залежить від елективного тропізму алергенів, росту з переважанням в ньому то одної, то другої гістологічної одиниці. Так, якщо розмножується переважно ендотелій просвіту артерій і одночасно розростається інтима, то така гіперпластична алергія може привести до облітерації судин з усіма наслідками від цього (тромбоз, інфаркт тощо).

Одностороння нумерична гіперплазія медії спроможна перетворити артеріоли в артерії м'язового типу. Є підстава припустити при лентогранульоматозі лейкоміотропні алергени, які, поперше, можуть спричинити фібриноідний некроз медії, а подруге, надмірну регенерацію і новоутворення м'язових клітин.

В адвентиції спостерігаються більш комплексні гіперпластичні процеси, що залежать від наявності в ній ретикулоендотеліальної тканини, яка поряд з колагенною бере участь у створенні лентогранульом, які є джерелом новоутворення колагенної тканини. Під впливом алергенів колагенна тканина проявляє феноменальну енергію росту. Так, остання спостерігається в запальних пухлинах, які, досягнувши апогею свого росту, можуть так само несподівано розсмоктуватися, сходити нанівець, як і появлятися.

Трудно описати казкову різноманітність варіантів стихійного росту при лентогранульоматозі, що залежить від того, який гістологічний елемент в ньому переважає.

VII. Методика дослідження формального і каузального генезису лентогранульоматозу і одержані від застосування її результати

Наш метод дослідження полягає в тому, що, застосовуючи уніфікуюче „мікробачення", ми старалися паралізувати протилежності „мікробачення", тобто макрополіморфізм, в ряді загадкових у патології людини запальних захворювань з неясним патогенезом.

Уточнений мікроаналіз їх дає змогу виділити, не зважаючи на строкатість формальних змін, один спільний для цих захворювань тканинний комплекс, провідною ланкою якого служить прекапілярний артеріїт. В артеріолі створюється первинний запальний фокус, який має всі гісто-

логічні атрибути алергії: панаваскуліт, фіброзид, фібриноід, гранульому.

В той же час анатомо-клінічне дослідження за нашим методом підтверджує хроніосептичний характер процесу і його алергічне походження.

Доказом останнього може почасти служити те, що тотожні лентогранульоматозові тканинні зміни виявляються при завідомо алергічних захворюваннях — при вузлуватому періартеріїті і при ревматизмі.

При таких умовах технічно удосконалений мікроаналіз лентогранульоматозу, природно, повинен був привести до „стандартизації" його первинного артеріального комплексу і послідовно до назви *лентогранульома*, яка виправдовується сумою її морфолого-клінічних особливостей.

Ось ця саме стандартна лентогранульома—дітище клініки та патоморфології — і послужила мікроодиницею при встановленні ідентичності лентогранульоматозу і загадкових запальних утворів, які мають певне патоморфологічне лице. Дійсно, при ревізії загадкових утворів виявилось, що в переважній більшості їх під мікроскопом є типовий лентогранульоматоз.

Отже наш метод поміг визначити як формальний, так і каузальний генезис алергічних утворів і вніс деяку ясність у їх патоморфогенез. Завдяки цій методиці мікроаналіз, озброєний сучасною мікротехнікою, відкриває спільну з загадковим запаленням мікроформу — лентогранульому. Ця ж остання допомагає установити єдність найбільш протилежних алергічних макроформ. При цьому, всупереч їх надзвичайній нозологічній різноманітності, алергії удається цементувати навіть найрізноманітніші форми в однорідну і численну групу хроніосептичних гранульом.

Наш метод показав, що поряд з генуїнним лентогранульоматозом, до якого належать куссмаулівський періартеріїт і ревматизм, спостерігаються ще комплексні його форми, які являють собою алергізовані туберкульозні, сифілітичні, актиномікотичні і, можливо, ще й інші запальні утвори. В них переважає лентогранульоматоз, а первісний туберкульоз і сифіліс відсуваються ним настільки, що іноді треба докласти багато сил, щоб відшукати під мікроскопом сліди їх, та й то це не завжди удається.

VIII. Висновки

Переглядаючи книжки записів патогістологічних досліджень патоморфологічного відділу УІЕМ-у (Харків) за останні роки, не можна не помітити слідів діагностичних „переживань" керівництва його, не можна не помітити постійних спроб підняти хоча б злегка завісу, яка закривала досі те, що ми звемо алергією при інфекційному процесі взагалі, при туберкульозі і сифілісі зокрема.

Про останні можна сказати, що, хоч у свій час були відкриті Кохом туберкульозні бацили, а Шаудіном — бліді спірохети і виникла нова наука, яка обіцяла багато, — імунологія, — все таки ці два соціальні захворювання й досі не піддаються викоріненню. Крім того, тепер так само, як і раніш, нерідко доводиться вдаватися до мікроскопа за патологічним діагнозом їх, який, на жаль, не завжди піддається точному визначенню. Причина цього сходить кінець-кінцем до алергії, яка може, залежно від умов, і освітлювати, і затемнювати чисто патоморфологічне лице цих двох гранульом.

Звертаючись до туберкульозу, ми находимо, що серед ясних його випадків (з туберкульозними бацилами, казеозним переродженням, гігантськими та епітеліоідними клітинами) попадаються і випадки з заплутаною морфологією, порушеною будовою і ускладненням якоюсь мішаною інфекцією. В них під мікроскопом виступають „туберкулоіди" — туберкульозні „гібриди". Помісь чистої туберкульоми з невідомою другою гранульомою

завдавала іноді, судячи по записах, чимало клопоту і утруднень, щоб дати остаточну робочу відповідь на запити клініки. Іноді під мікроскопом ми бачили повне зникнення туберкульозних елементів, — настільки стиралися патоморфологічні ознаки туберкульозу.

Ми вбачаємо тепер причину цього в алергенах і твердимо, що алергія порушує до невпізнанності не тільки імунобіологію туберкульозу, але і його патогістологію. І ми схильні приписувати гібридизацію туберкульозу при змішаній інфекції його лентогранульоматозові. Особливо часто це спостерігається при хірургічному туберкульозі, як це показали результати біопсії після оперативного втручання (проф. А. З. Цейтлін) на стегні при кістковому туберкульозі і на сліпій кишці при аліментарному туберкульозі. Такі випадки можна вважати алергізованим лентогранульомою туберкульозом.

Сюди ж можна було б зачислити і „запальні пухлини", походження яких зв'язується, за нашою концепцією, або з туберкульозом, або з хроніосептичним лентогранульоматозом. Не виключається можливість і гібридизації цих гранульом, як це показує дослідження надниркових залоз при Аддісоновій хворобі (Мелік—Поль—Назарьян). Атиповість таких форм сходить, за нашим тлумаченням, до алергізації.

Переходячи від туберкульозу до сифілісу, ми бачимо, що при гістологічному діагнозі його зустрічаються ще більші труднощі, ніж при діагнозі туберкульозу.

До того ж, не завжди виручає реакція Вассермана. Про це свідчить неприпинюване й досі звертання представників клініки до мікроскопа по діагноз. Правда, в лабораторній практиці увійшло у звичай надавати передчасному склерозові артерій люетичного походження, не вдаючися в деталі, а так — „про всякий випадок". На бліду спірохету у тканинах при третинному сифілісі, опріч мозку, надія мала; гумозне ж переродження буває далеко не завжди.

З утрудненого стану може врятувати лентогранульоматоз.

І при сифілісі можлива мішана інфекція та гібридизація, як і при туберкульозі. Проте не можна забувати, що диференціювання між міліарними гумами і лентогранульоматозом практично ще трудно здійснити, бо схожість між ними ще більша, ніж при туберкульозі. Тоді допомагає клініка. Також може прислужитися характерна для лімфогранульоматозу в результаті гетеротопії і гетерохронії стадійність розвитку і фокальність процесу, а також строкатість змін.

Порядок та чергування алергічних і тканинних нашарувань при сифілісі можна вважати загалом такими, як і при туберкульозі. Що змішані з лентогранульоматозом інфекції бувають нерідко, на це вказує казуїстика вузлуватого періартеріїту, з якої ми бачимо, що походження цієї форми приписувалося сифілісові.

Яке ж практичне значення має пропонована нами концепція?

Значення її насамперед службове і робоче. Ця концепція помагає об'єднати розрізнені нозологічні форми і звести їх до одного пато- і гістогенезу. Вона полегшує і зміцнює формулювання діагностичних відповідей, даваних переважно хірургічним клінікам. Вона допомагає диференціювати запальні та бластоматозні пухлини і сприяє раціоналізації лікувальної допомоги. Практично вона дає визначеність діагнозові і тонізує цим клініку.

Ми вважаємо нашу концепцію спробою упорядкувати й оформити в одне ціле розрізнені й розкидані одноманітні зміни при різноманітних хворобливих формах, в основі яких припускається алергія.

Викладені нами дані служать віхами на шляху, яким ішла наша мисль, спрямована на згладження комбінуванням патоморфологічних

і клінічних методів поліморфізму алергічних процесів і зведенню його до простих елементарних патогістологічних змін, чого особливо потребує алергічна теорія тепер.

Для дальшого розвитку цієї теорії потрібна патоморфологічна база, і чим скоріше й міцніше вона буде створена, тим плодотворніша для науки стане ця теорія.

Наша концепція не являє собою чогось закінченого, а є лише першим кроком на трудному шляху патоморфологічної еволюції алергії. Якщо наш почин після перевірки буде підхоплений і будуть одержані дані практичніші й раціональніші, ніж дані нашої концепції, то ми будемо вітати з почуттям задоволення ці успіхи.

Тези

1. В ученні про алергічне і гіперергічне запалення в людини і тварин кардинальним питанням сьогодні є питання про те, чи є тепер досить фактичних даних для визнання, що алергічно-гіперергічне запалення має свою специфічну патоморфологічну фізіономію. Коли б це було так, то, грунтуючись на характерних рисах (на тканинних змінах), пізнаваних оптично (мікроскопічно), можна було б з певністю установити цей процес у кожному конкретному випадку за життєвого (біопсія) і посмертного (некропсія) розпізнання його на підставі самого лише макро- і мікробачення, не вдаючись до клінічних даних.

2. З наявних тепер літературних даних про патоморфологію алергічно-гіперергічного запалення випливає, що й досі не досягнуто єдності і погодженості в цьому питанні серед патоморфологів, бо, на думку одних, цієї фізіономії немає (проф. В. Т. Талалаєв), а на думку інших, навпаки,— вона є (проф. О. І. Абрікосов).

3. З другого боку, грунтуючись на вивченні літератури предмета і на власних численних та багаторічних дослідженнях патоморфології алергічно-гіперергічного процесу в людини, ми висуваємо нашу оригінальну концепцію, за якою тільки одне комплексне, тісно зв'язане з клінічною фізіологією дослідження дає змогу з патоморфологічними і клінічними тестами (ознаками) проявити, як на фотографічній плівці, справжнє лице цього роду запалення в кожному конкретному випадку захворювання.

4. За нашою клініко-морфологічною інтерпретацією характерними ознаками алергічно-гіперергічного процесу в людини під мікроскопом може служити не стільки указана в 1923 р. Gerlach-ом і уточнена потім Klinge алергічна тріада — 1) альтерація, 2) екссудація, 3) проліферація уражених тканин,— скільки стадійність їх розвитку і фокальний характер їх у межах навіть того самого мікропрепарата, що дозволяє вже при першому огляді препарата запідозрити цей процес. І тільки клініці (субфебрильна температура, геморагічний діатез, хворобливість тощо) належить право, якщо з її даними узгоджуються тканинні зміни, або підтвердити, або заперечити попередній робочий, поставлений під мікроскопом, діагноз.

5. За нашою інтерпретацією, хоч ні одна з герлахівських ознак (альтерація, екссудація, проліферація), будучи взята окремо, не має вирішного значення для діагнозу алергічно-гіперергічного запалення, проте топографія їх розподілу, безладність, стадійність розвитку і фокальність, своєрідна строкатість дозрівання грануляційної тканини і його темпи, а також кількісні показники гіперплазії тканинних елементів в окремих артеріольних районах з переважанням одних і відставанням інших, затримка резорбційних процесів,— усе це надає належної стійкості патоморфологічному діагнозові алергічної гіперергії, який, повторюємо, остаточно визнається клінікою.

6. Ми не надаємо абсолютного значення фібриноідному некрозові колагенної і генетично спорідненої їй гладком'язової тканини в артеріолах, звідки починається процес, а схильні твердити, що поряд з фібриноідною кільцевою альтерацією, періадвентиціальна серозна екссудація і надприродне новоутворення гладких м'язових клітин (з фіброцитів) в артеріях є дуже показними ознаками алергічно-гіперергічного артеріїту інфекційного походження, проте при обов'язковому узгодженні з клінікою, від якої, ще раз підкреслюємо, залежить остаточний діагноз кожного конкретного запалення.

7. Залежно від властивостей алергенів утворюються або гострі альтеративні форми гіперергічних артеріолітів і артеріїтів, або підгострі екссудативні форми їх, які охоплюють тканинні райони уражених артеріол, або, нарешті, хронічні гіперпластичні форми з розмноженням в артеріольних районах тканини гістологічних елементів, клітинних і міжклітинних, у найрізноманітніших і найхимерніших комбінаціях макроформ, але з єдиною мікроформою, яка сходить до фібриноїду, фіброзиту, гранульоматозу, мультиплікації артерій, до зниження резорбції тощо.

8. З них особливої уваги заслужує висувана нами різновидність під умовною назвою *хроніосептичний лентогранульоматоз*, яка об'єднує численні, відомі в патології під різноманітними назвами з загадковим патогенезом нозологічні форми—малякоплакію, спонтанну гангрену, незаживаючі виразки шкіри і слизових оболонок, куссмаулівський вузлуватий періартеріїт і ще багато інших, етіологія яких, подібно до етіології ревматичної гранульоми, сходить переважно до шотмюллерівського зеленіючого стрептокока.

9. Вивчення хроніосептичної лентогранульоми приводить нас до висновку, що і патоморфологія цієї різновидності алергічно-гіперергічного процесу сходить, крім фібриноідної альтерації і періадвентиціальної серозної екссудації (набряку), до утворення там же лентогранульом і, що особливо важливе і чому ми надаємо великого значення, до мультиплікації (розмноження) артерій м'язового типу, які виникають з прекапілярних артеріол в результаті новоутворення гладких м'язових клітин з фіброцитів, властивого розладові кровообігу.

10. Висувані нами патоморфологічні ознаки — фібриноїд, запальний набряк, фіброзит, гранульоматоз і мультиплікація артерій м'язового типу об'єднують при безнастанному контролі клінічної фізіології довгий ряд розсіяних у різних відділах патології і по-різному називаних хворобливих форм в одну групу хроніосептичних лентогранульоматозних утворів-патоморфологія яких характеризується фокальною локалізацією і стадій, ністю розвитку тканинних елементів артеріального району з переважанням одних і редукцією (замиранням) інших. Основною причиною є інфекційний артеріоліт (артеріїт), звідки походять всі якості алергічно гіперергічного процесу, який відограє виключну роль в перебудові клітинної теорії запалення.

11. Підсумовуючи наші дослідження, ми доходимо висновку, що поряд з генуїнними лентогранульоматозними формами хроніосептичних захворювань можуть спостерігатися і форми, змішані з туберкульозом, сифілісом, актиномікозом і, можливо, іншими інфекційними гранульомами, при яких домінантними можуть виявитися властиві лентогранульоматозові зміни, в той час як супутні їм інші гранульоми відсуваються на задній план і гістологічна картина їх може стертися до невпізнанності.

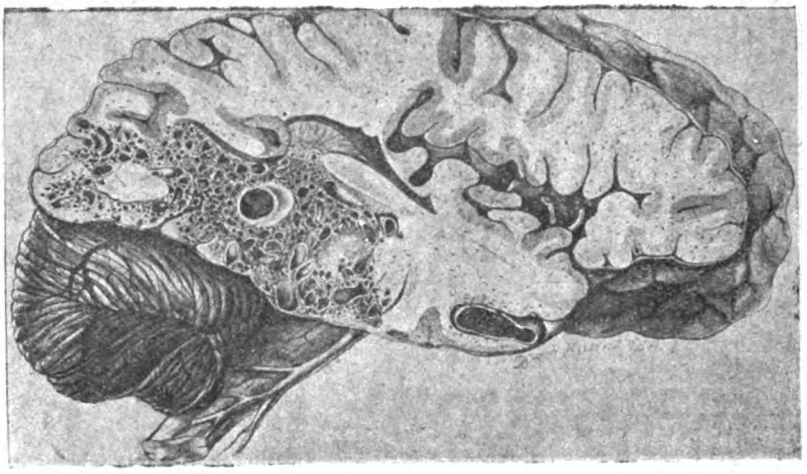


Рис. 1. Алергічна „артеріома" головного мозку (див. лівий куток над мозочком).

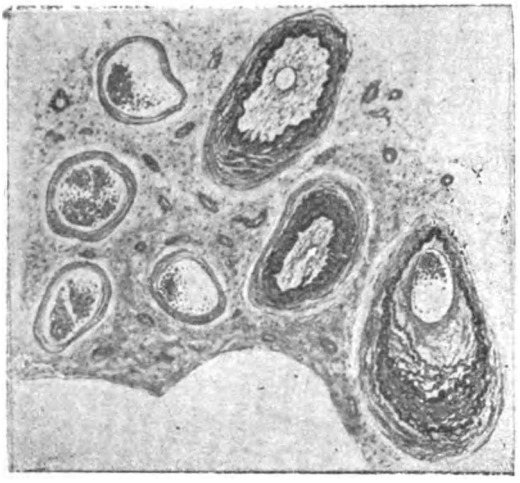


Рис. 2. Мозок. Аневризма, ендартеріїт.

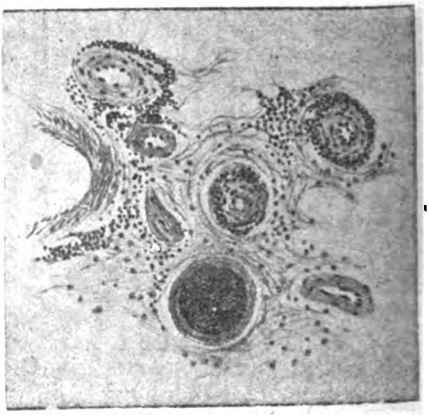


Рис. 3. Мозок. Гранульоматозний періартеріїт.

Рис. 4. Мозок. Мультиплікація (вгорі), аневризматичний діатез (внизу) мозкових артерій (під лупою).

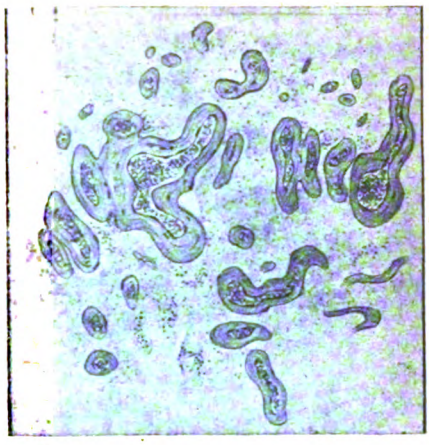


Рис. 5. Мозок. Мультиплікація, покрученість мозкових артерій (велике збільшення).

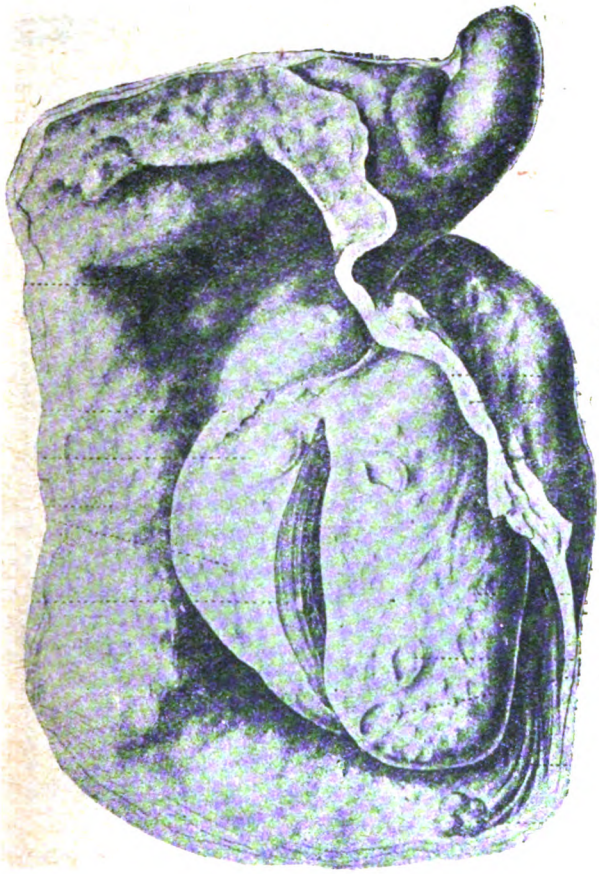


Рис. 6. Алергічне глазурне серце з холестериновими кістами.

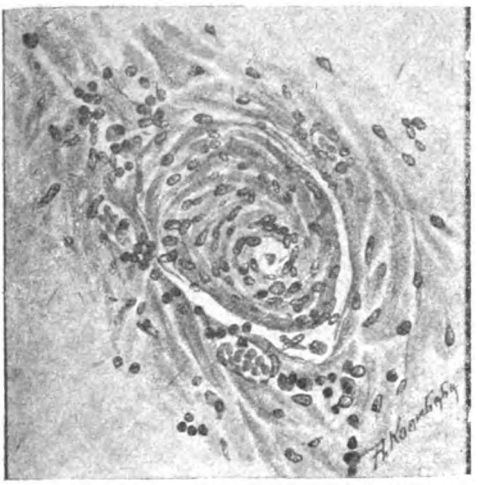


Рис. 7. Вузлуватий періартеріїт.

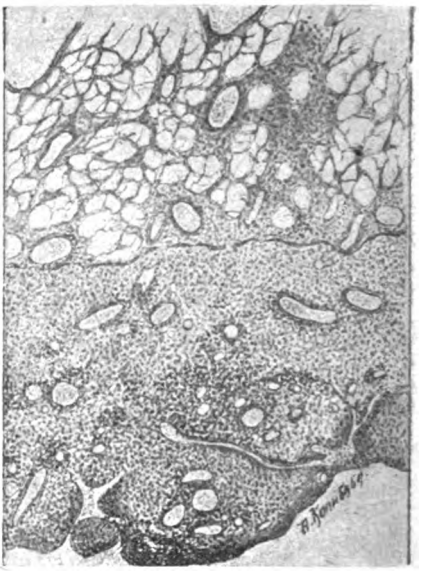


Рис. 8. Алергічний геморагічний кардіоменінгіт. Лентозна судинногранулянційна тканина (внизу), епікардій (вгорі); між ними — membrana limitans.

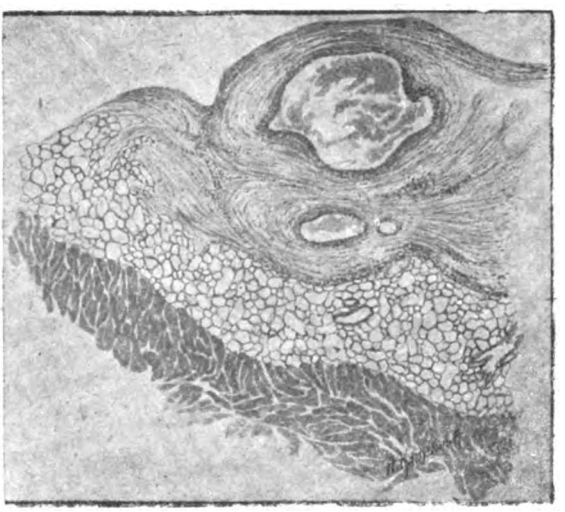


Рис. 9. Алергічний фіброзит навколо розширених лімфатичних судин (під лупою).

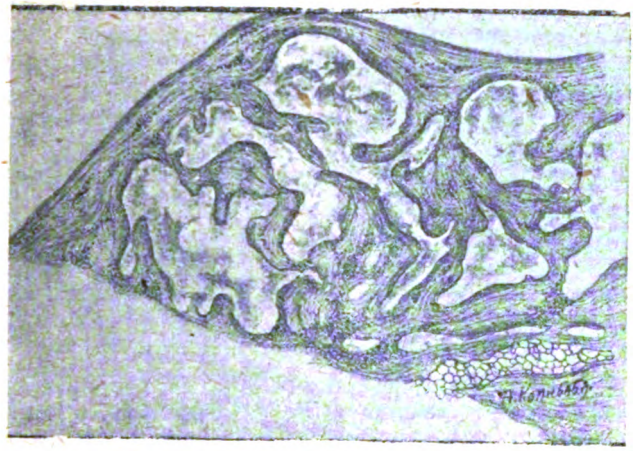


Рис. 10. Холестериновий лімфангоіт.

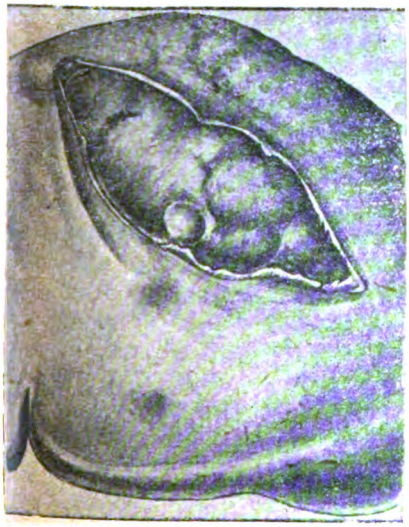


Рис. 11. Алергічний розрив селезінки.

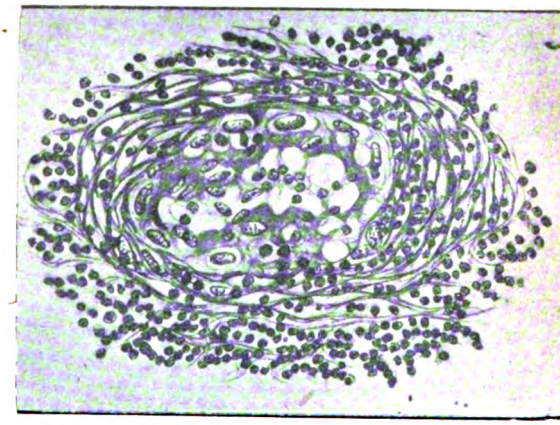


Рис. 12. Просвіт фолікулярної артерії, заповнений розрослим ендотелієм в стані гідроліпоідного переродження.

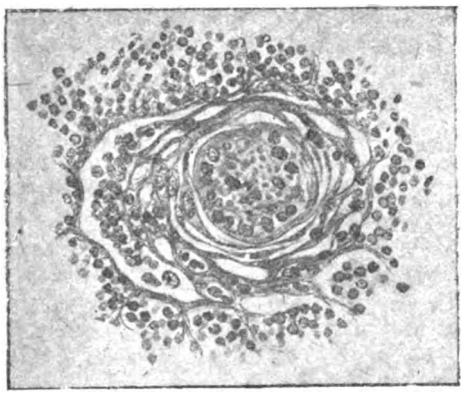


Рис. 13. Періартеріїт фолікулярної артерії (пофарбування за Ван-Гісоном; велике збільшення).

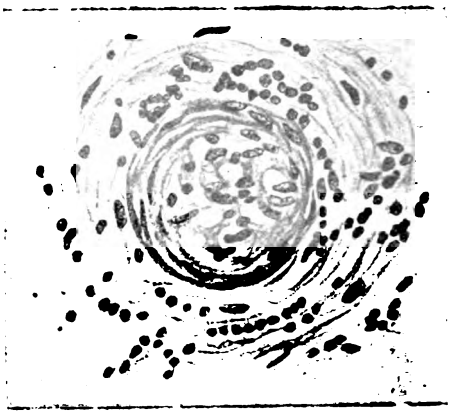


Рис. 14. Облітеруючий ендартеріїт фолікулярної артерії (велике збільшення).

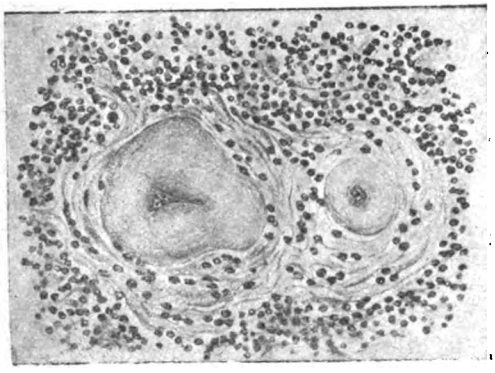


Рис. 15. Фіброїдна восьмірка фолікулярних артерій; набряк і гіаліноз адвентиції.

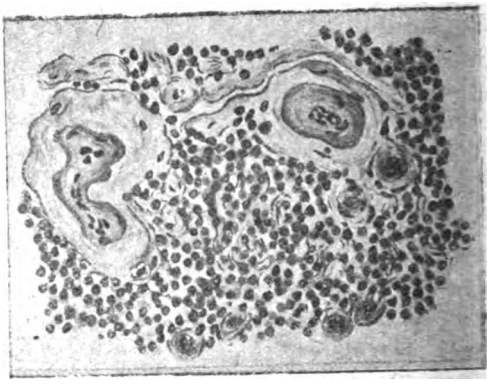


Рис. 16. Фібриноїд, покрученість і мультиплікація артеріальних прекапілярів.

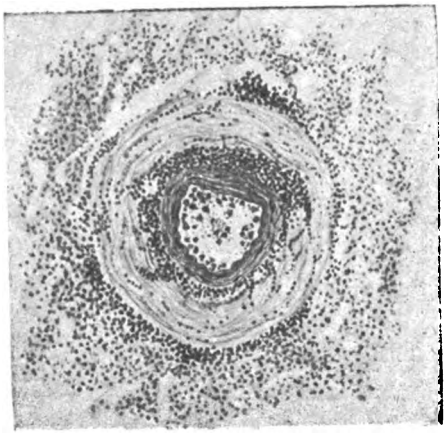


Рис. 17. Аневризма пульпарної артерії; перимедіальний гранульоматоз; набряк адвентиції (ма ле збільшення).

Патоморфология аллергических процессов

Акад. Н. Ф. Мельников-Разведенков и проф. А. З. Цейтлин (Харьков)

При просмотре книги записей патогистологических исследований патоморфологического отдела УИЭМ'а (Харьков) за последние годы нельзя не заметить следов диагностических „переживаний" руководства его, нельзя не заметить постоянных попыток поднять, хотя бы слегка, завесу, окутывающую и до сих пор то, что теперь носит название аллергии при инфекционном процессе вообще, при туберкулезе и сифилисе в частности.

О последних можно сказать, что, хотя в свое время были открыты Кохом туберкулезная бацилла, а Шаудином—бледная спирохета и возникла новая многообещающая наука — иммунобиология, все таки эти два социальные заболевания до сих пор не поддаются искоренению. Кроме того, теперь так же, как и раньше, нередко приходится обращаться к микроскопу за патогистологическим диагнозом их, который, к сожалению, не всегда поддается точному определению. Причина этого сводится в конечном результате к аллергии, которая может, смотря по обстоятельствам, и освещать, и затемнять чистое патоморфологическое лицо этих двух гранулем.

Обращаясь к туберкулезу, находим, что среди ясных его случаев (с туберкулезными бациллами, казеозным перерождением, гигантскими и эпителоидными клетками) попадаются и случаи с запутанной морфологией, извращенным строением и осложнением какой-то смешанной инфекцией. В них под микроскопом выступают „туберкулоиды" (туберкулезные „гибриды". Помесь чистой туберкулемы с неизвестной гранулемой причиняла иногда, судя по записям, немало хлопот и затруднений при окончательном ответе на запросы клиники. Дело доходило иногда до полного исчезновения в препаратах туберкулезных элементов, — настолько стирались патоморфологические признаки туберкулеза.

Мы узнаем теперь, что причиной этого являются аллергены, и утверждаем, что аллергия извращает до неузнаваемости не только иммунобиологию туберкулеза, но и его патогистологию. И мы склонны приписывать гибридизацию туберкулеза при смешанной инфекции его лентогранулематозу.

Особенно часто это наблюдается при хирургическом туберкулезе, как это показали результаты биопсии после оперативного вмешательства (проф. А. З. Цейтлин) на бедре при костном туберкулезе и на слепой кишке при алиментарном туберкулезе. Такие случаи можно считать аллергизованным лентогранулемой туберкулезом.

Сюда же можно было бы также отнести и „воспалительные опухоли", происхождение которых связано, по нашей концепции, или с туберкулезом, или с хрониосептическим лентогранулематозом. Не исключается возможность и гибридизации этих гранулем, как это показывает исследование надпочечников при Аддисоновой болезни (Мелик—Поль—Назарьян). Атипичность таких форм сводится по нашему толкованию к аллергизации.

Переходя от туберкулеза к сифилису, мы видим, что при гистологическом диагнозе последнего встречается еще больше затруднений. К тому же не всегда выручает реакция Вассермана. Об этом свидетельствует непрекращающееся и поныне обращение представителей клиники к микроскопу за диагнозом. Правда, в лабораторной практике вошло в обычай придавать преждевременному склерозу артерий люэтическое происхождение, не разбираясь в деталях, а так — „на всякий случай". На бледную спирохету в тканях при третичном сифилисе, за исключением

мозга, надежда слабая; гуммозное же перерождение бывает далеко не всегда.

Из затруднительного положения может выручить там, где он есть, лентогранулематоз, наблюдающийся не так уже редко, как это показывает наш опыт. Тем не менее при диагнозе надо быть осмотрительным и нельзя приклеивать лентогранулематозный этикет ко всякому склерозу, не проделав тонких гистохимических реакций и не учтя всех особенностей.

И при сифилисе возможна смешанная инфекция и гибридизация, как и при туберкулезе. Однако нельзя забывать, что дифференцирование между милиарными гуммами и лентогранулематозом практически еще труднее выполнимо, ибо сходство между ними большее, чем при туберкулезе. Тогда выручает клиника. Также может оказать услугу характерная для лимфогранулематоза вследствие гетеротопии и гетерохронии стадийность развития, очаговость процесса и пестрота изменений.

Порядок и чередование аллергических тканевых наслоений при сифилисе можно считать в общем таким же, как при туберкулезе. Что смешанные с лентогранулематозом инфекции встречаются нередко, на это указывает казуистика узловатого периартериита, по которой происхождение этой формы иногда приписывалось сифилису.

Какое же практическое значение имеет предлагаемая нами концепция?

Значение ее прежде всего — служебное и рабочее. Эта концепция помогает обобщению разрозненных нозологических форм и сведению их к одному патогенезу и гистогенезу. Она облегчает и упрощает формулировку диагностических ответов, даваемых главным образом хирургическим клиникам. Она помогает дифференцированию между воспалительными и бластоматозными опухолями и содействует рационализации лечебной помощи. Она вносит в диагноз определенность и тонизирует этим клинику.

Авторы смотрят на предлагаемую ими концепцию как на попытку упорядочить и оформить в одно целое разрозненные и разбросанные однородные изменения при разнообразных болезненных формах, в основе которых предполагается аллергия.

Приводимые ими фактические данные служат вехами, обозначающими путь, по которому шла их мысль, направленная к сглаживанию полиморфизма аллергических процессов и к сведению его к простым элементарным патогистологическим изменениям, в чем особенно нуждается аллергическая теория в настоящее время.

Для дальнейшего развития этой теории необходима патоморфологическая база, и чем скорее и прочнее эта база будет создана, тем плодотворнее для науки и практики станет эта теория.

Наша концепция не представляет собой нечто вполне законченное, а является лишь первым шагом на трудном пути патоморфологической эволюции аллергии. И если наш почин после проверки будет подхвачен, и если будут получены данные более практические и рациональные, чем в нашей концепции, то авторы будут только приветствовать с чувством удовлетворения эти успехи.

Выводы и тезисы

1. В учении об аллергически-гиперергическом воспалении у человека и животных кардинальным вопросом является вопрос о том, имеется ли в настоящее время достаточно фактических данных для признания, что аллергически-гиперергическому воспалению присуща своя специфи-

ческая патоморфологическая физиономия. Если бы это было так, то по отличительным чертам (тканевым изменениям), познаваемым оптическим (микроскопическим) методом, можно было бы с уверенностью установить наличие этого процесса в каждом конкретном случае прижизненного (биопсия) и посмертного (некропсия) распознавания его на основании одного только макро- и микровидения, без подтверждения клиники.

2. Из имеющихся в настоящее время литературных данных о патоморфологии аллергически-гиперергического воспаления следует, что пока еще не достигнуто единства и согласованности по этому вопросу среди патоморфологов, ибо, по мнению одних, этого патоморфологического лица нет (проф. В. Т. Талалаев), а по мнению других, оно, наоборот, есть (проф. А. И. Абрикосов).

3. С своей стороны, на основании изучения литературы предмета и собственных многочисленных и многолетних исследований патоморфологии аллергически-гиперергического процесса у человека, мы выдвигаем нашу оригинальную концепцию, по которой только одно комплексное, в тесном и обязательном контакте с клинической физиологией, исследование дает возможность по совокупности патоморфологических и клинических тестов (признаков) проявить, как на фотографической пленке, подлинное лицо этого рода воспаления в каждом случае заболевания.

4. По нашей клинико-морфологической интерпретации, отличительными признаками аллергических гиперергического процесса у человека под микроскопом может служить не столько указанная в 1923 г. Gerlach'ом и уточненная потом Klinge аллергическая триада: 1) альтерация, 2) экссудация, 3) пролиферация пораженных тканей, сколько стадийность их развития и очаговый характер локализации их в пределах даже одного и того же микропрепарата, позволяющие уже при первом обозрении его заподозрить наличие (возможность) этого процесса в данном случае. И только одной клинике (субфебрильная температура, геморрагический диатез, болезненность и др.) принадлежит право подтвердить или отвергнуть предварительный рабочий, поставленный под микроскопом, диагноз.

5. По нашей интерпретации, хотя ни один из герлаховских признаков (альтерация, экссудация, пролиферация), будучи взят в отдельности, не имеет решающего для диагноза аллергически-гиперергического воспаления значения, все таки топография их распределения, беспорядочность его, стадийность развития и очаговость, своеобразная пестрота созревания грануляционной ткани и его темпы, а также количественные показатели гиперплазии тканевых элементов в отдельных артериольных районах с преобладанием одних и отставанием других, задержка резорбтивных процессов придают надлежащую устойчивость патоморфологическому диагнозу аллергической гиперергии, который, повторяем, окончательно решается клиникой.

6. Мы не придаем абсолютного значения фибриноидному некрозу колагенной и генетически родственной ей гладкомышечной ткани в артериолах, откуда начинается процесс, а склонны утверждать, что, наряду с фибриноидной кольцевой альтерацией, периадвентициальная серозная экссудация и сверхестественное новообразование гладких мышечных клеток (из фиброцитов) в артериях являются весьма показательными признаками аллергически гиперергического артериита инфекционного происхождения, однако при обязанности согласования с клиникой, от которой, еще раз подчеркиваем, зависит окончательный диагноз каждого конкретного воспаления.

7. В зависимости от свойств аллергенов образуются или острые альтеративные формы гиперергических артериолитов и артериитов, или

подострые экссудативные формы их, охватывающие тканевые районы пораженных артериол, или, наконец, хронические гиперпластические формы с размножением входящих в состав артериольных районов ткани гистологических элементов клеточного и межклеточного порядка в самых разнообразных и причудливых комбинациях макроформ, но с единой микроформой, сводящейся, как указывалось, к фибриноиду, фиброзиту, гранулематозу, мультипликации артерий, к понижению резорбции и др.

8. Из них особенного внимания заслуживает выдвигаемая нами разновидность под предлагаемым названием *хрониосептический лентогранулематоз*, которая объединяет многочисленные, известные в патологии под разнообразными названиями, загадочные по своему патогистогенезу нозологические формы: малякоплакию, произвольную гангрену, незаживающие язвы кожи и слизистых оболочек, куссмаулевский узловатый периартериит и еще многие другие, этиология которых, подобно ревматической гранулеме, сводится главным образом к шотмюллеровскому зеленеющему стрептококку.

9. Изучение хрониосептической лентогранулемы приводит нас к заключению, что и патоморфология этой разновидности аллергически-гиперергического процесса сводится, кроме фибриноидной альтерации и периадвентициальной серозной экссудации (отека), еще к образованию там же лентогранулем и, что особенно важно и чему мы придаем большое значение, к мультипликации (размножению) артерий мышечного типа, возникающих из прекапиллярных артериол путем новообразования гладких мышечных клеток из фиброцитов, свойственного расстройству кровообращения.

10. Выдвигаемые нами патоморфологические признаки — фибриноид, воспалительный отек, фиброзит, гранулематоз и мультипликация артерий мышечного типа — объединяют при непрестанном контроле клинической физиологии длинный ряд рассеянных в различных отделах патологии под разнообразными названиями болезненных форм в одну группу хрониосептических лентогранулематозных заболеваний, патоморфология которых отличается очаговой локализацией и стадийностью развития тканевых элементов артериольного района с преобладанием одних и редукцией (замиранием) других. Основной причиной является инфекционный артериолит (артериит), откуда происходят все качества аллергически-гиперергического процесса, призванного играть исключительную роль в перестройке клеточной теории воспаления.

11. Суммируя наши исследования, мы приходим к заключению, что, наряду с генуинными лентогранулематозными формами хрониосептических аллергически-гиперергических заболеваний, могут наблюдаться и формы, смешанные с туберкулезом, сифилисом, актиномикозом и, возможно, с другими инфекционными гранулемами, при которых преобладающими могут оказаться свойственные лентогранулематозу изменения, в то время как сопутствующие им другие гранулемы отодвигаются на задний план и гистологическая картина их может сглаживаться до неузнаваемости.

Sur les images histologiques du processus allergique

N. Melnikov-Razvédenkov, membre de l'Académie, et prof. *A. Zeitline*
(Kharkov)

A la lecture de nombreuses notices pathohistologiques faites ces dernières années à la section morphologique de l'Institut de Médecine expérimentale de Kharkov on constate que les auteurs se sont efforcés de mettre en lumière un phénomène morphologique qui échappait toujours à la sagacité des chercheurs, — ce phénomène s'appelle aujourd'hui: allergie dans les processus infectieux, dans la tuberculose et la syphilis en particulier.

Disons à propos que malgré les découvertes de Koch (bacille de la tuberculose) et de Schaudinn (treponema pallidum) qui donnèrent naissance à l'immunobiologie — branche très féconde des sciences biologiques — la tuberculose et la syphilis persistent toujours et ravagent l'humanité.

En ce qui concerne la tuberculose nous devons souligner que parmi les cas évidents (présence du bacille de Koch, dégénérescence caséeuse, cellules épithélioïdes et géantes) il y en a d'autres qui présentent des images histologiques confuses et compliquées d'un processus infectieux. Un granulome tuberculeux accompagné d'un autre granulome à origine inconnu présentait, comme nous le voyons, de grands obstacles pour poser un diagnostic précis; les préparations ne montrent souvent aucune trace du processus tuberculeux. — Aujourd'hui nous savons que c'est l'allergie qui est cause d'un tel bouleversement des images histologiques, nous savons qu'elle peut rendre méconaissables non seulement les caractères immunobiologiques, mais aussi le tableau histologique d'ordinaire clair et précis.

Quant à la syphilis, le diagnostic histologique est souvent encore plus difficile. La réaction de Bordet-Wassermann ne vient pas toujours en aide; on a recours au microscope, lui aussi ne peut pas toujours décider la question. Quelquefois la présence de la lentogranulomatose peut guider le diagnostic, mais dans ce dernier cas il convient de se renseigner sur les réactions histochimiques et sur la nature de la sclérose. — Tout comme dans la tuberculose une infection peut s'y joindre et rendre très complexe, même méconnaissable, le tableau histologique du processus primitif. Le diagnostic différenciel entre une gomme miliaire et une lentogranulomatose est aussi très difficile à poser, d'autant plus que la ressemblance est ici encore plus grande que dans la tuberculose.

L'étude de la lentogranulomatose contribue à unifier les formes nosologiques isolées et à leur donner comme base une pathogenèse commune, elle favorise le diagnostic différenciel entre une tumeur inflammatoire et une néoplasie, indique le traitement rationnel et contribue enfin à envisager le polymorphisme allergique comme variations pathohistologiques élémentaires.

Nos conclusions:

1° En ce qui concerne une inflammation allergique-hyperergique une question surgit: peut-on admettre qu'elle possède des caractères spécifiques qui permettraient de poser un diagnostic sûr.

2° Les données littéraires montrent que les pathomorphologistes ne sont pas d'accord quant au tableau histologique d'une inflammation d'origine allergique; les uns admettent un tableau histologique spécifique (Abrikosov), d'autres ne l'admettent pas (Talalaev).

3° Appuyés sur les données littéraires et sur nos propres recherches nous pensons pouvoir établir dans chaque cas donné s'il existe ou non une inflammation allergique-hyperergique.

4° Si le tableau histologique du processus allergique est caractérisé par l'altération, l'exsudation et la prolifération des tissus lésés (trépied avancé

par Gerlach en 1923, précisé ensuite par Klinge), le mode d'évolution de ces symptômes et leur localisation originale à pointillés isolés (distincts même sur une très courte étendue, sur une préparation histologique, par exemple) sont encore plus typiques pour le processus allergique. — Mais seul le tableau clinique (température subfébrile, diathèse hémorragique etc.) est en droit de confirmer ou de rejeter le diagnostic histologique provisoire.

5° Chaque signe de Gerlach, pris à part, n'a pas de valeur diagnostique — toutefois l'ensemble de leurs traits typiques (localisation originale, une très grande variabilité d'évolution du tissu granuleux, l'hyperplasie des éléments tissulaires dans les régions arrosées par les artérioles isolées, une résorption ralentie) plaide pour le processus allergique.

6° Nous n'assignons pas de valeur absolue à la nécrose fibrinoïde du tissu collagène et musculaire dans les artérioles par où débute le processus allergique mais nous pensons pouvoir confirmer qu'outre une altération fibrinoïde circulaire, une exsudation périadventitielle et une croissance abondante des cellules musculaires dans les artérioles sont caractéristiques pour une artérite allergique d'origine infectieuse.

7° Suivant les caractères de l'allergène il apparaît une artérite soit de forme hyperergique altérative, soit de forme exsudative subaiguë, soit enfin de forme hyperplastique chronique; mais les symptômes communs, tels qu'une dégénérescence fibrinoïde, une fibrosite, une granulomatose, une multiplication des artérioles, une résorption ralentie etc. sont toujours présents; le degré de leur développement seulement est très varié, ce qui conditionne de nombreuses modalités d'un seul processus allergique.

8° La „*lentogranulomatose chronioseptique*" est une des plus importantes modalités du processus allergique. Elle embrasse de nombreuses formes nosologiques à pathogenèse inconnue, telles que la gangrène spontanée, la malacoplasie, l'ulcère persistant, la périartérite noueuse de Kussmaul et d'autres encore.

9° Nos recherches montrent que même dans le „lentogranulomatome chronioseptique" le tableau histologique est présenté en plus d'une dégénérescence fibrinoïde et d'un oedème périadventitiel par des lentogranulomes et des multiplications des capillaires aussi.

10° La dégénérescence fibrinoïde, la fibrosite, l'oedème inflammatoire, la granulomatose et la multiplication des artérioles — ces symptômes unifient de diverses formes pathologiques dans un groupe d'affections lentogranulomateuses chronioseptiques. Le facteur principal est une artérite infectieuse, dont le rôle, disons en passant, est très important dans la formation de l'idée sur la théorie cellulaire de l'inflammation.

11° L'ensemble des recherches effectuées montre que de paire avec une lentogranulomatose essentielle il existe aussi des formes mixtes, compliquées, de tuberculose, de syphilis, d'actinomycose et d'autres granulomes, où les caractères propres de la „lentogranulomatose" peuvent prédominer et rendre par conséquent méconnaissable un tableau histologique d'ordinaire clair et précis.

МЕХАНІЗМ ТИПОВИХ АЛЕРГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ

МЕХАНИЗМ ТИПИЧНЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

LE MÉCANISME DES PROCESSUS ALLERGIQUES TYPIQUES

Про механізм гіперергій

Проф. Д. Є. Альперн (Харків)

У виявленні гіперергічних реакцій макроорганізму загальній і місцевій реактивності його належить дуже істотне значення. Суть же цієї реактивності, як патогенетичного фактора у виникненні місцевого анафілактичного запалення, лишається досі не з'ясованою. Дослідження гіперергій, яке ми провадили протягом останніх років, довело, що при них є певне порушення у вуглеводному обміні.

На великому матеріалі при штучному спричинюванні гіперергічного запалення в суглобах ми показали, що кількість глікогену в органах (печінці і м'язах) різко змінюється в зв'язку з місцевою гіперергічною реакцією, що розвивається (Альперн і Пошелюжна). Порівнюючи кількість глікогену в названих органах у здорових і сенсибілізованих, а також і в останніх до і після розв'язуючої іньекції в суглоб (феномен Артюса), ми бачимо, що печінка і м'язи дуже помітно бідніють на глікоген (від 1,13 до 0,387% в печінці і від 0,237 до 0,191% в м'язах). Таке зменшення кількості глікогену в органах виявилось зв'язаним з тим, що на висоті виявлення гіперергій у сенсибілізованих тварин при 4—9 іньекціях в крові наростає кількість глікогену в період до іньекції. Це збільшення зміню ється відносним зменшенням глікогену з дальшим розвитком запальної реакції, що розвивається.

Природно було пов'язати зникнення глікогену в органах з наростанням його в крові. Наші пізніші дослідження (Альперн і Транквілітаті) виявили, що переносником глікогену з печінки в кров на певному етапі є білі кров'яні тільця. Ці факти стверджені і при морфологічних дослідженнях (Лисицька і Транквілітаті). Питання, чи можна тільки таким способом пояснити наростання в крові глікогену, чи можна допустити безпосередній вихід глікогену в кров, — лишається остаточно не розв'язаним. Дальша доля глікогену висвітлена нашими дослідженнями продуктів його розщеплення. Коли відносно глюкози крові нам не вдалось встановити певної закономірності, то досить рельєфно вона виявлена щодо молочної кислоти. Помітне підвищення молочної кислоти в зв'язку з наявністю і інтенсивністю гіперергічної реакції було виявлене в 32 випадках з 39 (82%). Чим більше було проведено іньекцій, тим чіткіші виходили результати.

Дальші спостереження в нашій лабораторії (Качан) на 49 кроликах довели дуже виявлене підсилення гіперергічної реакції в зв'язку з навантаженнями молочною кислотою. Контрольні досліди з спричинюванням вульгарного запалення з навантаженням кислими фосфатами при різних умовах навантаження ще раз переконали в тому, наскільки зазначені зрушення вуглеводного обміну з накупченням молочної кислоти дійсно зв'язані з виявленням феномену Артюса. Кількість молочної кислоти наростає в період самої сенсибілізації і визначає інтенсивність реакції, що проявляється (Качан, Туткевич). Далі ми досліджували в тому ж розрізі феномен Шварцмана. На матеріалі понад 90 кроликів ми переконались, наскільки виявлення реакції зв'язане з зрушеннями у вуглеводному обміні (Домантович). Ці зрушення у вуглеводному обміні виявлені з різною інтенсив-

ністю на різних етапах спричинювання феномену. Одержані при цьому деякі варіації ми маємо розглянути окремо.

Усі ці дані примушують нас зробити висновок, що гіперергічна реакція в сенсибілізованому організмі якнайтісніше зв'язана з певними зрушеннями у вуглеводному обміні. Факторові часу в цих зрушеннях, що закономірно виявляються, належить, мабуть, також істотне значення.

Не всяке накупчення молочної кислоти обумовлює з'явлення місцевої гіперергії. Для останнього потрібний весь комплекс явищ, які відбивають певну динаміку у вуглеводному обміні. Специфічність змін у вуглеводному обміні підкреслює ще та обставина, що накупчення кетонів і зміни в жирах не виявляють таких характерних явищ, які можна було б зв'язати з патогенезом гіперергічної реакції (Безуглов).

Нашими ж дослідженнями показана роль інтермедину (особливо виготовленого екстракту з проміжної частки гіпофіза) у виявленні гіперергій. Інтермедин, спричиняючи десенсибілізацію організму, виявляє своє десенсибілізуюче діяння через відновлення порушеного вуглеводного обміну. Ці спостереження зайвий раз підкреслюють значення описаних явищ у патогенезі гіперергічної реакції. Усі ці дані з очевидністю стверджують тезу, за якою патогенетичні фактори місцевих алергій зв'язані з зрушеннями обміну речовин усього організму і зокрема з порушеннями вуглеводного обміну, які закономірно проявляються.

О механизме гиперергий

Проф. Д. Е. Альперн (Харьков)

В проявлении гиперергических реакций макроорганизма его общей и местной реактивности принадлежит весьма существенное значение. Сущность же этой реактивности как патогенетического фактора в возникновении местного анафилактического воспаления остается до сих пор не вскрытой. Изучение гиперергий, проводившееся нами на протяжении последних лет, доказало, что при них имеются определенные нарушения в углеводном обмене.

На большом материале при искусственном вызывании гиперергического воспаления в суставах мы показали, что количество гликогена в органах (в печени и мышцах) резко меняется в связи с развивающейся местной гиперергической реакцией (Альперн и Пошелюжная). Сравнивая содержание гликогена в названных органах у здоровых и сенсибилизированных, а также и у последних до и после разрешающей инъекции в сустав (феномен Артюса), мы видим, что печень и мышцы весьма заметно обедневают гликогеном (от 1,13 до 0,387% в печени и от 0,237 до 0,191% в мышцах). Такое уменьшение количества гликогена в органах оказалось связанным с тем, что на высоте проявления гиперергии у сенсибилизированных животных при 4—9 инъекциях в крови нарастает количество гликогена в период до инъекции. Это увеличение сменяется относительным уменьшением гликогена с дальнейшим развитием воспалительной реакции.

Естественно было связать исчезновение гликогена в органах с нарастанием в крови. Наши более поздние исследования (Альперн и Транквилитати) обнаружили, что переносчиком гликогена из печени в кровь на известном этапе являются белые кровяные тельца. Эти факты получили

подтверждение и при морфологических исследованиях (Лисицкая и Транквилитати). Вопрос, можно ли только таким образом объяснить нарастание в крови гликогена или же можно допустить непосредственный выход гликогена в кровь, остается окончательно не решенным. Дальнейшая судьба гликогена освещена нашими исследованиями продуктов его расщепления. Если в отношении глюкозы крови нам не удалось установить определенной закономерности, то достаточно рельефно она выявлена в отношении молочной кислоты. Заметно выраженное повышение молочной кислоты в связи с наличием и интенсивностью гиперергической реакции было обнаружено в 32 случаях из 39 (82%). Чем больше было произведено инъекций, тем более четкие получались результаты.

Последующие наблюдения в нашей лаборатории (Качан) на 49 кроликах доказали весьма выраженное усиление гиперергической реакции в связи с нагрузками молочной кислотой. Контрольные опыты с вызыванием вульгарного воспаления, с нагрузкой кислыми фосфатами при разных условиях нагрузки еще раз убедили в том, насколько указанные сдвиги углеводного обмена с накоплением молочной кислоты действительно связаны с проявлением феномена Артюса. Количество молочной кислоты нарастает в период самой сенсибилизации и определяет интенсивность проявляющейся реакции (Качан, Туткевич). Далее мы изучали в том же разрезе феномен Шварцмана. На материале в 90 с лишним кроликов мы убедились, насколько проявление реакции связано со сдвигами в углеводном обмене (Домантович). Эти сдвиги в углеводном обмене выражены с различной интенсивностью на разных этапах вызывания феномена. Полученные при этом некоторые вариации подлежат нашему особому рассмотрению.

Все эти данные заставляют нас сделать вывод, что гиперергическая реакция в сенсибилизированном организме теснейшим образом связана с определенными сдвигами в углеводном обмене. Фактору времени в этих закономерно проявляющихся сдвигах, вероятно, также принадлежит существенное значение.

Не всякое накопление молочной кислоты обусловливает появление местной гиперергии. Для последнего требуется весь комплекс явлений, отражающих определенную динамику в углеводном обмене. Специфичность изменений в углеводном обмене подчеркивается еще тем обстоятельством, что накопление кетонов и изменения в жирах не обнаруживают столь характерных явлений, которые можно было бы связать с патогенезом гиперергической реакции (Безуглов).

Нашими же исследованиями показана роль интермедина (особо приготовленного экстракта из межуточной доли гипофиза) в проявлении гиперергий. Интермедин, вызывая десенсибилизацию организма, проявляет свое десенсибилизирующее действие через восстановление нарушенного углеводного обмена. Эти наблюдения лишний раз подчеркивают значимость описанных явлений в патогенезе гиперергической реакции. Все эти данные с очевидностью подтверждают то положение, согласно которому патогенетические факторы местных аллергий связаны со сдвигами обмена веществ всего организма, в частности с закономерно проявляющимися нарушениями углеводного обмена.

Sur le mécanisme de l'hyperergie

Prof. A. Alperne (Kharkov)

La capacité réactionnelle de l'organisme joue un rôle important dans l'apparition des réactions hyperergiques, mais la signification de cette capacité réactionnelle comme facteur provocateur d'une inflammation anaphylactique locale n'est pas encore mise en lumière. Nos recherches sur la nature du processus hyperergique démontrent qu'il est accompagné de troubles du métabolisme hydrocarboné.

Dans l'inflammation hyperergique des articulations la teneur du foie et des muscles en glycogène varie par rapport à l'intensité de la réaction hyperergique locale (Alperne et Pochelujna). Il résulte du rapprochement des chiffres de la teneur du foie et des muscles en glycogène chez les animaux sains et chez les animaux sensibilisés — chez ceux-ci avant et après une injection déclenchante faite dans l'articulation atteinte, — que la teneur de ces organes en glycogène diminue très sensiblement (de 1,13 p. 100 à 0,387 dans le foie; de 0,237 p. 100 à 0,191 dans les muscles). Cette diminution du taux de glycogène s'explique par cela même que pendant la période d'hyperergie le taux de glycogène augmente dans le sang des animaux sensibilisés à plusieurs reprises (4—9 injections).

On pouvait donc admettre qu'il y avait une interrelation entre la disparition du glycogène dans les organes et son accumulation dans le sang. Et, en effet, les recherches ultérieures (Alperne et Trankvilitati) ont démontré que les globules rouges transportent le glycogène du foie dans le sang; ce fait est confirmé par les études morphologiques de Lissitzky et Trankvilitati. Peut-on expliquer l'accumulation du glycogène dans le sang par ce mécanisme seulement ou faut-il admettre aussi une filtration directe du glycogène? — Nous avons examiné les produits de la décomposition du glycogène sanguin. Dans 32 cas sur 39 (82 p. 100) nous avons constaté que l'augmentation d'acide lactique allait de paire avec l'intensité de la réaction hyperergique.

Les observations faites sur 49 lapins (Katchan) montrent que la réaction hyperergique accroît après injection d'acide lactique. Le taux d'acide lactique augmente durant la période de sensibilisation, il détermine ainsi l'intensité de la réaction hyperergique (Katchan, Toutkevitch). Quant au phénomène de Shwartzman, les observations faites sur 90 lapins montrent que l'apparition du phénomène est liée aux modifications du métabolisme hydrocarboné (Domantovitch).

Or, la réaction hyperergique dans un organisme sensibilisé est liée étroitement aux modifications du métabolisme hydrocarboné.

Une accumulation d'acide lactique ne provoque pas à elle seule une réaction hyperergique locale, d'autres facteurs dynamiques du métabolisme hydrocarboné y prennent part aussi.

Nous avons aussi démontré le rôle de l'intermédine dans l'apparition de la réaction hyperergique. L'intermédine est un extrait obtenu de l'hypophyse; capable de régulariser le métabolisme hydrocarboné, l'intermédine amène par conséquent une désensibilisation de l'organisme.

Appuyés sur nos recherches nous concluons que l'apparition d'une allergie locale est due aux modifications métaboliques, aux troubles du métabolisme hydrocarboné en particulier.

До питання про механізм алергій

Проф. М. М. Сіротінін (Київ)

До виникнення учення про алергію підвищену чутливість розглядали як конституціональне явище. Великий розвиток імунології, зокрема учення про анафілаксію, привів до того, що конституціональну алергію (ідіосинкразію) стали трактувати у світлі анафілактичних теорій, тим часом як у прояві самої анафілаксії конституція відограє велику роль, що в останній час дедалі більше визначається.

Мені здається, що тепер можна вже з достатньою угрунтованістю висунути такі твердження:

1. Анафілаксія виникає в результаті імунреакції — взаємодіяння антитену з антитілом (згідно з більшістю авторів, ця реакція відбувається внутрішньоклітинно), і без антитіл анафілаксія неможлива.

2. Для проявлення цих імунологічних процесів у формі загальної чи місцевої анафілаксії потрібна певна конституціональна реактивність.

Перше твердження не викликає сумніву. Йому присвячено велику кількість робіт, тому ми на ньому не спиняємось. Друге твердження довгий час лишалося без уваги, — мабуть, тому, що за типову анафілаксію приймали анафілаксію свинок, яка дуже різко виявлена, в результаті чого конституціональні умови дуже стушовуються. Проте тепер добре відомо, що і в цього виду тварин реактивність відограє велику роль. Уже давно установлено, що европейські, північноамериканські і бразільські свинки реагують неоднаково. В европейських свинок тяжкі шоки звичайно стаються від великих доз (Richet). Аргентінські свинки легше підпадають анафілаксії, ніж бразільські (Vasconellos). Індивідуальні відміни свинок щодо анафілаксії відмічають багато авторів (Doerr і Russ, Thomsen, Walger і Grove, Lewis і Loomis).

У кроликів расова та індивідуальна різниця позначається ще сильніше як до загальної анафілаксії, так і місцевої: 30% усіх кроликів взагалі рефрактерні до місцевої анафілаксії (Arthus, Gratia і Linz), а між тим у цих 30% антитіла виробляються так само, як і в інших, і, здавалося, є всі умови для розвитку гіперергічного запалення.

У собак реактивність організму відограє не меншу роль, що позначається вже на загальній анафілаксії. При тому самому способі сенсибілізації і реіньекції шок у цих тварин варіює. В мишей і пацюків індивідуальна схильність відограє домінуючу роль. Це особливо стосується до останніх тварин. В них анафілаксія зустрічається як виняток і виявляється слабко (Rosenau і Anderson, Uhlenhuth і Kaendel, Еберт та інші). Але антитіла при сенсибілізації виробляються не тільки гірше, ніж у свинок, а навіть інтенсивніше.

Ми зробили спробу з'ясувати причини відсутності анафілаксії в цих тварин, для чого дослідили гризунів, які стоять близько до свинок і пацюків, а саме — ховрашків. Всього було поставлено шість дослідів з різним дозуванням (0,01 *см*³; 0,05 *см*³; 0,1 *см*³; 0,5 *см*³; 1,0 *см*³ і 2,0 *см*³ сироватки для сенсибілізації і 0,5—1,0 *см*³ для реіньекції). Ні в одному випадку ми не одержали якихнебудь ознак анафілаксії. Можна думати, що

відсутність анафілаксії в цих тварин зв'язана з малою концентрацією комплементу в їх сироватці; проте треба відзначити, що в пацюків комплементу майже стільки ж, як і в свинок. Щоб з'ясувати значення стану ретикулоендотеліальної стистеми як причини цього явища, ми поставили три серії дослідів по стимуляції і блокаді. Ми вводили туш і коларгол до сенсибілізації, незабаром після неї і за добу до реіньекції. В усіх випадках результат теж негативний, — шоку не було.

Частіше ми одержували сильніші явища анафілаксії у старих пацюків, що вже відомо з літератури (Parker). Flahman одержав анафілаксію в білих пацюків після видалення надниркових залоз. Таке саме явище спостерігав і Пашаєв (робота ще не опублікована), проте прояви анафілаксії в цьому разі зовсім не типові. Видимо, в цих тварин відсутність анафілаксії пояснюється зниженою судинною реакцією, що підтверджується зниженою реактивністю їх проти гістаміну.

В людини і людиноподібних мавп типова анафілаксія спостерігається настільки рідко, що американські автори (Coca та інші) вважають, що цим видам тварин вона невластива і що в них буває лише алергія, під якою американська школа розуміє ідіосинкразію. З другого боку, конституціональна викривлена реактивність у людини буває частіше, ніж в інших тварин, при чому анафілактичні прояви звичайно мають своїм грунтом підвищену реактивність. Так, в осіб з алергічною конституцією частіше зустрічається сироваткова хвороба; в осіб з особливо підвищеною реактивністю вже первинне введення білка іноді дає великі явища анафілаксії (Lamson). Ми не спиняємося на анафілаксії в інших видів тварин, бо вона в них менше вивчена, але все ж відомо, що вона частіше перебігає за типом анафілаксії кроликів, ніж анафілаксії свинок.

На підставі сказаного можна всі явища алергії вмістити в нижчеподану схему (рис. 1), в лівій частині якої буде анафілаксія свинок, обумовлена переважно реакцією антиген — антитіла і тільки в меншій мірі — конституціональною реактивністю; в правій же частині буде алергія людини, при якій поряд з підвищеною чутливістю, зв'язаною з антитілами, ми маємо первинну підвищену реактивність. Взаємовідношення між ними в людини тепер вивчає Groer.

Це взаємовідношення верхньої і нижньої частини схеми особливо рельєфно виступає при зміні конституціональної реактивності як в той, так і в другий бік — у бік підвищення і зниження. В житті звичайно буває зниження реактивності — гіпергія. Таке явище ми маємо при голодуванні, і при цьому, як показали Stick, Lesné і Dreifus, Констансов, Гольдберг, прояви анафілаксії меншають. Правда, Констансов зв'язує це з падінням комплементу в голодуючих тварин. Проте при авітамінозі С комплемент або не міняється, або навіть підвищується (Silva, Koch і Smith), тим часом як анафілаксія падає (Zolog).

На старість спостерігається падіння загального тонусу організму, падіння реактивності і разом з тим ослаблення анафілаксії. Ще різкіша гіперергія спостерігається в новонароджених. Це не раз призводило до помилки лікарів при тлумаченні різних алергічних шкірних проб. Friedberger і Hain вважають, що в новонароджених спостерігається анергія судин шкіри; такої самої думки додержується школа Ivo Nasso. У відповідності з цим Calmette і Guérin не найшли внутрішньошкірної реакції в молодих туберкульозних телят. Bernard і Debré показали, що дитяча шкіра мало реактивна до туберкуліну при туберкульозі. Coca, Russel і Baughman установили, що молоді свинки нерегулярно і неясно дають внутрішньошкірну реакцію на іньекцію дифтерійного токсину порівняно з дорослими свинками. Проте ці ж дані говорять і про зниження в ранньому віці загальної реактивності. Frankenstein найшов, що діти гірше

виробляють аглютиніни. Те саме відмічають Halber, Hirzfeld і Mayzner. У дітей в ранньому віці теж звичайно майже не виробляються ізогемаглютиніни (Hirzfeld і Zborowsky та інші). Nattan-Larrier, Rammon і Grasset показали, що молоді свинки гірше виробляють антитіла при введенні анатоксину. Friedberger і Simmel найшли, що при пасивній анафілаксії толерантність молодих свинок до сироватки вища, ніж толерантність дорослих, тобто молоді свинки гірше виробляють антитіла.

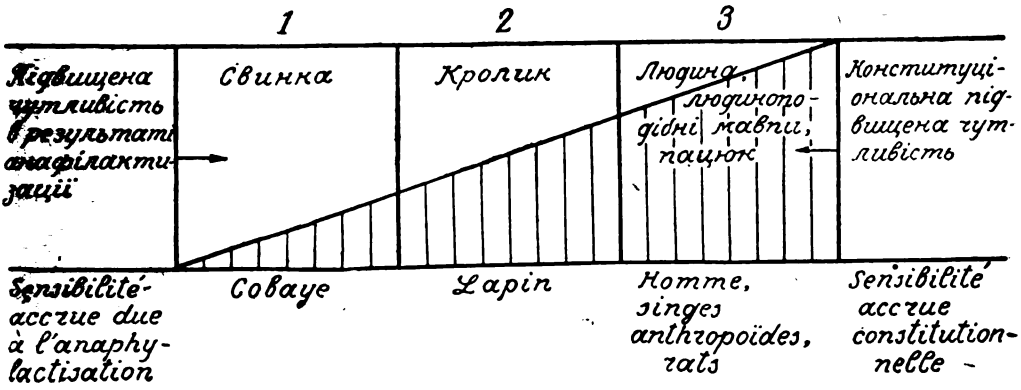


Рис. 1. Схема взаємовідношення анафілактизаційної і конституціональної підвищеної чутливості.

Knox, Moos і Brown при спробі спричинити внутрішньошкірною інекцією феномен Артюса в новонароджених крольчат, сенсибілізованих через плаценту, дістали негативні результати. Gratia і Linz не могли в новонароджених кроликів дістати феномен Шварцмана при внутрішньочеревній реіньекції.

Цю загальну гіпергію можна спостерігати в новонароджених дітей щодо інфекції. Відомо, що в них пневмонія перебігає не за крупозним типом, як у дорослих (Lauche). Те саме стосується і до кишкових захворювань. В умовах експерименту таку гіпергію показав Króo. Він найшов, що в молодих курчат спірохетоз перебігає слабо і що антитіла при цьому майже не виробляються. Ряд авторів показав, що курячі ембріони рефрактерні до багатьох інфекцій (May; цит. за Needham-ом), що не зв'язане з імунітетом, бо антитіла в ембріонів або не виробляються, або ж виробляються дуже слабко. Ми спробували одержати анафілаксію в курячих ембріонів. Результати негативні; анафілактичний стан виявлено лише в курчат, якщо сенсибілізація в них була проведена після восьмого дня інкубації.

Ще різкіше виражена гіпергія при зимовій сплячці. Загальна реактивність при цьому стані різко падає; тварина не відповідає на великі подразнення; швидкість проведення нервового збудження зменшується; серцебиття сповільнюється, доходячи до двадцяти і навіть до двох скорочень у хвилину; дихання стає настільки поверховим, що раніш деякі автори думали, що воно зовсім припиняється. В дійсності ж тварини дихають 1—8 раз на хвилину (замість 40 для бабака). Основний обмін різко падає, що в значній мірі залежить від падіння тканинного дихання, бо різниця між концентрацією кисню в артеріальній і венозній крові стирається. При цьому спостерігається різке збільшення резистентності як для цілого організму, так і для окремих органів. Серце, ізольоване під час зимової сплячки, довгий час скорочується, наближаючися цим до серця холоднокровних. Війки мигального епітелію зберігають здатність рухатися через 13 днів після смерті тварини. Особливою живучістю відзначається гладка

мускулатура, яка найдовше зберігає свою скоротливість. Регенераторні властивості різко пригнічуються, завдані рани довгий час не заживають; ослабляються і дегенеративні явища: перерізані нерви довгий час зберігають свою збудливість; коли ж тварина просипається, вони швидко зазнають дегенерації (Valentin, Schiff, Merzbacher). Резистентність проти отруги під час зимової сплячки дуже підвищується. Quincke і Merzbacher найшли, що в цьому стані тварини переносять значно більші дози стрихніну, морфію, апоморфіну та інших отрутних речовин. Ряд авторів (Dubois. Blanchard, Bilinger, Dujardin, Beaumetz, Чуріліна, Гайський, Колпаков, Перельман) указують на велику опірність зимосплячих до різноманітних інфекцій та бактерійних токсинів. Ці тварини, заражені під час зимової сплячки, не захворюють, або ж їх захворювання проявляються в легкій формі. При пробудженні вони швидко занедужають, даючи картину тяжкого захворювання. Таку резистентність не можна пояснити імунітетом, бо останній під час зимової сплячки теж знижується. Так, Заболотний і Білоусов найшли, що феномену Pfeiffer-а в зимосплячих немає.

Видимо, рефрактерність до інфекції в цих тварин зв'язана з гіпергією.

Ми вивчали перебіг анафілаксії під час цього стану. Перші спроби були зроблені кілька років тому, але вони були невдалі, бо нам не пощастило найти відповідних об'єктів. У ховрашків ми не могли одержати анафілаксії навіть в літній час; видимо, зимосплячі, взагалі, менш підпадають анафілаксії (Самцов не міг установити анафілаксії в їжаків). В останній час ми спинилися на летючих мишах. Вони є зручним об'єктом для цієї мети. Реіньекцію можна робити в крайову вену крила, а за судинною реакцією стежити по судинах шкірястої перетинки крила, що можна робити під мікроскопом. Миші сенсибілізувалися 0,1—0,5 *см*³ кінської сироватки підшкірно; реіньекцію роблено на 15—19-й день внутрішньовенно. Досліди провадилися весною і восени. У всіх восьми тварин ми одержали явища анафілактичного шоку, сила яких варіювала. Найслабкіші симптоми проявилися в неспокої, свербінні, тремтінні і в легких посмикуваннях кінцівок, а також у спазмі жувальних м'язів і невеликій задишці; значніші— у різкому диспное, в судорогах і в дальшій депресії. Ні в одному випадку не було смерті.

Зимою минулого року ми поставили досліди і на сплячих летючих мишах. Ні в одному з п'яти дослідів ми не могли одержати ніяких ознак анафілаксії. Так само негативні результати дали чотири досліди, проведені в цьому році.

Минулого року ми продержали наших тварин до весни. Проснувшись, вони дали шок при вторинній анафілактизації. Тепер ми провадимо досліди на сплюхах (Glis glis). Із шести сплячих сплюх ні одна не дала ознак анафілаксії при реіньекції антигену внутрішньосерцево. Спостерігалося лише невелике почастішання дихання, яке в них буває навіть при незначному подразненні (дотик колючим предметом тощо); це, видимо, слід зв'язати з тим, що сплюхи сплять менш кріпко, ніж інші зимосплячі тварини (досліди ще не закінчені).

Friedberger і Mita одержали зменшення проявів анафілаксії при охолодженні цуценят, а Pasteur Vallery Radot — кроликів. Тому можна зв'язати з цим сезонне хитання підвищеної чутливості. Багато авторів находять підсилення анафілактичних проявів у літній час порівняно з зимовим. Czerny, а потім Makei найшли анафілактичні явища від уведення кінської сироватки туберкульозним дітям тільки в літній час. Rusznyak указує на підсилення антитриптичного титру крові при шоку тільки в літній час. Є і інші вказівки щодо цього; проте Rusznyak найшов, що зимою морські свинки дають тяжчий шок, ніж літом.

Далеко сильніше, ніж у зимосплячих, міняється реактивність залежно від часу року в пойкілотермних тварин. Але в них анафілаксія проявляється ще слабкіше, ніж у попередніх тварин. Dewons найшов, що її можна спостерігати в 30% черепах. Такі ж результати одержали ми у своїх дослідженнях над Emys caspica. Але й у 30% цих тварин симптоми шоку виявляються тільки загальним неспокоєм, зміною серцевої діяльності і іноді різкими скороченнями кінцівок. Три роки тому ми поставили кілька дослідів з вивченням впливу температури на анафілаксію цього виду тварин. В першій серії дослідів ми лишали черепах при 13—18° С, у другій (трохи пізніше) — при 3 — 6° С, а в третій серії держали в термостаті при 25° С. У першій серії ми одержали вищезгадані результати; при низькій температурі ознак анафілаксії не спостережено; при високій же, навпаки, майже в усіх випадках після розв'язуючої іньекції наставали зміни серцевої діяльності, які реєструвалися на кімографі, та інші вищезгадані симптоми шоку.

Вплив температури може позначитися як на реактивності, так і на виробці антитіл. Щоб з'ясувати це питання, ми поставили таку серію дослідів.

Черепахи під час анафілактизації держалися при кімнатній температурі і тільки за два - три дні до іньекції частина їх була вміщена в термостат при 20—25° С; друга ж частина держалася на холоді при 3—5° С, а в двох випадках — при 3° С і нижче, в результаті чого вони впали в стан анабіозу. Черепахи, що перебували в останній час в термостаті, дали таку саму картину анафілаксії, як і черепахи, що перебували при цій температурі під час всієї анафілактизації. Друга група не дала явища анафілаксії. Особливо демонстративні були досліди на черепахах, виведених із стану анабіозу. При вміщенні їх у звичайні умови у них спершу з'явилися рухи лап, видимо, в результаті розслаблення м'язів. Серце ще не билося; коли ж воно почало ритмічно скорочуватися всього 3—10 разів у хвилину, то у праве серце було введено 3,0 *см*³ сироватки, тобто доза в шість разів більша від уживаної для реіньекції. При цьому нам не удалося виявити ніяких змін у серцевій діяльності, хоч при звичайних умовах навіть нормальні черепахи реагують почастішанням серцевих скорочень з дальшим зменшенням числа їх.

У водяних жаб анафілаксію вивчало багато авторів, але результати вони одержали суперечливі. За нашими даними, анафілаксія, якщо і є, то дуже незначна. Недавно Mezey і Berger, перевіряючи дані попередніх авторів, прийшли до висновку, що в водяних жаб анафілаксії немає.

Історія вивчення цього питання має інтересні дані, які безпосередньо стосуються до нашої теми. Friedberger і Mita, що перші описали анафілаксію в водяних жаб при введенні баранячої сироватки, найшли, що вона спостерігається тільки в літніх жаб. Крічевський і Біргер вважають, що сироватка теплокровних взагалі токсична для жаб і тому непридатна для анафілаксії. Після Фріде, Месік і Шахнянц установили, що токсичний ефект її найсильніше проявляється, якщо вводити її жабам, які перебувають при високій температурі. Ми дослідили це явище, реєструючи серцеві скорочення на кімографі. Досліди роблено на жабах, які в одній серії дослідів перебували в холодному приміщенні, а потім, під час самого експерименту, обкладалися снігом. Жаби другої серії держалися в термостаті, а під час експерименту температура оточення підвищувалася до 20—30—40° С. В першій серії дослідів серце скорочувалося повільно і введення сироватки не давало ефекту; у другій же серії ми одержували знеправлення серцевої діяльності, що можна бачити на поданих кімограмах (рис. 2, 3, 4, 5, 6, 7).

Отже результат уведення сироватки дуже залежить від температури тварини або від її реактивності. В попередніх дослідах, проведених на

черепахах, ми найшли, що анафілактичні прояви залежать від температури тварин, а це не зв'язане з виробкою антитіл, бо тварини, які перебувають під час всієї анафілактизації при кімнатній температурі, бувши вміщені за два дні до іньекції в холодну і теплу температуру, реагують по-різному. В цих дослідах лишалося неясним таке питання: чи виключення анафілактичних явищ на холоді залежать від того, що при цій температурі імунреакція перебігає слабше і повільніше, чи від того, що знижується реактивність тварини. Наведені літературні дані, а також і наші дослідження над діянням сироватки, проведені на нормальних тваринах при різній температурі, ясно говорять, як нам здається, за останнє припущення, тобто за те, що із зміною температури міняється реактивність пойкілотермної тварини і тому різно перебігає анафілаксія. Це твердження ще рельєфніше випливає з дослідів з місцевою анафілаксією.

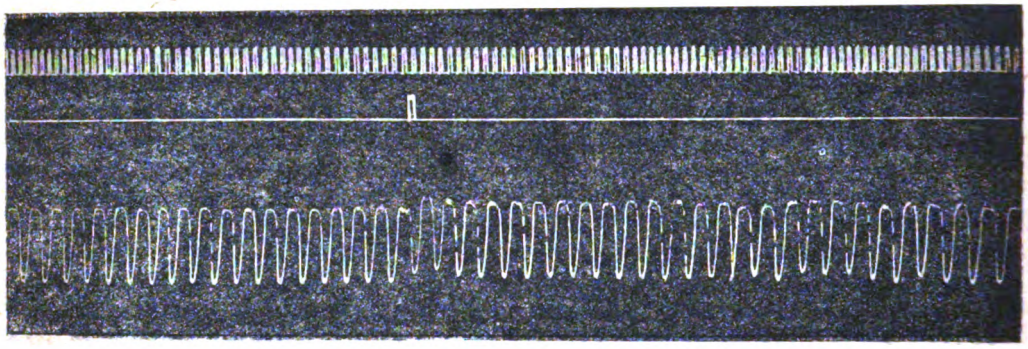


Рис. 2. Температура + 3°С; відмітка часу — 2 сек.; сигнал — введення 1,0 *см*³ сироватки.

Перші досліди в цьому напрямі були поставлені Fröhlich-ом понад 20 років тому. Він найшов, що в літніх сенсибілізованих жаб можна одержати на брижі місцеву анафілаксію. Порівняно недавно ті самі результати одержав Гордієнко, при чому в нього це явище наставало і в зимуючих жаб, яких він держав при 20° С. Ми пробували одержати феномен Артюса в аксалотлів на хвості. При температурі нижче 10° С ми ніколи не мали ніяких змін; при 15—18° С ми в деяких випадках після первинного і повторного введення сироватки одержували гіперемію і в одному випадку некроз (рис. 8). При 25—30° С у деяких тварин на місці іньекції ставалося геморогічне некротичне запалення вже від первинного введення сироватки. У контрольних тварин, яким при цій же температурі вводився фізіологічний розчин, не було ніякої реакції (рис. 9).

Ці досліди, нам здається, досить переконливо говорять за те, що при підвищеній температурі підсилення анафілактичних проявів настає переважно в наслідок підсилення реактивності організму, бо і на первинне введення сироватки при цьому стається гіперергічна реакція.

Який же генезис зміни реактивності організму? Коли говорять про реактивність, то звичайно на першому місці ставлять нервову систему. Її значення в патогенезі загальної анафілаксії вивчало багато дослідників, більшість з яких прийшли до висновку, що вона не відограє провідної ролі в проявах анафілаксії. Але разом з тим вона, безперечно, впливає на перебіг анафілаксії, при чому парасимпатична система відограє більшу роль, ніж симпатична. Вплив нервової системи на місцеву гіперергію вивчався далеко менше. Давнішня робота Klinge, яка вказує на можливість одержати феномен Артюса після денервації, була піддана сумніву Коганом, Вирипаєвим і Лозовським. Тепер у дуже докладній перевірній ро-

Рис. 5. Температура
часу — 2 сек.; сигнали-
сироватки

чє
ту
бу
вм
по
ня
ра
ж
до
пр
пу
по
нн

Р

20
жа
тат
юч
Арі
не
ног
вип
ста
сир
фізі

підн
важ
вве

реа
її зі
біль
рол
на і
ролі
вчан
одер
ном

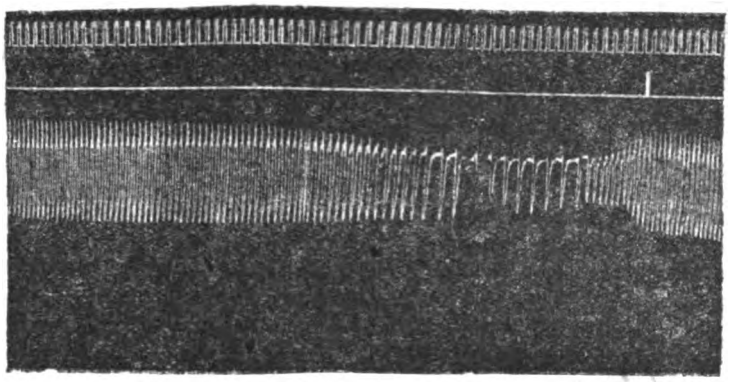


Рис. 7. Температура + 30°C; відмітка часу — 2 сек.; сигнал — введення сироватки.

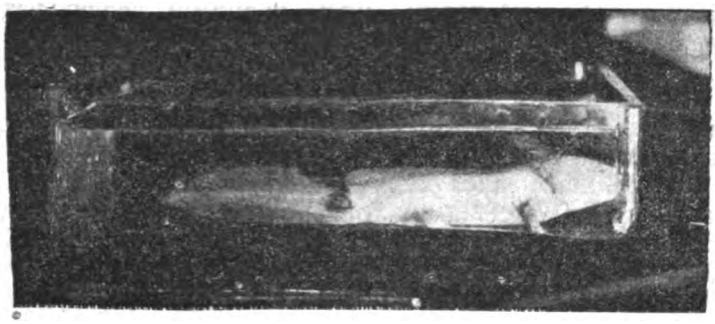


Рис. 8. Гервинне введення сироватки аксолотлеві при температурі близько + 30°C веде до геморагічно-некротичного запалення; частина гребеня секвеструвалася (місце іньекції коло кореня хвоста).

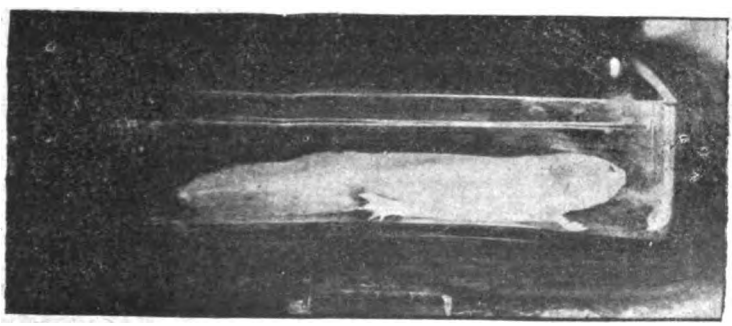


Рис. 9. Введення сироватки аксолотлеві при температурі близько + 5°C не дає запальних явищ (місце іньекції коло кореня хвоста).

боті Колпаков показав помилковість твердження попередніх авторів і правильність даних Klinge (див. статтю Є. В. Колпакова в цьому збірнику). Разом з тим з клінічної патології добре відомо, що центральна нервова система може впливати на перебіг гіперергічного запалення. Н. В. Лауер (з відділу порівняльної патології Інституту експериментальної патології і біології) показала, що децеребрація ослаблює прояви феномену Артюса, як і перерізка спинного мозку. Проте це залежить не від виключення нервової системи безпосередньо, а від падіння загальної реактивності тварини, бо феномен Артюса також зменшувався і на передній частині організму, яка була зв'язана з головною центральною нервовою системою (контроль).

Реактивність звичайно теж зв'язують з діяльністю ендокринних залоз, одводячи перше місце щитовидній залозі. Багато досліджень (Savini, Kepinows, Lewis, Nechnowitch та інші), зокрема наші, проведені кілька років тому, показали, що загальна анафілаксія в тиреоідектомованих тварин перебігає слабше. Вплив видалення щитовидної залози на перебіг гіперергічного запалення ми вивчали на п'яти тиреоідектомованих кроликах. В усіх випадках феномен Артюса одержувався, але менший, ніж до видалення щитовидної залози. В одному випадку ми найшли феномен Артюса в тиреоідектомованого кролика навіть при пасивній сенсибілізації. Пашаєв не найшов навіть ослаблення цієї реакції і через довгий час після операції (один випадок). Ослаблення підвищеної чутливості при видаленні щитовидної залози цілком пов'язується з даними наших дослідів на зимосплячих тваринах, у яких за Adler-ом, під час зимової сплячки дуже атрофується щитовидна залоза.

З інших ендокринних залоз деякий вплив на гіперергію справляють надниркові залози. Як уже відмічалося, видалення їх у пацюків робить останніх чутливішими до анафілаксії. У відповідності з цим Пашаєв найшов, що у кроликів без надниркових залоз феномен Шварцмана спричиняється швидше, але він менше виявлений.

Видалення підшлункової залози, паращитовидних і статевих залоз, за даними Пашаєва, не впливає на перебіг феномену Артюса.

Велику роль в реактивності, особливо зв'язаній з наявністю антитіл, відограє активна мезенхіма. Ряд досліджень, в тому числі і наші, показали, що введення блокуючих речовин не задовго до реіньекції, запобігає або ослаблює симптоми анафілактичного шоку і прояви місцевої алергії. З другого боку, анафілактичний шок і феномен Артюса ведуть до пригнічення ретикулоендотеліальної системи (Сіротінін, Адо). Безперечно, також велике значення в загальній реактивності судин має реактивність різних органів, зокрема шкіри. Це добре ілюструється такою табличкою запозиченою в Doerr-а і трохи відміненою, в якій подано різні види тварин в низхідному порядку щодо реактивності їх до гістаміну:

Види тварин	Мінімальна смертельна доза гістаміну в *мг*
Морська свинка	0,3
Голуб	1,5
Кролик	3,0
Собака	3,0
Біла миша	250
Білий пацюк	300
Жаба	2 000

Приблизно в такому ж порядку розташовуються ці тварини за своєю здатністю анафілактизуватися. Найбільш рефрактерними виявляються миші, пацюки і жаби, особливо останні. Слід відмітити, що така резистентність

властива цим тваринам не тільки до гістаміну, але й до ряду інших отрутних речовин (пептон, клітинні отрути тощо).

Отже самою реактивністю судин знову таки не можна пояснити реактивність усього організму. Видимо, зміна її позначається на всіх органах і тканинах, що можна спостерігати на ізольованих органах.

Ми поставили кілька дослідів з вивченням реактивності ізольованого серця жаби при різних температурах. В цих дослідах результати були принципово такі, як і в дослідах in situ, з тою лише різницею, що той самий ефект був виражений слабше. При підігріванні поживної рідини до 30 С ізольоване серце на пропускання сироватки давало неправильні скорочення; при звичайній кімнатній температурі і нижчій сироватка не справляла майже ніякого діяння.

Далі ми почали досліди на ізольованій кишці сенсибілізованої свинки. Робота не була закінчена, бо я, працюючи в Казані, дізнався, що в Київському інституті експериментальної біології і патології такі ж досліди провадить доц. С. К. Капран. Свою роботу названий автор уже закінчував; результати він одержав ті самі, які одержав я в дослідах на черепахах, тобто при підвищенні температури шок наставав швидше і був інтенсивніший; при зниженні шок був слабший і надовше розтягнутий у часі. Звідси видно, що така реактивність властива органам і тканинам, незалежно ні від нервової, ні від ендокринної і, може бути, судинної системи.

На підставі наведеного матеріалу, нам думається, можна зробити такий висновок: явища анафілаксії, обумовлені реакцією антиген—антитіла, для свого прояву потребують відповідної реактивності тварин, яка може дуже хитатися від різних умов. Найяскравіше це позначається на організмі холоднокровних, у яких при різкому підвищенні реактивності вже перше введення сироватки може дати картину як загальної, так і місцевої анафілаксії.

К вопросу о механизме аллергии

Проф. Н. Н. Сиротинин (Киев)

До последнего времени в объяснении патогенеза анафилаксии главное внимание обращалось на реакцию взаимодействия анафилактогена и антитела. Оставлялось в тени значение реактивности организма, может быть, потому, что за типичную анафилаксию принималась анафилаксия свинок, которая весьма резко выражена, в результате чего конституциональное условие при ней сильно стушовывается. Однако в настоящее время хорошо известно, что и у этого вида животных реактивность играет большую роль (Vosconellos, Doerr и Kuss, Thomsen, Walger и Gross, Lewis и Loomis и другие). У кроликов расовые и индивидуальные различия сказываются еще сильнее как в отношении общей, так и местной анафилаксии. 30% всех кроликов вообще рефрактерны к местной анафилаксии (Arthus, Gratia и Linz и другие), а между тем у этих 30% антитела также вырабатываются и, казалось бы, есть все условия для развития гиперергического воспаления.

У собак реактивность играет не меньшую роль, что уже сказывается в отношении общей анафилаксии. Еще большее значение она имеет у мышей и крыс; последние животные почти рефрактерны к анафилаксии (Rosenau и Anderson, Uhlenhut и Kaendel, Эберт и другие), а вместе с тем у них антитела вырабатываются не только не хуже, чем у свинок, но

даже интенсивнее. Мы сделали попытку выяснить, не является ли эта рефрактерность следствием состояния ретикулоэндотелиальной системы. С этой целью мы вводили блокирующие и стимулирующие дозы туши и колларгола до сенсибилизации и в различные сроки после нее, однако ни в одном случае нам не удалось явно усилить анафилактические симптомы, которые были весьма слабо выражены. Нам также не удалось определенно связать эту рефрактерность с расовыми особенностями крыс: у метисов (помесь альбиносов с пасюком) она была несколько слабее выражена, чем у альбиносов. Однако разница была столь небольшой, что нельзя было сделать категорического вывода. Таким образом, остается лишь утверждение Flahman'a, что эта рефрактерность связана с надпочечниками; удаление последних делает крыс подверженными анафилаксии. В нашей лаборатории Т. Г. Пашаев также наблюдал смертельный шок у эпинефректомированных крыс; однако он несколько отличался от типичного анафилактического шока (более быстрое появление и отсутствие периода возбуждения).

У человека и человекообразных обезьян типичная анафилаксия настолько редка, что некоторые авторы (Coca и другие) считают, что она не свойственна этим видам животных; с другой стороны, конституциональная извращенная реактивность у них встречается гораздо чаще, чем у других представителей животного мира. Анафилактические явления здесь чаще наслаиваются на аллергической конституции. На основании изложенного можно привести следующую схему аллергии (рис. 1 украинского текста).

Взаимоотношение между верхней и нижней частью схемы особенно рельефно выступает при изменении реактивности. Так, при голодании падает реактивность и вместе с тем и наклонность к анафилаксии (Stick, Lesné и Dreifus, Констансов, Гольдберг); то же наблюдается и при авитаминозе С (Zolog).

Еще более резкая гипергия наблюдается в раннем детском возрасте (Coca, Russel и Baughman, Friedberger и Hein, Ivo Nasso и другие); вместе с тем известно, что в этом периоде жизни аллергические проявления выражены слабее (Calmette и Guerin, Friedberger и Simmelt, Knox и Brown, Gratia и Linz и другие).

Мы сделали попытку получить анафилаксию у куриных эмбрионов и у только что вылупившихся цыплят. Во всех случаях сенсибилизации до начала инкубации мы получали при реинъекции отрицательные результаты. Анафилаксия возникала лишь тогда, когда сенсибилизация была сделана после восьмого дня инкубации и лишь у вылупившихся цыплят.

Наиболее резко снижается реактивность во время зимней спячки. В этом состоянии животные переносят значительно большую дозу ядов (Quincke и Merzbacher), а также становятся рефрактерными ко многим инфекциям (Dubois, Blanchard, Billinger, Dujardin, Beaumetz, Чурилина, Гайский, Колпаков и Перельман). Такую резистентность нельзя объяснить иммунитетом, так как последний во время зимней спячки падает (Заболотный и Белоусов). Повидимому, рефрактерность у этих животных связана с гипергией.

Мы изучали течение анафилаксии у зимоспящих летучих мышей. Ни у одной из девяти мышей при внутривенной реинъекции не было никаких призваков анафилаксии; у двух проснувшихся мышей реинъекция вызвала типичный шок, который неизменно получался в весенний и осенний периоды у бодрствующих животных (восемь опытов) и характеризовался сильным возбуждением, зудом, диспное и небольшими судорожными подергиваниями конечностей. Шесть спящих сонь также не дали анафилаксии (опыты еще не закончены).

Значительно сильнее, чем у зимоспящих, меняется реактивность от температуры у пойкилотермных животных. Но у них анафилаксия выражена слабо. У черепах, согласно Dewonson'у и нашим данным, она получается в 30% при обычной комнатной температуре.

Мы исследовали также течение анафилаксии у черепах, находившихся при 3—6°С и при 25°С. В первом случае анафилаксия обычно отсутствовала, во втором (у находившихся в термостате), наоборот, почти во всех случаях она имела место. Это явление могло зависеть или от того, что при высокой температуре анафилактизация происходит лучше (лучше вырабатываются антитела), или от того, что с температурой меняется реактивность животного. Для выяснения этого вопроса была поставлена следующая серия опытов. Животные после сенсибилизации содержались при обычной комнатной температуре; затем за 2-3 дня до реинъекции одна часть их помещалась в термостат при 25°С, другая — на холод при 3—6°С и в двух случаях при —3°С и ниже. Результаты в этой серии получились такие же, как и в предыдущей. Черепахи, находившиеся при высокой температуре, дали картину анафилаксии; находившиеся на холоду вели себя, как контрольные. Отсюда мы заключаем, что такое различие нельзя объяснить разницей в выработке антител, так как во все время, потребное для образования их, животные в обоих случаях находились при комнатной температуре. Повидимому, это различие связано с изменением реактивности.

Если это так, то следует ожидать, что уже первичное введение сыворотки дает различный эффект при высокой и низкой температуре. Действительно, Кричевский и Фриде показали, что при высокой температуре нормальная сыворотка действует на лягушек токсически. Мы исследовали первичное действие сыворотки при высокой и низкой температуре, регистрируя сердечную деятельность на кимографе (опыты были поставлены на нормальных лягушках). Во всех случаях при температуре 25—30°С сыворотка вызывала угнетение сердечной деятельности в виде ее замедления и уменьшения силы сокращения; при низкой температуре (3—5°С) она или не оказывала влияния, или обусловливала незначительные изменения. Таким образом, эти опыты показывают, что при повышении температуры настолько сильно изменяется реактивность холоднокровных животных, что уже первичное введение сыворотки вызывает анафилактоидные явления.

Та же закономерность сказывается и в отношении местной анафилаксии. Fröhlich нашел, что она имеет место лишь у летних лягушек. Гордиенко получал ее также и в зимнее время, помещая лягушек при 20°С. Мы пробовали получить феномен Артюса у аксолотлей; при этом на холоду у них всегда получались отрицательные результаты, при температуре 25—30°С в некоторых случаях уже первичное введение сыворотки вызывало геморрагическое некротическое воспаление.

Реактивность обычно связывается с нервной системой. Действительно, в отношении общей анафилаксии она играет известную роль, которая не является первостепенной. Феномен Артюса, согласно исследованиям Е. В. Колпакова, проведенным в отделе сравнительной патоморфологии Института экспериментальной патологии и биологии, может протекать вполне полноценно и на денервированном органе. С другой стороны, одна уже перерезка спинного мозга сильно угнетает его проявления (данные Н. В. Лауэр, получены там же); однако это не связано непосредственно с выключением верхних отделов центральной нервной системы, ибо это явление одинаково как в задней (разобщенной), так и в передней части, тела (находящейся в связи с головной нервной системой). Повидимому, в результате такой операции ослабляется реактивность животного.

Известно, что на реактивность животного оказывает влияние состояние эндокринных желез; первое место в этом отношении занимает щитовидная железа. Удаление ее ведет к ослаблению анафилактического шока (Savini, Kepinow, Lewis, Nechnowitch, Сиротинин). Мы нашли, что тиреоидектомия лишь несколько ослабляет, но не выключает феномен Артюса. Удаление надпочечников делает крыс подверженными анафилаксии. В соответствии с этим в нашей лаборатории Института экспериментальной патологии и биологии Т. Г. Пашаев установил, что эпинефроктомия ускоряет появление феномена Шварцмана. Удаление поджелудочной железы, а также паращитовидных и половых желез, по данным Т. Г. Пашаева, не оказывает влияния на течение этого феномена.

Реактивность организма в значительной степени зависит от состояния активной мезенхимы. Блокада ее ведет к подавлению анафилактического шока (Moldowan, Schittenhelm, Slovaca, Сиротинин и другие). Сенсибилизация обычно связана у усилением функции ретикулоэндотелия (Siegmund, Domagk и другие), а шок, по нашим данным, — с резким угнетением ее.

Большое значение в общей реактивности организма имеет реактивность сосудов, что устанавливается на основании отношения животного к гистамину. Реактивность связана, повидимому, со всеми тканями организма, что видно из данных доц. С. К. Капрана, который на изолированной кишке при высокой температуре получал более быстрый и более сильный „шок",чем при пониженной температуре.

Du mécanisme de l'allergie

Prof. N. Sirotinine (Kiev)

Dans l'explication de la pathogénie de l'anaphylaxie c'est sur la réaction à effet réciproque de l'anaphylactogène et de l'anticorps que jusqu'à ces derniers temps l'attention a été principalement dirigée. L'importance de la force réactive de l'organisme restait dans l'ombre, peut-être parce que l'on considérait comme anaphylaxie typique l'anaphylaxie des cobayes qui est excessivement prononcée, ce qui a pour résultat de voiler considérablement les conditions constitutionnelles qui l'accompagnent. Cependant il est maintenant bien connu que chez ces animaux aussi la force réactive joue un grand rôle (Vasconellos, Doerr et Russ, Thomson, Wolger et Gross, Lewis et Loomis et d'autres). Chez les lapins les différences de race et les différences individuelles se font sentir encore davantage dans l'anaphylaxie générale et locale. 30% des lapins sont réfractaires à l'anaphylaxie locale (Arthus, Gratia et Linz et d'autres) et cependant ils produisent des anticorps; il paraîtrait qu'il y a toutes les conditions nécessaires pour une inflammation hypererglque.

Chez les chiens la force réactive ne joue pas un rôle moins grand, ce qui est déjà visible dans l'anaphylaxie générale. Et elle a encore une plus grande importance chez les souris et les rats; ces derniers sont presque réfractaires à l'anaphylaxie (Rosenan et Anderson, Uhlenhut et Koendel, Ebert et d'autres) et pourtant l'anticorps se développe chez eux non pas moins, mais même plus intensivement que chez les cobayes. Nous avons tenté de découvrir si cette force réfractaire n'était pas la conséquence de l'état du système réticulo-endothélial. Dans ce but nous avons injecté des doses bloquantes et stimulantes d'encre de Chine et de collargol avant la sensibilisation et à différents intervalles après, mais dans aucun cas les symptômes anaphylactiques qui d'ailleurs n'étaient que très faiblement exprimés,

ne purent être renforcés. De même nous n'avons pu clairement rapporter cette force réfractaire aux particularités de race des rats; chez les métis (croisement d'albinos avec le surmulot) elle était un peu moins marquée que chez les albinos. Mais la différence était si insignifiante qu'il a été impossible d'en tirer des déductions certaines.

Il ne reste donc que l'assurance de Flahman que ce pouvoir réfractaire se trouve en rapport avec les glandes surrénales; l'ablation de ces dernières rend les rats exposés à l'anaphylaxie. Dans notre laboratoire E. Pachaev a aussi observé un choc mortel chez des rats épinéphrectomisés; cependant ce choc se distinguait du choc anaphylactique typique par son apparition plus rapide et par l'absence de la période d'excitation.

Chez l'homme et chez les singes anthropomorphes l'anaphylaxie typique est si rare que certains auteurs (Coca et d'autres) considèrent qu'elle n'est pas propre à ce genre d'animaux; d'un autre côté la force réactive constitutionnelle inverse se rencontre chez eux beaucoup plus souvent que chez les autres représentants du règne animal. Ici l'anaphylaxie met souvent son empreinte sur l'état allergique. D'après toutes ces données nous pouvons composer le schéma d'allergie suivant (voir fig. 1 du texte ukrainien).

Les rapports entre les parties supérieures et les parties inférieures du schéma sont surtout manifestes dans les changements de la force réactive. Par ex. chez les faméliques la force réactive tombe et avec elle la disposition à l'anaphylaxie (Stick, Lesné et Dreifus, Konstansov, Golberg); les mêmes rapports sont observés dans l'avitaminose C (Zolog).

On rencontre une hyperergie encore plus intense dans le jeune âge (Coca, Russel et Baughman, Friedberger et Hein, Ivo Nasso et d'autres) et pourtant c'est une chose connue que dans cette période de la vie l'allergie est moins marquée (Calmette et Guérin, Friedberger et Simmel, Knox et Brown, Gratia et Linz et d'autres).

Nous avons essayé d'obtenir l'anaphylaxie dans des embryons de poules et chez des poussins qui venaient d'éclore.

Dans tous les cas de sensibilisation nous avons obtenu à la réinjection des résultats négatifs avant le commencement de l'incubation. L'anaphylaxie ne se manifestait que lorsque la sensibilisation était pratiquée après le 8ème jour de l'incubation et seulement chez les poussins déjà éclos.

C'est pendant l'hibernation que la force réactive tombe le plus. Dans cet état les animaux supportent une bien plus grande dose de poison (Quinke et Merzbacher) de même qu'ils deviennent réfractaires à beaucoup d'infections (Dubois, Blanchard, Billinger, Dujardin, Beaumetz, Tchourilina, Paisky, Kolpakov et Perelman). Cette résistance ne peut s'expliquer par l'immunité puisque celle-ci tombe pendant l'hibernation (Zabolotny et Beloussov). Evidemment chez ces animaux cette résistance se trouve en rapport avec l'hyperergie.

Nous avons suivi le cours de l'anaphylaxie chez les chauves-souris hibernantes. Sur 9 aucune ne donna le moindre signe d'anaphylaxie à la réinjection intraveineuse. Chez 2 souris réveillées la réinjection provoqua le choc typique que nous avons toujours obtenu au printemps et en automne chez les animaux non endormis (8 expériences) et qui était caractérisé par une grande excitation, une démangeaison, une dyspnée et de légers soubresauts convulsifs des membres. 6 loirs hibernants ne donnèrent non plus d'anaphylaxie (les expériences ne sont pas encore terminées).

La température agit beaucoup plus sur la force réactive des animaux poïkilothermes que sur celles des animaux hibernants; mais chez les premiers l'anaphylaxie est plus faiblement exprimée. D'après Dewonson, comme du reste d'après nos propres données, l'anaphylaxie s'obtient chez 30% des tortues, à une température de chambre. Nous avons suivi le cours de l'anaphy-

laxie chez des tortues se trouvant à une t° de 3—6° et de 25° C. Dans le premier cas il n'y avait généralement pas d'anaphylaxie; dans le second (pour les tortues placées dans le thermostate) elle avait lieu au contraire dans presque tous les cas. Cela pouvait provenir de ce qu'à une haute température, l'anaphylaxie se produit mieux (l'anticorps s'élabore mieux), ou de ce que la force réactive de l'animal varie avec la température. Pour éclaircir cette question on fit la série d'expériences suivantes. Après sensibilisation les animaux furent placés à une température ordinaire de chambre; deux ou trois jours avant la réinjection quelques-uns furent placés dans le thermostate à une température de 25° C; les autres au froid à 3—5° C; dans 2 cas la température fut—3° C et plus basse. Les résultats de cette série furent les mêmes que ceux de la précédente. A une haute température les tortues présentèrent le tableau anaphylactique; celles placées au froid ne différaient pas des tortues de contrôle. D'ici nous concluons qu'une telle différence ne peut être expliquée par une différence dans la formation des anticorps puisque pendant tout le temps nécessaire à leur formation les animaux se trouvaient dans les deux cas à une température de chambre. Elle est due probablement à la modification de la force réactive.

S'il en est ainsi, il faut s'attendre à ce que la première injection donne un effet différent, selon que la t° soit basse ou élevée. En effet Kritchevsky et Friede ont montré qu'à une haute température le sérum normal agit sur les grenouilles comme un toxique. Nous avons étudié l'effet primaire du sérum à haute et basse température, en registrant l'activité cardiaque sur le kymographe (les expériences furent faites sur des grenouilles normales).

Dans tous les cas où la température était de 25—30° C le sérum provoquait une inhibition de l'activité cardiaque sous forme de ralentissement et de diminution de la force contractive; à température basse (3—5° C) le sérum ne produisait aucun effet ou bien était accompagné de changements insignifiants. Ces expériences ont donc montré qu'à une température élevée la force réactive des animaux à sang froid change à tel point que même la première injection de sérum provoque les phénomènes anaphylactiques.

La même régularité est observée dans l'anaphylaxie locale. Fröhlich a trouvé qu'elle n'existe que chez les grenouilles estivales. Gordienko l'a constatée en hiver sur des grenouilles demeurant à une température de 20° C. Nous avons tenté d'obtenir le processus d'Arthus chez des axolotls; placés au froid les résultats obtenus furent toujours négatifs; à une température de 25—30° C, la première injection du sérum provoqua dans quelques cas une inflammation hémorragique et nécrotique.

La force réactive se trouve généralement en rapport avec le système nerveux. Et en effet en ce qui concerne l'anaphylaxie générale le rôle qu'elle joue n'est pas de premier ordre. D'après les investigations de E. Kolpakov, faites à la section de pathomorphologie comparée de l'Institut de Pathologie et de Biologie expérimentales, le phénomène d'Arthus peut présenter un tableau complet même dans un organe énervé. D'un autre côté la section de la moelle épinière amène une forte inhibition du processus (données de N. Lauer obtenues aussi dans notre laboratoire). Pourtant cela ne résulte pas de la séparation des segments supérieurs du système nerveux central, car le phénomène est le même dans la partie postérieure du corps, séparée du système nerveux cervical, et dans la partie antérieure qui n'en est pas séparée. Apparemment le résultat de cette opération est un affaiblissement de la force réactive de l'animal.

On sait que l'état des glandes endocrines a une influence sur la force réactive de l'animal; et dans ce sens c'est la glande thyroïde qui a le plus d'importance. Son ablation amène l'affaiblissement du choc anaphylactique (Savini, Képinov, Lewis, Nechnowitch, Sirotinine). Nous avons trouvé que la

thyroïdectomie affaiblit un peu mais n'exclut pas le phénomène d'Arthus. L'ablation des glandes surrénales rend les rats plus exposés à l'anaphylaxie. Les expériences de T. Pachaev (faites dans notre laboratoire de l'Institut de Pathologie et de Biologie expérimentales), ont établi que l'épinéphrectomie accélère l'apparition du phénomène de Shwartzman. D'après T. Pachaev l'ablation du pancréas ainsi que des glandes parathyroïdes et des glandes génitales n'a aucune influence sur le cours de ce phénomène.

La force réactive de l'organisme dépend en grande partie de l'état du mésenchyme actif. Son blocage amène l'inhibition du choc anaphylactique (Moldowan, Schittenhelm, Slovaca, Sirotinine et d'autres). La sensibilisation accompagne généralement l'accroissement de la fonction du réticulo-endothélium (Siegmund, Domagk et d'autres) et le choc, d'après nos données amène une forte inhibition de cette fonction.

La force réactive des vaisseaux a une grande influence sur la force réactive générale de l'organisme, ce qui est établi par la réaction de l'animal à l'histamine.

La force réactive est apparemment reliée à tous les tissus de l'organisme, ce que montrent, du reste, les données de S. Kapran qui obtenait à une température élevée sur un intestin isolé un choc plus rapide et plus fort qu'à une température basse.

Про механізм місцевих алергічних реакцій (за дослідами на парабіозованих кроликах)

Проф. Л. Р. Перельман і *М. В. Іконен* (Ленінград)

Серед величезної кількості питань, які зв'язані з патогенетичними відношеннями різних алергічних реакцій, проблема (мабуть, найскладніша) про співвідношення між сироватковою і інфекційною алергією може бути розв'язана тільки тоді, коли для експериментального її дослідження ми матимемо надійні і переконливі методи. Ті суперечності, які є в питанні про класифікацію алергій, ті іноді рисковані паралелі, які окремі автори проводять між відносно елементарним явищем сироваткової алергії і виключно складною галуззю інфекційної алергії, потребують для свого висвітлення переконливої бездоганної дослідної документації. Як можна було бачити з повідомлення акад. О. О. Богомольця, в цьому питанні не все гаразд. Надто багато є суперечливих даних, багато фактів, які тепер не можуть бути легко пов'язані один з одним. Тому потрібні, очевидно, якісь нові методичні шляхи, нова постановка проблеми, якесь нове розв'язання кардинальних питань про патогенетичні механізми, які лежать в основі загальних і місцевих алергічних реакцій.

Як один з шляхів, що могли б мати значення для чіткого з'ясування механізмів алергічних реакцій, ми пропонуємо сьогодні вашій увазі ті кілька експериментів, які нам вдалося поставити, застосовуючи парабіоз. Потребу використати парабіотичну методику ми обгрунтовуємо насамперед на основі того, що наявні до цього часу досліди з пасивним перенесенням різного виду підвищеної чутливості (сироваткової і інфекційної) небездоганні з принципового, методичного погляду. Ці досліди можуть дати дещо для теоретичних припущень загального порядку, але вони нездатні виявити дійсних, природних співвідношень в організмі, не можуть розкрити нам того дійсного механізму, який лежить в основі тої або іншої алергічної реакції. Пояснімо це прикладом. Тепер ми визнаємо переважно клітинну природу алергічних реакцій (загальна анафілаксія, феномен Артюса) щодо розгортання зовнішніх феноменів, але питання про поширення сенсибілізації в організмі розв'язується на основі дослідних даних, які допускають суперечне трактування. Встановлення можливості створити сенсибілізацію нормальної тварини введенням їй кров'яної сироватки від підготовленого іньєкціями відповідного антигену зовсім не встановлює дійсності, обов'язковості поширення сенсибілізації в організмі саме таким гуморальним механізмом. Бо ж справді, ніколи в організмі не може бути такої обстанови, коли в ньому циркулює та сама кількість антитіл, яка буває при однократному введенні сироватки. Сама сироватка, як відомо, не відповідає плазмі крові, що дійсно є в циркуляції, — вона має велику кількість речовин, які звільнюються з формених елементів при зсіданні крові. Досить нагадати, що, як відомо, далеко трудніше одержати пасивну анафілаксію переливанням крові сенсибілізованої тварини, ніж введенням відносно невеликих кількостей сироватки. В самому поставленні дослідів з уведенням сироватки закладені, отже, елементи

порочної артефіціальності, які не дозволяють перенести результати експерименту на трактування процесів, які дійсно розвиваються в організмі при сенсибілізації. Трохи краще стоїть справа з переливанням крові. Проте і обстанова дослідів з переливанням крові або по суті з аналогічним їм судинним парабіозом у гострому експерименті також не може бути визнана задовільною, бо кількісна оцінка значення переливаної крові завжди лишається спірною, сама кров, що її переливають відразу у великих кількостях, може руйнуватись або звільнити з формених елементів речовини, міцно зв'язані з клітинами. Тому значні переваги могло б мати дослідження цього питання в умовах хронічного парабіозу, при якому має місце тривалий перманентний обмін кров'ю та іншими натуральними соками між сенсибілізованою і нормальною тваринами.

Друге міркування, що було приводом для нашої роботи — це те, що немає досить переконливого матеріалу про можливість перенесення інфекційної алергії гуморальним шляхом. Як місцеву інфекційну алергічну реакцію ми вибрали туберкулінову пробу. Я не маю досить часу полемізувати з висловленими міркуваннями, що туберкульоз не є алергічним захворюванням. Справа не в тому. Ця реакція на туберкулін дуже різко виявлена і добре вже вивчена, і тому вона є дуже вигідним об'єктом для дослідження. Спроби перенести гуморальним шляхом підвищену чутливість до туберкуліну давали в руках різних авторів суперечливі результати. Helmholz, вводячи нормальним морським свинкам сироватку туберкульозних і алергічних свинок, вже через 24 години одержував у них позитивну реакцію Pirquet. Оскільки взято було під сумнів саму можливість одержання у цього виду тварин реакції Pirquet, Joseph повторив ці досліди з реакцією Mantoux (0,02 *г* туберкуліну), але жодного разу не бачив позитивного результату. Так само негативні дані одержали Onaka, Eitner і Röpke та Busch. Позитивні результати пасивної передачі загальної реакції організму на туберкулін (смерть, підвищення температури), одержані Jamanouchi і Bauer-ом, дальшими дослідженнями не стверджені.

Для нас становила інтерес перевірка в умовах парабіотичного експерименту можливості гуморального перенесення сенсибілізації і з'ясування співвідношень між місцевими сироватковими і інфекційними алергічними реакціями.

Якщо залишити дані з літератури першого періоду парабіотичної методики, коли дуже широко схилялись до алергічного трактування найрізноманітніших явищ при парабіозі (Heyde), то можна відзначити лише два повідомлення, які пояснюють механізм алергічних реакцій з допомогою цього методу. Одна робота — вже згаданого Helmholz-а, у якій наведено лише дослід на одній парі морських свинок. Одна з них була попереду заражена туберкульозом і позитивно реагувала на туберкулін, а далі була сполучена целіостоматичним анастомозом (утворення спільної черевної порожнини) з нормальною. У цієї останньої з четвертого дня виявлялась підвищена чутливість до туберкуліну, яка дедалі більше підсилювалась. Робота Helmholz-а надалі ніким не була стверджена. Як ми зазначали, позитивні результати інших його дослідів з перенесенням чутливості до туберкуліну введенням сироватки натрапили на серйозні методичні заперечення інших авторів і у фактичній своїй частині були спростовані. Крім того, як встановили всі автори, що працювали з парабіозом, морські свинки є тваринами, зовсім непридатними для парабіозу. Отже ця робота, виконана на одній парі тварин, методичною своєю цінністю сумнівна і непереконлива.

Друга робота, яку провели три роки тому Kraz і vom Hofe і яка стосується перенесення в умовах парабіозу підвищеної чутливості до місцевого введення сироватки, дала негативний результат. На цій основі

автори прийшли до висновку, що місцеві алергічні реакції не можуть бути пояснені тільки впливом комплексу антиген—антитіло і що, очевидно, в основі механізму цих реакцій повинні лежати явища так званої „гістогенної алергії". Робота Kranz-а і vom Hofe не дає, проте, переконливих даних, бо об'єктом випробування вони вибрали рогівку — тканину, особливості якої ставлять під сумнів надійність одержаних результатів. Вже виходячи з цього, здавалося нам, досліди ці повинні бути перевірені на чіткішому прикладі класичної місцевої сироваткової реакції — на феномені Артюса.

Треба сказати, що ми давно вже збирались опрацювати це питання в умовах парабіозу. Ми розробили методику парабіозу на щурах, яка дає чудовий перебіг парабіозу до півтора-двох років. Тим самим є змога поставити тривалі експерименти, ефективність яких для розв'язання різноманітних питань патології доведена в ряді робіт, що вийшли раніше з нашої лабораторії, таксамо, як і численною на цей час літературою з парабіозу. Але щодо алергічних реакцій усі наші спроби (таксамо як і величезної більшості авторів, які працювали над цим питанням) добитись хоч трохи надійних їх еквівалентів у щурів виявились безуспішними. Цей вид тварин, очевидно, зовсім непридатний для таких дослідів. Тому ми змушені були перейти до роботи на кроликах. Тут ми натрапили на великі методичні труднощі, і той невеликий кількісно матеріал, який ми подаємо сьогодні, є наслідком дворічної роботи моєї і М. В. Іконен і результатом принаймні 120 операцій парабіотичного анастомозу. Справа в тому, що у кроликів надзвичайно велика безпосередня післяопераційна смертність і для того, щоб бути певними в нашій методиці, ми спочатку, до поставлення основних дослідів, добивались якнайбільшої тривалості життя наших парабіонтів. В окремих випадках, що ми особливо підкреслюємо, бо загалом смертність досить висока (близько 50%), ми одержали тривалість життя (або парабіозу) понад 30 днів, а в одному випадку—до 70 днів. Ці результати показують, що ми досягли кращого виживання кроликів-парабіонтів, ніж Kraz і vom Hofe (21—28 днів). Таксамо як у дослідах на щурах, ми й у кроликів відмовились від целіостоматичного анастомозування і користувались шкірно-м'язовим анастомозом.

Переконавшись, що наша методика досить надійна, ми перейшли до поставлення першої групи дослідів, до пасивного перенесення феномену Артюса від сенсибілізованої тварини на сполучену з нею нормальну. Тут, очевидно, ми знову натрапили на надзвичайні труднощі.

Поперше, парабіозовані кролики виключно чутливі до всякого впливу: у них легко виникають інфекції, пневмонії, іноді перитоніти; навіть інєкувати фарби доводиться в значно менших дозах, ніж непарабіозованим.

Усі підготовлені попередніми підшкірними інєкціями кінської або баранячої сироватки за класичним методом Артюса кролики гинули у перші ж дні після операції парабіотичного анастомозу. Причиною цього, як з'ясувалось, були широкі підшкірні некрози, що розвиваються не тільки після 4—6-ї інєкції сироватки, як це звичайно вважають, а вже після другої. Вони мають величезний протяг, поширюючись по всій латеральній поверхні мускулатури і підшкірної клітковини тварини, але не мають жодного зовнішнього виразу: шкіра і шерсть над ними зовсім нормальна на вигляд і напомацки; лише після розрізу в момент операції можна відзначити помітне потовщення шкіри. Навіть місце першої інєкції до закінчення сенсибілізації на значному протязі некротизоване. В спеціальному дослідженні, поставленому з цього приводу, нам вдалося показати, що ця некротизація, для якої звичайно вживають без застережень термін „гіперергічне, запалення", виникає у місцях перших інєкцій в наслідок

активізації старих (перших) вогнищ наступними іньекціями сироватки. В усякому разі місце анастомозу на момент операції ніколи не було зовсім вільним від цих некротичних змін. Утворення анастомозу в ділянках, настільки змінених, очевидно, і обумовлювало в усіх випадках згубний кінець досліду для тварин.

Довелось перейти на внутрішньовенну сенсибілізацію, яка, хоч і давала дуже високу смертність після зшивання підготовлених кроликів з нормальними, але дозволила все таки провести групу дослідів, які дали чіткі однотипні результати.

Кролики одержували внутрішньовенно 4—6 разів через кожні 5—6 днів по 3,0—4,0 *см*³ баранячої сироватки; через 5—6 днів після останньої іньекції вони зшивалися з нормальними кроликами приблизно однакової ваги. Ще через 5—16 днів під шкіру латеральної поверхні черевної стінки на боці, протилежному анастомозованому, обом кроликам або тільки нормальному, вводили розв'язуючу дозу сироватки — 5,0 *см*³. У двох пар безпосередньо перед розв'язуючим введенням антигену брали кров і визначали титр преципітину до специфічного антигену.

Результати дослідів зведено в таблицю.

Феномен Артюса у парабіозованих кроликів

№ п/п парабіонта	№ кролика	Строк парабіозу (днів)	Преципітація [1])	Феномен Артюса
1	310 сенсиб.	5		На секції +; через 24 год. —
	447 норм.			
2	647 сенсиб.	5	1: 10 000 ++	+++
	704 норм.		1: 1 000 ++	+++
3	646 сенсиб.	6	1: 10 000 +++ [2])	+++
	686 норм.		1: 100 000 +++	+++
4	119 сенсиб.	9		+
	108 норм.			
5	58 сенсиб.	16		++
	22 норм.			

Отже в усіх парабіонтів, крім одного (№1), коли тварини гинули раніше, ніж через 24 години після розв'язуючої іньекції, введення антигену спричиняло феномен Артюса у нормального несенсибілізованого кролика, парабіотично сполученого з сенсибілізованим. Цим доводиться можливість гуморального перенесення сенсибілізації до сироваткового антигену через циркуляцію від однієї тварини другій. Специфічність феномену ми встановили відсутністю всякої реакції при введенні гетерогенного анти-

[1]) + червоність; ++ інфільтрат; +++ інфільтрат і некроз.

[2]) Парадоксально вищий титр преципітинів у несенсибілізованого партнера може бути пояснений циркуляцією при парабіозі великої кількості неспецифічних адсорбуючих речовин, які випадково в цьому досліді були у вищій концентрації саме у сенсибілізованого кролика.

гену (наприклад, кінської сироватки) при аналогічній постановці досліду. Введення сироватки нормальним парабіотичним парам, тобто таким, де обох партнерів не піддавали попередній сенсибілізації, давало завжди негативний результат. Отже одержана нами місцева реакція не обумовлена неспецифічними наслідками самого стану парабіозу. Успіх нашої спроби одержати пасивну сенсибілізацію організму з допомогою хронічного парабіозу має і принципове методичне значення: він показує безпідставність висловлених деякими авторами (наприклад, Riehm-ом) припущень про неспецифічну десенсибілізацію організму самим станом парабіозу; тим самим доводиться можливість дослідження за цим методом величезного кола питань алергії.

Щодо механізму місцевої сироваткової алергічної реакції, то виявлення у кров'яній сироватці обох парабіонтів преципітинів примушує нас в зв'язку з позитивними результатами наших дослідів схилитись до визнання впливу комплексу антиген — антитіло і відкинути в генезисі феномену Артюса теорію первинно гістогенної алергії. Можливість гуморального перенесення підвищеної чутливості у найближчі після операції часи, коли не можуть ще утворитись нервові анатомози, говорить проти будьякої участі нервової системи в поширенні по організму сенсибілізації до сироваткового антигену.

Дальша група дослідів, що стосується гуморального перенесення інфекційної алергії, поставлена була за аналогічним планом. Кроликів, заражених попереду туберкульозом, зшивали з нормальними після того, як у них з'являлась позитивна реакція Mantoux; далі через певний час після парабіотичного анастомозування (5—14 днів) в обох партнерів або тільки в нормального робили туберкулінову пробу.

Оскільки в лабораторії проф. В. Н. Бермана в нашому ж інституті був уже величезний матеріал про час з'явлення туберкулінової реакції після зараження, ми скористались ним і обрали для зараження метод утворення масивного підшкірного вогнища. Для цього під шкіру пахвинної ділянки або бічної поверхні черевної стінки іньекували 10 *мг* туберкульозної культури typus humanus. Звичайно на 18—19-й день після зараження з'являлась вже яскрава реакція, а в окремих випадках з'явлення реакції ми спостерігали і значно раніше (на 10—11-й день). Пробу роблено з розведеннями 1:10 і 1:100 Tuberculin-alt-Koch; для контролю одночасно вводили внутрішньошкірно 0,1 *см*³ гліцеринового бульйону.

Спостереження за реакцією Mantoux у парабіонтів показало, що у всіх нормальних кроликів, зшитих з зараженими, Mantoux-позитивними, вона була негативна. З другого боку, заражені кролики зберігали звичайно свою позитивну реакцію і в парабіозі. Ми бачили зникнення цієї реакції лише в тих випадках, коли туберкульозні тварини парабіозувались з нормальними в пізніший час після зараження (на 50—65-й день); в цей період інфекції, як показали наші контрольні спостереження на не парабіозованих тваринах, позитивна реакція змінюється звичайно негативною (при обраному методі зараження). Зараження в парабіозі провадилося пізніше, бо позитивна шкірна реакція на туберкулін може зовсім не відповідати в часі максимальній концентрації в циркуляції тих гіпотетичних речовин які обумовлюють місцеву алергію тканин туберкуліну. Можна було б також гадати, що надмір цих гуморальних тіл, якщо він відповідає в часі тканинній алергії у зараженої тварини, може перешкоджати розвиткові її у нормальної тварини. Проте і в такій постановці досліду нормальні кролики давали завжди тільки негативну реакцію. У зведеній таблиці дослідів не подано випадків зшивання Mantoux-негативних заражених кроликів з нормальними, бо всі досліди дали цілком однотипні, як зазначено вище, негативні результати.

Туберкульозна алергія у парабіозованих кроликів

№ п'п парабіонта	№ кролика	До операції		Реакція Mantoux після операції		Примітка
		День зараження	Ступінь реакції Mantoux	Час (дні)	Ступінь	
1	74 зараж.	43	++			
	911 норм.			5	—	
2	310 зараж.	14	++			Через 29 днів № 240 убито: гістологічно — казеоз у легені
	240 норм.			5	—	
3	656 зараж.	12	+++	6	+	
	659 норм.			6	—	
4	654 зараж.	12	++	6	+	
	658 норм.			6	—	
5	651 зараж.	42	+	6	+	
	634 норм.			6	—	
6	637 зараж.	46	+	6	+	
	703 норм.			6	—	
7	75 зараж.	42	++			
	129 норм.			7	—	
8	301 зараж.	10		10	++	Через 22 дні № 329 убито гістологічно — казеоз у легені
	329 норм.			10	—	
9	437 зараж.	64	++	14	—	Через 24 дні нормального кролика вбито: в селезінці вогнища tbc; посів з вогнища: ВК +
	без № норм.			14	—	
10	650 зараж.	11	++	5	+	
				8	+++	
				13	+++	
	661 норм.			5	—	
				8	—	
				13	—	
11	142 зараж.	59	++	7	—	Через 27 днів кролик № 128 загинув: вогнище в легені, гістологічно — казеоз
	128 норм.			13	—	
				7	—	
				13	—	

Таким чином, і в цій групі дослідів з'ясувалось, що і при інфекційній алергії підвищена чутливість не знімається самим станом парабіозу. З другого боку, виявилось, що протилежно до сироваткової алергії (феномену Артюса) при інфекційній алергії не вдається перенести гуморально в парабіозі сенсибілізацію від однієї тварини на іншу. Ми вважаємо, що цей факт має дуже велике значення, бо в обстанові аналогічних дослідів він підкреслює кардинальну різницю між алергією сироватковою і інфекційною. З цього погляду очевидно, що для трактування імунобіологічного стану інфекційної алергії не можуть бути використані дані дослідів з сироватковою алергією.

В наше завдання не входить покищо пояснення другого питання, — який же механізм лежить в основі підвищеної чутливості при інфекційному процесі. На сьогодні ми, очевидно, не можемо переконливо відпо-

вісти на це питання. Як ми зазначали вище, сама постановка досліду наводила нас на те, щоб на основі даних наших експериментів оцінити позитивно або негативно значення нервової системи в генезисі алергічної перестройки тканин. Проте негативний результат дослідів з гуморальним перенесенням інфекційної алергії зовсім не свідчить ще про нервову природу алергічних реакцій, про поширення в організмі підвищеної чутливості саме по нервовій системі. Проти цього говорить ряд даних, зокрема великий переконливий матеріал, поданий нам на цій конференції. Очевидно, для з'ясування патогенезу інфекційної алергії потрібний буде ряд спеціальних досліджень з особливою методикою, відмінною від застосовуваної для аналізу сироваткової алергії.

Ми не вважаємо запропонований вам сьогодні матеріал достатнім і зокрема передбачаємо найближчого часу дослідити інтересні для нас відношення в обстанові парабіозу при інших інфекціях, при яких поряд з дослідженням місцевих алергічних реакцій легко і точно можуть визначатись у крові антитіла.

О механизме местных аллергических реакций (по опытам на парабиозированных кроликах)

Проф. Л. Р. Перельман и *М. В. Иконен* (Ленинград)

1. Целый ряд вопросов патогенеза аллергических состояний может быть удачно разрешен опытами на хронически парабиозированных методом кожно-мышечного анастомоза кроликах.

2. Сам по себе парабиоз не обусловливает десенсибилизации ни к сывороточной (феномен Артюса), ни к инфекционной (реакция Mantoux) аллергии

3. В опытах с пассивным переносом сенсибилизации к сывороточному антигену кролики получали внутривенно 4—6 раз через каждые 5—6 дней по 3,0—4,0 *см*³ бараньей сыворотки; через 5—6 дней после последней инъекции производилось сшивание с нормальным кроликом примерно одинакового веса. Еще через 5—16 дней под кожу латеральной поверхности брюшной стенки на стороне, противоположной анастомозированной, обоим кроликам или только нормальному вводилась разрешающая доза сыворотки, 5,0 *см*³. Во всех случаях, кроме одного, когда животные погибли ранее, чем через 24 часа после разрешающей инъекции, введение антигена вызывало развитие феномена Артюса и у нормального, не сенсибилизированного, кролика, парабиотически соединенного с сенсибилизированным. Этим доказывается возможность гуморального перенесения сенсибилизации к сывороточному антигену через циркуляцию от одного животного другому. Специфичность феномена установлена отсутствием всякой реакции при введении гетерогенного антигена (напр., лошадиной сыворотки) при аналогичной постановке опыта. Введение сыворотки нормальным парабиотическим парам, т. е. таким, где оба партнера не подвергались предварительной сенсибилизации, давало всегда отрицательный результат. Таким образом, получаемая у второго „нормального" партнера реакция не обусловлена неспецифическими последствиями самого парабиоза.

4. Возможность гуморального переноса повышенной чувствительности в ближайшие за операцией сроки, когда еще не могут образоваться нервные анастомозы, говорит против какого-либо участия нервной системы в распространении по организму сенсибилизации к сывороточному антигену.

5. Для изучения вопроса о возможности гуморального переноса инфекционной аллергии были поставлены по аналогичному плану опыты на

предварительно зараженных туберкулезом кроликах, которые сшивались с нормальными после того, как у них появлялась положительная реакция Mantoux. Через 5—14 дней после операции парабиотического анастомоза обоим партнерам или только нормальному производилась туберкулиновая проба Mantoux с разведениями 1:10 и 1:100 Tuberkulin-alt-Koch; для контроля одновременно вводился внутрикожно глицериновый бульон (0,1 *см*³). Во всех опытах как для заражения, так и для туберкулиновой пробы пользовались typus humanus. Для заражения был избран метод создания массивного подкожного очага: под кожу паховой области или боковой поверхности брюшной стенки инъецировалось 10 *мг* туберкулезной культуры. Обычно к 18—19-му дню после заражения появлялась уже яркая реакция; в отдельных случаях она обнаруживалась значительно раньше (на 10—11-й день). При наблюдении за реакцией Mantoux у парабионтов оказалось, что ни в одном случае не удалось отметить появления положительной реакции у нормального кролика, сшитого с зараженным, Mantoux-позитивным. С другой стороны, зараженные кролики обычно сохраняли свою положительную реакцию и в парабиозе. Сшивание зараженных кроликов с отрицательной реакцией Mantoux (более поздние сроки заражения) с нормальными также не сопровождается появлением положительной реакции у последних.

6. Таким образом, в противоположность сывороточной аллергии (феномену Артюса) при инфекционной аллергии не удается перенести гуморально в обстановке парабиоза сенсибилизацию от одного животного другому. Это обстоятельство имеет очень большое значение, так как в обстановке аналогичных опытов она подчеркивает различие, которое существует между аллергией сывороточной и инфекционной. Очевидно, для трактовки иммунобиологического состояния инфекционной аллергии не могут быть использованы данные опытов с сывороточной аллергией.

7. Вопрос о механизме повышенной чувствительности при инфекционном процессе остается открытым.

Sur le mécanisme des réactions allergiques locales

Prof. L. Perelman et *M. Ikonen* (Léningrad)

1. Les expériences faites sur des lapins mis en état de parabiose chronique expliquent une série de questions de la pathogénie de l'allergie.

2. La parabiose à elle seule n'amène pas de désensibilisation de l'allergie d'origine séreuse (phénomène d'Arthus) ainsi que d'origine infectieuse (réaction de Mantoux).

3. Pour transférer d'un animal à l'autre la sensibilité envers un antigène sérique nous injectons au lapin par voie veineuse 3,0—4,0 cm³ du sérum de mouton, 4—6 fois à 5—6 jours d'intervalle; le 5e—6e jour après la dernière injection nous l'associons au moyen d'anastomose dermo-musculaire à un lapin normal d'un même poids. Au bout de 5—16 jours nous injectons à l'associé normal ou à tous les deux, sous la peau du côté abdominal opposé à l'anastomose, une dose déclenchante de sérum (5,0 cm³). Dans tous les essais (sauf un) où les animaux ont succombé en moins de 24 heures après l'injection déclenchante, l'injection d'antigène a provoqué le phénomène d'Arthus chez l'associé normal aussi. Il en résulte qu'on peut transférer une sensibilisation envers l'antigène par voie humorale dans une paire parabiotique. La spécificité du phénomène est démontrée par la réaction négative dans l'injection par antigène hétérogène, du sérum de cheval par exemple. Au cas si les deux

associés sont normaux (non sensibilisés préalablement) l'introduction du sérum montre toujours une réaction négative. La réaction chez l'associé normal ne dépend donc pas de l'état parabiotique non spécifique.

4. Le fait que la sensibilisation envers un antigène sérique peut être transférée par voie humorale pendant que les anastomoses des nerfs ne sont pas encore formées (les premiers temps après l'opération) plaide contre toute participation du système nerveux dans le phénomène considéré.

5. Pour mettre en lumière la possibilité de transférer une allergie d'origine infectieuse nous associons au lapin normal un lapin préalablement infecté par la tuberculose et qui montre déjà la réaction de Mantoux positive. Au bout de 5—14 jours on fait la réaction de Mantoux chez l'associé normal seulement ou chez les deux. Nous employons la vieille préparation de Koch diluée au 1 : 10 ou 1 : 100; pour le contrôle nous introduisons (sous la peau aussi) une quantité égale (0,1 cm^3) de bouillon glycériné. Quant à l'infection tuberculeuse ainsi que pour la tuberculinisation nous employons toujours la culture du bacille de type humain que nous injections en quantité de 10 mg. sous la peau de la région de l'aine ou de la paroi abdominale latérale. Au bout de 18—19 jours, quelquefois le 10e—11e jour il apparaît la réaction de Mantoux fortement positive. Pas une seule fois il n'y avait de réaction positive chez le lapin normal dont l'associé était infecté et montrait la réaction de Mantoux positive, tandis que ce dernier (l'animal infecté) présentait toujours une réaction positive. Le lapin normal ne montre pas aussi de réaction positive si elle n'est pas encore présente chez son associé.

6. Contrairement à ce que nous constatons dans l'allergie d'origine séreuse (phénomène d'Arthus), dans l'allergie d'origine infectieuse on ne peut transférer une sensibilisation par voie humorale à un associé parabiotique. Ce fait est d'une grande importance — il démontre la différence qui existe entre l'allergie d'origine séreuse et l'allergie d'origine infectieuse. Les données expérimentales concernant l'allergie sérique ne peuvent pas évidemment servir à l'étude de l'allergie infectieuse.

7. Le mécanisme de la sensibilisation dans un processus infectieux demeure encore non élucidé.

Макробіологічна проблема в патології і терапії

Проф. В. Т. Талалаєв (Москва)

До останнього часу в питаннях етіології і патогенезу захворювань мало ураховувалися реактивні властивості хворого організму і значення ендогенних факторів. Різноманітність клінічних форм хвороби при тому самому етіологічному факторі, наприклад, різноманітність форм черевного тифу, переважно залежить від факторів, закладених в хворому організмі; вони визначають клінічну картину даного захворювання. Ніколи етіологічний фактор сам по собі не диктує „картину хвороби"; остання є наслідок патогенезу, тобто сукупності факторів, опосереднених в організмі (Давидовський). Якщо згадати 1) амбулаторну форму черевного тифу, 2) звичайну середню форму того ж тифу, 3) тяжку з різкими мозковими і тканинними явищами і, нарешті, 4) черевнотифозне бактеріоносіння, то з мікробіологічного погляду тут є той самий етіологічний фактор, тобто інфекування, але клінічне оформлення хвороби варіює в широких межах— від бактеріоносіння при зовнішньо клінічно здоровому стані людини до тяжкого захворювання. Доречно тут відзначити, що клінічно приховані форми черевного тифу і навіть бактеріоносіння супроводяться настанням імунітету. Безперечно, дане інфекування організму переломлюється через індивідуальні властивості останнього і клінічна картина „інфекованого стану" відбиває в собі сукупність ендогенних факторів, закладених всередині організму. Отже саме інфекування черевнотифозною паличкою, хоч і розв'язує питання про причину захворювання або бактеріоносіння, проте не викриває справжніх взаємовідношень між інфекцією і носителем її, тобто організмом, які не можуть бути пізнані без вивчення властивостей останнього, тобто його патогенетичних механізмів. Наведені нами міркування і приклади цілком виправдують ту тенденцію у клініці, яка сформульована в давно відомих лозунгах: „назад до хворого", „лікуй хворого, а не хворобу". Сучасна патологія, як говорить проф. Давидовський, зовсім не випадково набула яскраво вираженого патогенетичного ухилу.

Вивчення клініцистами і патологами реактивних властивостей організму — цього не носителя, а учасника хворобливих процесів — приводить нас до потреби вивчати поряд з етіологічними факторами і патогенетичні, бо, як говорить проф. Давидовський, „практика лікаря й патолога, особливо в галузі інфекційних хвороб, повсякденно підкреслює цю величезну роль диференціювання та інтегрування опосереднення етіологічних факторів у власних закономірностях патогенезу", тобто в ендогенних факторах організму. Частковим виразом цієї тенденції у клініці та патології є тепер учення про алергію.

На підтвердження того, що реактивні властивості макроорганізму з його алергічними ухиленнями мають у деяких випадках вирішне значення у виникненні і розвитку хвороби, можна подати ще ряд клінічних спостережень. Так, Ніколь установив, що людський організм може зберігати вірус чуми собак і чуми свиней, до яких він несприйнятливий через закладені в нім ендогенні властивості. Названий автор установив, що при

багатьох так званих прихованих формах інфекційних захворювань, коли немає ніяких клінічних явищ, мікроб розмножується в організмі, накупчується у тканинах та органах як і при клінічно явному інфекційному захворюванні, що можна виявити відповідним прищепленням тварині (Зільберг). Така форма „інфекційного стану" залежить, понад усякий сумнів, від своєрідних, часом і алергічних, властивостей макроорганізму. З цього роблять висновок, що між інфекуванням організму і захворюванням знаку рівності ставити не можна. Добре відомо, що наш організм багатий на автомікрофлору (стафілокок, стрептокок, пневмокок, кишкова паличка, сапрофіти тощо) і що так звані microbes de sortie в певний момент зниження опірності або взагалі зниження реактивних властивостей організму набувають патогенних властивостей. Проф. Зільберг наводить дані Гроера і Коссовітца, що в новонародженого несприйнятливість до дифтерії зв'язана з ареактивністю клітин — з „наївністю" клітин новонародженого, нездатних тому вступити в реакцію.

Отже в захворюванні властивості макроорганізму можуть бути сприятливим фактором. Всі указані дані щораз більш підкреслюють значення макроорганізму з його ендогенними факторами. І тільки вивченням ендогенних закономірностей можна глибше висвітлити клініку захворювань людини і піднести на більшу висоту лікувальну справу. Щодо цього учення про алергію вже і тепер дало багато вказівок, по-новому висвітлило ряд захворювань і хворобливих процесів.

Не менший інтерес становить перегляд усього учення про *некробіотичні процеси* у світлі учення про алергію.

В наших уявленнях про безпосередню причину некрозу остання зв'язувалася в одних випадках з розладом гемодинаміки (циркуляторні, ангіоспастичні некрози) або з нейротичними порушеннями, теж, видимо, на грунті розладу кровообігу (спазми судин, стази). В деяких випадках причиною вважалися травматичні або механічні, хемічні (кислоти, ОР тощо) і, нарешті, токсичні фактори, які спричиняють так звані *прямі некрози*. Останні, як прийнято думати, виникають в результаті безпосереднього некротизуючого впливу вказаних агентів на тканину.

В зачепленому мною питанні нас цікавлять інфекційно-токсичні некрози. Прийнято думати, що мікробізм тканини і відповідна концентрація бактеріальних токсинів спричиняють безпосередньо некрози тканин, тобто, що тут ми маємо так звані прямі некрози. При ближчому вивченні патогенезу інфекційно-токсичних некрозів, наприклад, у Пеєрових бляшках, при черевному тифі можна бачити тифозний мікробізм бляшки, коли вона ще в стадії гіперплазії, а будьяких ознак некробіотичних змін немає. В той же час некроз бляшки на другому тижні хвороби досі пояснювався виключно безпосереднім діянням мікроба і його токсинів на тканину. Цієї суперечності ніби не спостерігали. Давно відомо, що в гумозних гранульомах спірохети при бактеріоскопічному дослідженні або не виявлялися, або з великим трудом знаходжувано окремі екземпляри. Думали, що виникнення у привідних судинах сифілітичних облітеруючих ендартеріїтів веде до анемії, а потім до некрозу гуми. Іньекція судин у ділянці гуми відкинула цей механізм некрозу, бо виявилося, що гума є багато васкуляризованою гранульомою. Отже патогенез розвитку некрозу лишається незрозумілим. Подібне можна спостерегти і в розвитку деяких форм казеозних некрозів при туберкульозі та при ряді інших тканинних захворювань, наприклад, при так званих фіброзних некрозах у випадках гострого ревматизму.

Учення про алергію дає змогу викрити відношення етіологічного фактора інфекції до розвитку некробіотичних процесів. Досить згадати, що некроз у феномені Артюса зараз не ставиться ні в яку залежність від

впорскування субстрату, наприклад нормальної кінської сироватки, бо остання не має облігатних некротизуючих властивостей, що можна бачити на контрольному кролику, у якого на місці іньекції виникає мізерна тканинна реакція, яка клінічно дорівнює нулеві. Некроз при феномені Артюса ми маємо через виникнення гіперергії, а сам некроз свідчить про крайню підвищену чутливість макроорганізму, про крайню готовість останнього реагувати на свій алерген, у даному разі—на нормальну кінську сироватку. Значення реактивності самого організму в проблемі некробіотичних явищ тепер підкреслюється щораз більше. Отже з учення про алергію випливає, що специфічність некробіотичних явищ при гіперергічному стані полягає не стільки в причині його, тобто у властивостях алергену, скільки в самих закономірностях гіперергічного реактивного механізму макроорганізму.

Стосовно до некробіотичних процесів у Пеєрових бляшках при черевному тифі указані дані можуть бути висвітлені так.

По шляху циркуляції тифозної інфекції (кров—жовчні шляхи — кишки і знову лімфо-кровоносна система), видимо, є тканинна сенсибілізація в ділянці Пеєрових бляшок — цього конгломерату фолікулів, які, за сучасними поглядами, становлять дуже реактивну систему (Reaktionsorgan). Початкові етапи тканинної черевнотифозної сенсибілізації в бляшках супроводяться проліферативними явищами з утворенням певних макрофагальних тифозних горбків і, не зважаючи на тифозний мікробізм тканини, на цьому етапі процесу некробіотичних змін немає. В дальшому сенсибілізація приводить до розвитку тканинної гіперергії, коли і стається закономірна зміна явищ, а саме — тканинна гіперергія в Пеєрових бляшках, що виникла під впливом тифозної сенсибілізації, стає причиною нових явищ, тобто некрозу, як розв'язуючого феномену тканинної гіперергії (див. вище).

Отже тут є закономірна послідовність у розвитку черевнотифозного процесу, яка починається в перших стадіях сенсибілізації вираженою гістоцитарною реакцією (алергічна реакція) і на висоті тканинної гіперергії кінчається некрозом. Указаний аналіз патогенезу некробіотичного процесу при черевному тифі дає цілком наукову підставу розглядати цей некробіотичний процес не в світлі діяння мікробіологічних факторів (токсини тощо), а вважати виразом гіперергічної форми реакції макроорганізму. Тут треба повторити, що проблема некрозу при черевному тифі— не стільки проблема інфекції, скільки проблема реакції.

Таке висвітлення некробіотичного процесу цілком можна застосувати не тільки до гумозних утворів, але й до інших інфекційних захворювань, якщо при них є той же патогенетичний гіперергічний механізм.

До останнього часу борються дві течії в поясненні *етіології гострого ревматизму*. Одні автори заперечують наявність специфічного збудника і зачислюють гострий ревматизм до так званих алергічних захворювань. Інші дослідники вважають, що вся своєрідність клініки і патоморфології гострого ревматизму залежить тільки від специфічного збудника, якого треба шукати.

Усі спроби розв'язати питання про суть ревматичного захворювання відшуканням специфічного збудника показують, що серед інфекціоністів і клініцистів не зникла ще стара тенденція, яка має в собі основну методологічну помилку, а саме — тільки етіологічний фактор визначає і розв'язує питання і патогенез захворювань.

Перегляд усіх найголовніших симптомів гострого ревматизму може переконати нас в алергічній природі цього захворювання. Верукозний ендокардит з усією очевидністю показує наявність гіперергічного механізму в ревматика.

Тканинний ревматичний процес з його фібриноідним некрозом і великоклітинною гранульомою відтворений почасти експериментальною алергізацією тварини (Клінге). Поліартритичний симптом, хоч далеко і необов'язковий для гострого ревматизму, за свою тотожність з поліартритом сироваткової хвороби давно і цілком справедливо вважається анафілактичним симптомом. Біллінг в експерименті одержав поліартритичний симптом при повторних інтравенозних уведеннях різних культур у сенсибілізованих коней, у несенсибілізованих же коней при введенні тих же культур цей симптом не виникав.

Якщо простежити на великому матеріалі найближчий анамнез вперше захворілих на гострий ревматизм, то найчастіше відзначається ангіна або грип, рідше — ентероколіт; у дітей є вказівки на шкарлатину. Указані дані треба розцінювати так: в період зазначених захворювань стається сенсибілізація організму, і це веде до виникнення відомого нам з попереднього викладу гіперергічного патогенетичного механізму. Дальше надходження навіть мінімальних кількостей алергену реалізує закладений в організмі гіперергічний стан, — дає приступ гострого ревматизму, як говорять, „другу хворобу".

Чи природа цього алергену бактеріальна (найімовірніше, він належить до автофлори), чи білкова, тобто він всмоктується з якогонебудь фокуса (при ангіні — з мигдаликів, при грипі — з дихальних шляхів тощо), чи ця алергізація стається через всмоктування з слизових оболонок, — все це мало вивчено. Дуже можливо, що надходження навіть мінімальних кількостей алергену в гіперергізовані тканини організму веде до певних ревматичних тканинних змін.

Значення реактивності самого ревматика в усій проблемі гострого ревматизму повинне стати вирішним фактором. Отже все розуміння ревматичного захворювання грунтується не на наявності ревматичної інфекції, а на ревматичній реакції — цьому вирішному патогенетичному факторі даного захворювання. Доречним буде тут відзначити, що сенсибілізація організму майбутнього ревматика до якогонебудь алергену „не створює в ньому хвороби в клініко-анатомічному її розумінні, а створює тільки найважливішу передумову до неї в нових клітинних і гуморальних зв'язках, в нових реактивних здатностях на основі старих фізіологічних" (Давидовський).

Наприкінці доповіді дозвольте спинитися на *десенсибілізуючій терапії*. Застосування останньої при алергічних захворюваннях логічно випливає з сучасного розуміння патогенезу цих форм, тим більше, що всяке лікування в основному спрямоване не на етіологічні, а на патогенетичні фактори.

Поскільки в патогенезі алергічних захворювань макробіологічний фактор має переважне і провідне значення, то цілком зрозуміла спроба клініки розв'язати питання терапії впливом на алергічні ухилення реактивних властивостей організму.

Вивчення ряду алергічних захворювань (бронхіальна астма, сінна гарячка, сироваткова хвороба) переконує нас у тому, що основним моментом у патогенезі цих захворювань є гіперергічний стан, який виникає в результаті сенсибілізації організму (анамнез) тими або іншими алергенами. Після кропітких і складних шукань клініцистам удалося розв'язати питання про специфічну десенсибілізаційну терапію при бронхіальній астмі (дробована іньекція за Безредка екстрактів специфічного для даного випадку алергену — епідерміс коня, шкірки ряду тварин тощо). При сироватковому профілактичному лікуванні дробована іньекція за Безредка дає змогу десенсибілізувати організм і тим самим запобігти приступові сироваткової хвороби. Отже десенсибілізуюча терапія в ряді алергічних захворювань набула в клініці міцного грунту, і це стало можливим тільки

в результаті того, що в кожному окремому випадку захворювання алерген є відомою величиною.

Інша справа, коли ми перед собою маємо хворого з гострим ревматизмом, де, не зважаючи на тривале і ретельне вивчення, встановити природу його алергену і досі не вдається. Тут алерген—величина невідома і застосування специфічної десенсибілізуючої терапії наражається на непереборні перешкоди.

Тепер експериментально вивчені різні інші методи десенсибілізації. Проведені нами експериментальні дослідження установили, що харчовий режим з обмеженням вуглеводів є могутнім десенсибілізуючим фактором, який дає змогу провадити так звану неспецифічну десенсибілізацію при гіперергічних станах. Ці наші експериментальні шукання і клінічні шукання проф. Певзнера і прив.-доц. Левіна дають змогу науково угрунтувати десенсибілізуючу неспецифічну дієтотерапію в ревматиків.

Вся проблема десенсибілізуючої терапії у клініці має блискучу перспективу, бо багато медикаментозних речовин, можливо, мають лікувальне значення саме через свої десенсибілізуючі властивості, які нам до цього часу були мало відомі. Тільки розвиток сучасного учення про алергію дає змогу поставити цю клінічну проблему на вивчення.

Дозволю собі відзначити, що сучасна патологія з розвитком учення про алергію дістала новий стимул до дальшого поглиблення медичних знань.

Висновки

1. У виникненні інфекційних захворювань головним фактором є не стільки етіологічний, тобто інфекування, скільки ендогенні фактори макроорганізму.

2. Боротьба з інфекційними захворюваннями в значній мірі є і макробіологічною проблемою.

3. Вивчення механізму некробіотичних процесів ряду інфекційних захворювань у світлі учення про алергію викрило відношення етіологічного фактора (інфекції) до розвитку некробіотичних процесів і показало значення макробіологічного фактора (гіперергічна реакція) в патогенезі некрозу.

4. Все розуміння ревматичного захворювання грунтується не на ревматичній інфекції, а на ревматичній реакції — на цьому вирішному патогенетичному факторі даного захворювання.

5. Значення реактивної готовості хворого ревматика в усій проблемі гострого ревматизму повинне стати головним.

6. Десенсибілізуюча терапія при алергічних захворюваннях заслужує визнання і вивчення у клініці.

Макробиологическая проблема в патологии и терапии

Проф. В. Т. Талалаев (Москва)

До последнего времени мало внимания обращали на реактивные свойства больного организма. А ведь разнообразие клинических форм болезни при том же этиологическом факторе обусловливается преимущественно эндогенными факторами. Болезнь в первую очередь есть производственное патогенеза, т. е. всей совокупности факторов, опосредствованных внутри организма (Давыдовский). Разнообразные формы брюшного тифа (амбулаторная, обычная средняя, тяжелая с резкими мозговыми и тканевыми явлениями) и брюшнотифозное бактерионосительство с микробиологи-

ческой точки зрения имеют тот же этиологический фактор, т. е. инфекцирование, но клиническое оформление болезни варьирует в широких размерах — от бактерионосительства до тяжелого страдания.

Приведенные нами соображения и примеры вполне оправдывают ту тенденцию, которая сформулирована в давно известных лозунгах: „назад к больному", „лечи больного, а не болезнь".

Что реактивные свойства макроорганизма с его аллергическими уклонениями имеют в некоторых случаях решающее значение в заболевании и развитии болезни, подтверждается еще рядом клинических наблюдений. Николь установил, что человек может хранить вирус чумы собак и чумы свиней, не заболевая в силу заложенных в нем эндогенных свойств. Николь же установил, что при многих скрытых формах инфекционных заболеваний микроб размножается в организме, накопляется в тех же тканях и органах, как и при клинически явном инфекционном заболевании. Из этого делают вывод, что между инфекцированием организма и заболеванием знака равенства ставить нельзя.

Указанные данные все больше и больше выдвигают проблему макроорганизма с его эндогенными факторами. В этом отношении учение об аллергии уже имеет много данных; оно по-новому осветило ряд заболеваний и болезненных процессов.

Не меньший интерес представляет просмотр всего учения о *некробиотических процессах* в свете того же учения.

Непосредственной причиной некроза в одних случаях считали расстройство гемодинамики (циркуляторные, ангиоспастические некрозы) или нейротические нарушения в тканях, видимо, на почве расстройства кровообращения (спазмы сосудов, стазы), в других случаях — травматические, механические, химические и токсические факторы, дающие т. наз. прямые некрозы.

Инфекционно-токсические некрозы считались тоже прямыми. Изучение патогенетической стороны инфекционно-токсических некрозов, например при брюшном тифе в Пейеровых бляшках, показало тифозный микробизм бляшки еще в стадии гиперплазии, т. е. без каких-либо признаков некробиоза. Кроме того в гуммозных гранулемах спирохеты или не обнаруживались, или с большим трудом отыскивались единичные экземпляры. Предполагалось, что возникающие в приводящих сосудах сифилитические облитерирующие эндартериитыведут к анемии, затем—к некрозу гуммы. На деле же оказалось, что гумма — богато васкуляризированная гранулема. Подобное можно подметить и в развитии некоторых форм творожистых некрозов при туберкулезе и ряде других тканевых страданий (фибриноидные некрозы при остром ревматизме).

Учение об аллергии дает возможность вскрыть отношения этиологического фактора инфекции к развитию некробиотических процессов. Достаточно вспомнить, что при феномене Артюса на месте инфекции возникает ничтожная тканевая реакция, клинически равняющаяся нулю. Некроз при этом феномене не возникает в силу гиперергии макроорганизма и свидетельствует о предельной повышенной чувствительности последнего к своему аллергену, в данном случае к нормальной лошадиной сыворотке. Из учения об аллергии явствует, что специфичность некробиотических явлений при гиперергическом состоянии определяется не столько свойствами аллергена, сколько закономерностями гиперергического реактивного механизма макроорганизма.

Применительно к некробиотическим процессам в Пейеровых бляшках при брюшном тифе указанные данные могут быть освещены так.

По пути циркуляции тифозной инфекции (кровь — желчные пути — кишечник и опять лимфо-кровеносная система), видимо, имеет место ткане-

вая сенсибилизация в области Пейеровых бляшек (аллергическая реакция). В последних возникают пролиферативные явления с образованием макрофагальных тифозных бугорков. В дальнейшем сенсибилизация приводит к последовательному развитию тканевой гиперергии, на высоте которой и происходит некроз. Указанный анализ патогенеза некробиотического процесса при брюшном тифе дает вполне объективное научное основание считать, что проблема некроза при брюшном тифе не столько проблема инфекции, сколько проблема реакции.

Такое освещение некробиотического процесса полностью приложимо не только к гуммозным образованиям, но и к другим инфекционным заболеваниям, если при них имеется тот же патогенетический гиперергический механизм.

В последнее время имеется два объяснения этиологии острого ревматизма: 1) острый ревматизм — аллергическое заболевание; 2) все своеобразие клиники и патоморфологии острого ревматизма определяется специфическим возбудителем, которого надо искать. Весь просмотр главнейших симптомов острого ревматизма нас может убедить только в аллергической природе этого заболевания.

Если проследить на большом материале ближайший анамнез впервые заболевших острых ревматиков, то чаще всего отмечается ангина или грипп, реже — энтероколит, у детей — скарлатина. В период указанных заболеваний происходит сенсибилизация организма, а это ведет к возникновению гиперергии. Поступление в дальнейшем даже минимальных количеств аллергена вызывает приступ острого ревматизма.

Таким образом, все понимание ревматического заболевания основывается не на наличии ревматической инфекции, а на ревматической реакции — этом решающем патогенетическом факторе данного страдания. Надо отметить, что сенсибилизация организма будущего ревматика к какому-либо аллергену „не создает в нем болезни в клинико-анатомическом ее понимании, а создает лишь важнейшую предпосылку к таковой в лице новых клеточных и гумморальных связей, новых реактивных способностей на основе старых физиологических“ (Давыдовский).

В заключение остановимся на десенсибилизирующей терапии. Применение последней является при аллергических заболеваниях попыткой клиники воздействовать на аллергические уклонения реактивных свойств макроорганизма.

После кропотливых и сложных по методике изысканий клиницистам удалось разрешить вопрос о специфической десенсибилизирующей терапии при бронхиальной астме путем дробной инъекции по Безредка экстрактов специфического для данного случая аллергена. Здесь аллерген является известной величиной.

Установить природу аллергена при ревматизме до сих пор еще не удалось.

Проведенные нами экспериментальные исследования показали, что пищевой режим с ограничением углеводов является могучим десенсибилизирующим фактором, дающим возможность проводить так называемую неспецифическую десенсибилизацию при гиперергических состояниях. Эти наши экспериментальные данные и изыскания проф. М. И. Певзнера и прив.-доц. Г. Л. Левина дают возможность научно обосновать десенсибилизирующую неспецифическую терапию вообще и в частности десенсибилизирующую диэтотерапию у ревматиков.

Вся проблема десенсибилизирующей терапии в клинике имеет блестящую перспективу, так как многие лекарственные вещества, возможно, имеют лечебное значение именно в силу своих десенсибилизирующих свойств. Только развертывание современного учения об аллергии дает возмож-

ность поставить и эту клиническую проблему на дальнейшее изучение.

В заключение отмечу, что современная патология с развитием учения об аллергии получила новый стимул к дальнейшему углублению наших медицинских знаний.

Выводы

1. В возникновении инфекционных заболеваний главным фактором является не столько этиологический момент, т. е. инфекцирование, сколько эндогенные факторы макроорганизма.

2. Борьба с инфекционными заболеваниями в значительной степени является макробиологической проблемой.

3. Изучение механизма некробиоза при ряде инфекционных заболеваний в свете учения об аллергии дало возможность вскрыть отношение этиологического фактора — инфекции — к развитию некробиоза и выявить значение макробиологического фактора (гиперергическая реакция) в патогенезе некроза.

4. Все понимание ревматического заболевания основывается не на наличии ревматической инфекции, а на ревматической реакции — этом решающем патогенетическом факторе данного страдания.

5. Значение реактивной готовности больного ревматика во всей проблеме острого ревматизма должно быть решающим фактором.

6. Десенсибилизирующая терапия при аллергических заболеваниях заслуживает признания и изучения в клинике.

The Macrobiological Problem in Pathology and in Therapy

by Prof. V. Talalayev (Moscow)

Little attention has been paid until recently to the reaction properties of the diseased organism. At the same time the variety of clinical forms of disease with the same etiological factor is due mainly to endogenic factors. A disease is, in the first place, the product of the pathogenesis, i. e. the sum total of the factors, which adapted themselves in the organism (Davydovsky). The various forms of typhoid fever (dispensary, ordinary medium, severe with acute brain and tissue manifestations) and the typhoid-fever bacterio-carriage have from the microbiological point of view the same etiological factor, i. e. infection; the clinical forms of the disease, however, vary within a wide range—from bacterio-carriage to severe suffering.

The considerations and examples cited by the author completely justify the tendency which is formulated in the well known mottos: „back to the patient", „cure the patient and not the disease".

The fact that the reactive properties of the microorganism with its allergic deviations are in some cases of decisive significance in the initiation and the development of the disease, is also confirmed by a number of clinical observations. Nicol established that a human being may harbor the virus of canine plague or of swine plague and not get sick with the disease due to endogenic properties with which his organism is endowed. Nicol also established that in many latent forms of infectious diseases the microbe multiplies in the organism and accumulates in the same tissues and organs as in the clinically clear cases of the infectious disease. This leads to the conclusion that the infection of the organism does not presuppose its becoming diseased.

The given data emphasize more and more the problem of the macroorganism with its endogenic factors. The science of allergy has in this respect many data and has thrown a new light on a number of diseases and morbid processes.

Of no lesser interest is the revision of all our ideas about *necrobiotic processes* in the light of the same science.

As the direct cause of necrosis was considered in some cases a hemodynamic disturbance (circulatory, angiospastic necroses) or a neurotic disturbance in the tissues, due evidently to a disturbance in the blood circulation (spasmodic contraction of the vessels, stasis); in other cases — traumatic, mechanical, chemical and toxical factors, which give the so-called *direct necroses.*

Infectio-toxical necrosis was also considered as a direct one. A pathogenetic study of infectio-toxical necrosis in Peyer's patches, as for instance in typhoid fever, showed the presence of microbes in the patches in a stage of hyperplasia, i. e., without any signs of necrobiosis whatsoever. In addition no spirochetae were found at all in gummatous granulomas, or only individual specimens were detected with great difficulty. It was assumed that the syphilitic obliterating endoarteritis which appears in the afferent vessels leads to anemia and later to necrosis of the gumma. It was found, however, that the gumma itself is a highly vascular granuloma. A similar state may be noted also in the development of some forms of caseous necrosis in tuberculosis and a number of other tissue involvements (fibrinoid necrosis in acute rheumatism).

The theory of allergy enables us to discover the relationship between the etiological factors of infection and the development of the necrobiotic processes. It suffices to recall, that in the Arthus phenomenon a negligible tissue reaction takes place at the site of infection, which clinically equals zero. The necrosis appears in this phenomenon on account of the hyperergy of the macroorganism and attests the maximally increased sensitivity of the latter to its allergen, in this case to normal horse-serum. The theory of allergy shows that the specificity of the necrobiotic phenomena in hyperergic states is determined not so much by the properties of the allergen as by the regularities of the hyperergic reactive mechanism of the macroorganism.

With respect to the necrobiotic processes in Peyer's patches in typhoid fever the given data may be looked upon as follows:

Along the circulation of the typhoid infection (blood — gall-paths — intestines, and back to the lymph and blood-circulatory system) tissue sensitization is evidently taking place in the region of Peyer's patches (allergic reaction). Proliferation phenomena appear in the latter with the formation of macrophagic typhoid tubercles. Further on, sensitization leads to the gradual development of tissue hyperergy, at the height of which necrosis takes place. The given analysis of the pathogenesis of the necrobiotic process in typhoid fever gives an entirely objective scientific basis to the view that the problem of necrosis in typhoid fever is not so much a problem of infection, as a problem of reaction.

Such an explanation of the necrobiotic process is applicable not only to the gummatous formations but also to other infectious diseases if these diseases are accompanied by the same pathogenic hyperergic mechanism.

At present there are two explanations of the *etiology of acute rheumatism*: 1. acute rheumatism — an allergic disease; 2. all the various aspects of the clinic and pathomorphology of acute rheumatism are determined by a specific causal organism which is yet to be discovered. The review of the chief symptoms of acute rheumatism may convince us only of the allergic nature of this disease.

If the recent anamnesis of patients who become sick for the first time with acute rheumatism is followed up on a great number of cases, most often there will be noted angina or grippe, more rarely enterocolitis, and —in children— scarlet fever. During the period of the given diseases, the sensitization of the organism is taking place and this leads to the appearance of hyperergy. The entering at a later time of the minutest quantity of allergen causes an attack of acute rheumatism.

Thus, the whole concept of the rheumatic affection is based not on the presence of rheumatic infection, but on the rheumatic reaction — this decisive pathogenetic factor of the given ailment. It must be noted that the sensitization of the organism of the future rheumatic patient to some kind of allergen „does not create in it a disease in the clinico-anatomical sense of the word, but creates only the most important preliminary condition for the appearance of the disease, in the form of new cellular and humoral connections, new reactive capacities on the basis of the old physiological ones" (Davydovsky).

In conclusion we will dwell on *desensitizing therapy.* The application of the latter represents in allergic affections an attempt by the clinicist to exert some influence upon the allergic deviations of the reactive properties of the macroorganism.

After detailed investigations by complicated methods the clinicists succeeded in solving the problem of specific desensitizing therapy in bronchial asthma by fractional injection of extracts of the allergen specific for the given case by the Bezredka method. In this case, the allergen is of a known magnitude.

The nature of the allergen in rheumatism has not yet been established.

The experimental investigations which were carried out by the author showed that a dietary regime in which the carbohydrate intake is limited, represents a powerful desensitizing factor, which helps to produce the so-called non-specific desensitization in hyperergic states. These experimental data of ours and also the investigations of M. Pevsner and G. Levina form the scientific basis for the desensitizing non-specific therapy, in general, and for the desensitizing dietary therapy in rheumatic patients in particular.

The problem of desensitizing therapy in the clinic has a promising future since many drugs possibly owe their salubrious value to their desensitizing properties. Only the development of the modern science of allergy makes possible the presentation of this clinical problem for further investigation.

Finally it should be noted that modern pathology received with the development of the science of allergy a new stimulus for a further extension of our medical knowledge.

Conclusions

1. The chief factor in the appearance of infectious diseases lies not so much in the etiological factor, i. e. in contracting the infection, as in the endogenic factors of the macroorganism.

2. The control of infectious diseases represents to a considerable extent a macrobiological problem.

3. The study of the mechanism of macrobiosis in a number of infectious diseases in the light of the science of allergy, promotes the discovery of the relationship between the etiological factor — infection, and the development of necrobiosis; it has also enabled the discovery of the value of the macrobiological factor (hyperergic reaction) in the pathogenesis of necrosis.

4. The whole concept of rheumatic affection is based not on the presence of a rheumatic infection, but a rheumatic reaction — this decisive pathogenic factor of the given ailment.

5. The value of the reactive lability of the rheumatic patient must be the decisive factor in the problem of acute rheumatism.

6. Desensitizing therapy in allergic diseases deserves to be studied and applied in clinic.

До механізму алергічних реакцій

Проф. А. М. Черніков (Баку)

Функції нормального організму не можна вивчити, не ураховуючи того стану, на фоні якого розвиваються реакції відповіді. Явища, які різні автори звуть „реактивність", „вихідний стан", „настройка", часто відограють вирішну роль в характері і силі реакції відповіді.

Патологія і клініка обмірковують і нагромаджують факти, об'єднані Rössle в поняття „патергія".

Фармакологія, вивчаючи діяння медикаментозних речовин, теж зважає на різні види чутливості і на кожному кроці ураховує можливість комбінованого діяння отрут, впливу умов середовища та інші фактори.

„Але якщо патолог і клініцист такий стан організму тільки беруть на облік, то фармаколог своїми медикаментозними алергенами може створити його в бажаному напрямі..." (Цітовіч). А фармакологія в цілому може розглядатися як учення про медикаментозну алергію, якщо розуміти під алергією не тільки підвищення, але і зниження чутливості організму до різних екзо- і ендогенних впливів.

Те величезне принципове значення, якого набувають для фармакології питання алергічних реакцій, збільшується ще й тому, що фармакологія з її методами ізольованих органів та аналізом явищ з допомогою отрут може дати ще багато.

Звертаючися до вивчення механізму алергічних реакцій, ми напочатку спинилися на вивченні процесів, зв'язаних з анафілаксією. Можливість одержати зміну функцій ізольованого органу для демонстрації явищ анафілаксії всім відома і не раз випробовувалася на серці, матці, кишечнику та інших органах. В переважній більшості таких досліджень показником зміни функцій була моторна або судинна реакція організму.

Переживаючий орган несе на собі відбиток станів, які перебігають у цілому організмі. Це не раз підтверджувалося не тільки при вивченні анафілаксії, але й при ендокринній недостатності (роботи школи акад. О. О. Богомольця), при діянні медикаментозних речовин (роботи школи акад. Н. П. Кравкова), при вікових станах (H. Meyer і E. Rominger) і т. д.

Чим чутливіший показник цих вимірів, тим повніше можна викрити їх природу і механізм. Ми в цьому дослідженні як показником користувалися ферментативною цукротворною функцією ізольованої печінки в морських свинок і кроликів, бо на ній рельєфніше проявляються гуморальні та нервові впливи, наявність яких цілком очевидно свідчить про життя переживаючого органа.

Кроликів і морських свинок сенсибілізовано 1,0 *см*³ або нормальною кінською сироваткою, або відмитих голубиних еритроцитів парентерально один або кілька разів (2—4 рази щоденно). Розв'язуюча іньекція внутрішньовенно — 0,5 *см*³ антигену.

В першій серії дослідів на ізольованій печінці цих тварин у різні періоди сенсибілізації і на висоті її вивчалася цукротворна функція печінки. Поживною рідиною служив розчин Рінгер — Локка із звичайного складу *p*H = 7,3. Цукор визначався методом Хагедорн—Іенсена.

Ізольована печінка нормальної тварини в рідині, що витікає, безнастанно збільшує кількість цукру, а це ж є надійним критерієм життя ізольованої печінки.

Діастатичну функцію при анафілактичному шоку вивчав проф. М. М. Сіротінін. Ізолюючи печінку в момент найбільшого падіння кров'яного тиску, після розв'язуючої іньекції, він не міг установити будьякої різниці в цукротворенні такою печінкою порівняно з цукротворенням печінкою нормальної тварини. З другого боку, в цій же роботі проф. М. М. Сіротінін підтверджує дані Rumpf-а, який показав, що печінка в сенсибілізованої морської свинки при обробці її антигеном позбувається здатності синтезувати сечовину з амоніакових солей.

Ізолюючи печінку у кроликів та морських свинок і стежачи за ходом кривої відділення цукру через кожні 10—20 хвилин, ми також могли бачити, що кількість цукру в рідині, що витікає, з кожною порцією збільшується. Печінка нормальної тварини не реагує на одноразову іньекцію білка.

Такий же характер кривої зберігається і при ізолюванні печінки в імунізованих тварин (крива 1), у тварин, які загинули від анафілактичного шоку (як і в дослідах проф. М. М. Сіротініна) або які одержали розв'язуючу іньекцію під новокаіновим блоком.

Зовсім інші результати ми одержали при іньекції антигену в поживну рідину, що притікає. У відповідь на іньекцію антигену на висоті сенсибілізації утворення цукру припиняється (крива 2). Це явище необоротне, і ми його розглядаємо як „шок" печінки. Адреналін у нормі викликає короткочасне різке підвищення кількості цукру. Іньекція ж адреналіну після „шоку" печінки не міняє наростання щораз більшого зменшення цукру. Це свідчить про параліч цукротворної функції печінки, хоч часто судинна реакція зберігається (крива 2).

Ізолюючи печінку в різні періоди сенсибілізації, ми могли виявити, що вже через 12—18 годин, а може бути й раніш, після одноразової парентеральної іньекції антигену печінка такої тварини у відповідь на впорскування антигену дає тимчасове зниження кількості цукру у відтікаючій рідині, зберігаючи реакцію на адреналін. Після цієї тимчасової затримки кількість цукру продовжує зростати (крива 3). При цьому величина западіння, видимо, не залежить від часу, що минув від кінця сенсибілізації до ізоляції органа.

Одержавши описані анафілактичні реакції печінки при сенсибілізації цільного організму, ми поставили перед собою завдання відтворити весь процес в умовах ізольованого органу. При цьому виявилось, що хоч перші іньекції антигену в поживну рідину ізольованої печінки нормальної тварини проходять ніби безслідно, проте третя, а іноді й четверта іньекції супроводяться реакцією, зовсім аналогічною описаному „шокові" печінки. Параліч цукротворення настає не тільки після повторної іньекції антигену в ту саму рідину, але і при зміні поживного розчину.

Ті ж результати ми одержали і на печінці імунізованих тварин і тварин, які загинули від анафілактичного шоку або одержали розв'язуючу іньекцію під новокаіновим блоком.

Ці досліди говорять за те, що при імунізації цукротворна функція печінки повертається до норми. Цікаво, що так само печінка відповідає на розв'язуючу іньекцію, незалежно від того, чи загинула тварина від анафілактичного шоку, чи лишилася жити, як це буває при новокаіновому блоку.

Наші дані в цій частині є підтвердженням результатів проф. М. М. Сіротініна. Розходження, очевидно, пояснюється тим, що ми іньекували антиген у поживну рідину, як це робив Rumpf.

Печінка, ізольована у тварини, що одержала хоча б одну іньекцію антигенів, давала у відповідь на першу іньекцію характерне западіння, а друге впорскування супроводилося „шоком“ (крива 5).

Треба зауважити, що як оборотна, так і необоротна реакції настають не тільки при іньекції того антигену, проти якого сенсибілізована тварина, але і при обробці іншими білками. Ми випробували желатину, нормальну кінську сироватку і відмиті голубині еритроцити (крива 6).

Для аналізу одержаних феноменів ми застосували вегетативні отрути. Наявність їх у поживній рідині визначалася або біологічними реакціями, або реакцією Stats-Otto.

Ні паралич закінчень парасимпатичної системи від атропіну (крива 7), ні збудження їх ареколіном (крива 8) не перешкоджали розвиткові реакції, якої треба було сподіватися за ходом досліду. Тільки при уважному вивченні цих дослідів можна помітити, що вплив парасимпатичної системи проявляється в різкому збільшенні западіння (крива 7) або в деякій затримці реакції (крива 8). Ці дані є ще одним доказом відомої вирішної ролі симпатичної системи в діастолічній функції печінки, хоч і парасимпатична система може дати деякі відмічені вище впливи.

Адреналін, новокаін і кокаін затримують розвиток реакції доти, поки печінка не зв'яже їх. Як тільки отрута зникне з поживної рідини, так зараз же розвиваються відповідні явища (криві 9 і 10). При цьому адреналін, дуже швидко руйнуючися, спричиняє короткочасну затримку. Новокаін, залежно від дози, відстрочує настання реакції на різний час, бо він руйнується повільніше. Кокаін уже в середніх дозах спричиняє наслідок, на фоні якого антиген легко веде до паралічу цукротворення. В цій затримці „шоку“ печінки треба бачити, видимо, основу певних десенсибілізуючих властивостей адреналіну, новокаіну і кокаіну.

Інша картина утворилася при паралічі симпатичних закінчень, спричиненому апокодеіном. Одноразове застосування апокодеіну дає на кривій відділення цукру нормальною ізольованою печінкою западіння, яке дуже нагадує западіння при обробці печінки антигеном на початку сенсибілізації (крива 11). Дворазове застосування його веде до „шоку“ печінки з утратою реакції на адреналін (крива 12).

Результати фармакологічного аналізу примушують вважати, що одним із головних механізмів описаних феноменів є паралич симпатичної системи; на початку сенсибілізації він оборотний, на висоті її — необоротний.

Лишилося простежити хід анафілактичної реакції печінки на фоні постійних гуморальних впливів.

Виявилося, що для розвитку спостережених явищ велике значення має *p*H середовища і кількість Ca поживної рідини. В кислому середовищі (*p*H = 6,4) всі явища розвиваються легше. При цьому на початку сенсибілізації досить буває одної іньекції антигену, щоб стався „шок“ (крива 13). В лужному середовищі реакція може не настати.

Зміна кількості Ca при збереженні осмотичних властивостей розчину (перерахування за молекулярною вагою NaCl) показала, що при збільшенні кількості Ca в поживній рідині до 1,0 *г* на 1,0 *л* шоку одержати не удається, хоч западіння кривої виникає легко (крива 14); збільшення ж кількості Ca в 10 раз (з 0,2 до 2,0 *г* на 1,0 *л*) полегшує одержання всіх феноменів і сенсибілізацію нормальної печінки в умовах ізольованого органу (крива 15).

Треба відмітити, що „шок“ часто супроводиться судинною реакцією. Ця реакція виражається не стільки в зміні кількості рідини, що відтікає через v. cava inferior, скільки в тому, що під час „шоку“ печінка починає пропускати крізь свою паренхіму велику кількість поживного розчину. Часто це співпадає з швидким і навіть повним спиненням відтікання

рідини через v. cava inferior. Ця судинна реакція повинна бути пояснена змінами проникності судин, які настають при „шоку“ печінки.

Основна маса цих дослідів була поставлена на кроликах. Повне співпадіння даних, одержаних на печінках кроликів, з результатами дослідів на морських свинках ще раз переконує нас в закономірності спостерігаиих явищ. Кролики вважаються мало придатним для дослідів з анафілаксією об'єктом проти таких класичних тварин, як морські свинки. Проте ця „мала придатність“ кроликів ніскільки не перешкоджає дивовижній постійності, з якою розвиваються вищеописані феномени. Правда, весь фактичний матеріал одержано на дорослих тваринах. Печінка молодих кроликів реагує трохи інакше.

Одержані результати, проте, не можна трактувати як свідчення, що парасимпатична система бере малу участь в анафілактичній реакції. Такий висновок був би помилковим уже тільки тому, що цукротворна функція, яка була показником змін ізольованої печінки, бувши одним з дисиміляторних процесів, залежить переважно від симпатичної системи. Природно, що розшифрування механізму реакцій показало провідну роль симпатичної системи.

Щоб з'ясувати роль парасимпатичної системи в анафілактичній реакції ізольованої печінки, насамперед треба, як показник змін, взяти таку функцію, на якій чітко можна було б бачити вплив парасимпатичної системи. Найяскравіше ці впливи позначаються на синтетичних процесах. Щоб одержати результати, які можна було б порівняти з уже нагромадженим матеріалом, ми спинилися на вивченні процесів вбирання цукру ізольованою печінкою при живленні її розчином Рінгер — Локка із збільшеною концентрацією глюкози.

При просоченні печінки, ізольованої в нормальної тварини, рінгер-локківською рідиною звичайного складу збільшується кількість цукру в рідині що відтікає. В міру підвищення концентрації цукру в поживній рідині його стає щораз менше і менше. Починаючи, примірно, з 0,5—0,7%, синтетичні і дисиміляторні процеси зрівноважуються. При дальшому підвищенні концентрації глюкози синтетичні процеси починають переважати, і в рідини, що відтікає з ізольованої печінки, спостерігається зменшення концентрації глюкози в наслідок утворення глікогену. Це явище зовсім чітко виступає при живленні печінки рінгер-локківською рідиною з 1% глюкози. Ці факти, відмічені раніш проф. М. М. Сіротініним, цілком підтвердилися в наших дослідах.

Ця синтетична функція ізольованої печінки стала прекрасним фоном, на якому чітко проявлялася роль парасимпатичної системи в анафілактичній реакції.

Вбирання глюкози ізольованою печінкою нормальної тварини одноразова іньекція антигену не порушує (крива 16).

Інша картина при обробці антигену печінки, ізольованої у тварини, що одержала перед тим хоча б одну парентеральну іньекцію. Услід за впорскуванням антигену в поживну рідину настає короткочасне різке підвищення вбирання глюкози, яке змінюється дальшим падінням (крива 17).

Зіставляючи одержані криві з кривими віддачі цукру печінкою, ізольованою в нормальної і сенсибілізованої тварин, ми бачимо своєрідну схожість, яка виражається в тому, що одні криві є дзеркальним відображенням інших. Така схожість послужила підставою для припущення, що механізми цих явищ повинні мати ті самі відношення.

Щоб перевірити це припущення і з'ясувати роль парасимпатичної системи у вбиранні цукру ізольованою печінкою, ми додавали атропін у поживну рідину. Крива вбирання цукру під впливом атропіну мінялася зовсім аналогічно тому, як це спостерігається при іньекції антигену на

початку сенсибілізації. Ця ж крива є дзеркальним відображенням ходу віддачі цукру нормальною ізольованою печінкою у відповідь на іньекцію апокодеіну (крива 18).

Аналогія реакції на апокодеін з оборотною реакцією виділення цукру на антиген на початку сенсибілізації служила одним з доказів участі симпатичної системи; так само реакцію на атропін можна розглядати як ознаку участі парасимпатичної системи у зміні вбирання цукру, яка настає під впливом антигену. В обох випадках мова мовиться про тимчасове виключення, про оборотний параліч закінчень або симпатичної, або парасимпатичної системи.

Відомий антагонізм різних відділів вегетативної нервової системи в даному випадку проявляється тим, що вплив симпатичної системи на дисиміляторні процеси є дзеркальним відображенням змін, спричинених парасимпатичною системою в процесах того ж порядку.

Зіставлення реакцій вбирання цукру ізольованою печінкою в сенсибілізованої тварини на антиген з їх дзеркальним відображенням дає право зробити ще один істотний висновок, а саме — перед нами не два явища, а лише дві сторони того самого явища. У відповідь на іньекцію антигену на початку сенсибілізації настає тимчасове виключення всієї вегетативної нервової системи. Виходить, тільки в залежності від того, яка з функцій буде показником анафілактичної реакції ізольованої печінки, на перший план виступатиме то одна, то друга частина вегетативної нервової системи.

Ще одним доказом справедливості зробленого висновку є досліди з одночасним вивченням віддачі або вбирання цукру ізольованою печінкою тварини на початку сенсибілізації й утворення сечовини з амоніакових солей (крива 19).

Як видно з кривої 19, у відповідь на іньекцію антигену стається тимчасове минуще зниження віддачі цукру або збільшення цукру у відтікаючій рідині при його вбиранні (?—*Ред.*) і різке порушення утворення сечовини. Дальші спостереження над змінами сечовинотворної функції ізольованої печінки сенсибілізованої тварини є предметом спеціального вивчення, яке провадить д-р А. Сафаров.

Збуджуючи закінчення симпатичної нервової системи симпатикотропними речовинами (адреналін, новокаін, кокаін), можна затримати настання реакції на антиген на фоні віддачі цукру. Найчіткіше це проявляється під впливом новокаіну, який, в залежності від дози, дозволяє відстрочити настання реакції на різний час.

Виходячи із спостереженої аналогії, можна було б думати, що отрути, які збуджують парасимпатичну систему, повинні затримувати реакцію на антиген на фоні вбирання цукру ізольованою печінкою в сенсибілізованої тварини. Результати дослідів з ареколіном дали дзеркальне відображення кривої реакції на антиген у присутності новокаіну. І в цих дослідах реакція на антиген тривала доти, доки отрута не зв'язувалася печінкою (крива 20). З другого боку, як і слід було сподіватися, застосування новокаіну ніяк не позначилося на ході реакції на антиген ізольованої печінки сенсибілізованої тварини на фоні вбирання цукру.

Такою є реакція парасимпатичної системи на початку сенсибілізації.

Одержані дані могли служити підставою для того, щоб і в дальшому сподіватися аналогії в реакції симпатичної і парасимпатичної систем на висоті сенсибілізації. Проте ці сподівання при перевірці не виправдалися. При вивченні ролі парасимпатичної системи в реакції ізольованої печінки доводиться користуватися зменшеною кількістю цукру в рідині, що відтікає. Такий же хід кривої зберігається і при загибелі органів.

Виходить, хід кривої сам по собі не може служити підставою для міркування про стан органу у протилежність тому, що є при вивченні реак-

ції симпатичної системи, де дальше збільшення концентрації цукру в рідині, що відтікає, саме по собі свідчить про життєдіяльність печінки. Тому в дослідах з підвищеною концентрацією глюкози в поживній рідині приходиться додати випробування на атропін. Якщо парасимпатична система паралізується, то доданий атропін не вплине; якщо ж вона буде і далі функціонувати, то в результаті виключення її атропіном повинне настати характерне підвищення концентрації цукру в рідині, що відтікає.

При ізолюванні печінки в різні періоди сенсибілізації повторні подразнення антигеном на фоні вбирання глюкози поживної рідини в більшості випадків викликали характерне підвищення кривої, а реакція на атропін зберігалася. Прикладом такої разючої стійкості парасимпатичної системи може служити крива 21, де після триразової іньекції антигену, яка супроводилася характерними змінами кривої, атропін дав зовсім чітку реакцію. Ці несподівані дані трудно пов'язувалися з раніш одержаними результатами.

Параліч симпатичної системи на початку сенсибілізації стається звичайно вже після другої іньекції антигену, а триразової обробки білком буває досить для паралічу симпатичної системи в нормальної печінки в умовах переживання. Виникає питання: 1) чи немає в постановці досліду таких обставин, які могли б сприяти цій стійкості парасимпатичної системи; 2) чи можлива реакція цієї системи при виключенні симпатичної.

Для розв'язання першого питання треба було звернути увагу на те, що додання глюкози, як того потребує дослід, підвищує осмотичні властивості рінгерівської рідини з 1% глюкози порівняно із звичайною концентрацією її в 0,1%. Для розв'язання цього питання були поставлені досліди, в яких осмотичний тиск нормальної рінгерівської рідини збільшувався доданням тростинного цукру. Досліди з такою зміненою поживною рідиною показали, що реакція симпатичної системи перебігає незалежно від осмотичних властивостей. Треба відмітити, що і така синтетична функція ізольованої печінки, як утворення сечовини, теж порушується однаково як при нормальному, так і при збільшеному вмісті глюкози. Виходить, осмотичні властивості поживної рідини навряд чи можуть служити причиною стійкості закінчень парасимпатичної системи ізольованої печінки.

Для розв'язання другого питання про можливість збереження реакції закінчень парасимпатичної системи були поставлені досліди, в яких на тій же печінці в різні строки сенсибілізації спершу досягали іньекціями антигену паралічу закінчень симпатичної системи, а потім, міняючи поживну рідину на рінгерівський розчин з 1% глюкози, випробовували реакцію закінчень парасимпатичної системи на антиген і атропін. При цьому виявилось, що коли закінчення симпатичної системи перестають відповідати на іньекцію антигену на фоні збільшеної концентрації глюкози, тоді настають чіткі підйоми кривої у відповідь на іньекцію антигену та атропіну, як це видно з кривої 22. При цьому, як звичайно, при виключенні симпатичної системи орган починає набрякати і пропускає через свою паренхіму поживну рідину. Досліди із зворотним порядком подразнень давали ті самі результати. Виходить, реакція симпатичної і парасимпатичної системи тільки на початку сенсибілізації перебігає одночасно. В дальшому можливий стан, при якому реакція закінчень парасимпатичної системи зберігається при виключенні закінчень симпатичної системи.

Сечовинотворна функція печінки дуже легко порушується вже на початку сенсибілізації під впливом одноразової іньекції антигену. Якщо вважати, що і ця функція, як одна із синтетичних функцій ізольованої печінки, перебуває під впливом парасимпатичної системи, то треба зауважити, що спостерігана стійкість цієї системи стосується тільки синтезу глюкози. Видимо, різні ферментативні функції ізольованої печінки при анафілаксії порушуються з різною легкістю і швидкістю.

Проте не в усіх випадках проявлялася відмічена стійкість парасимпатичної системи. Є досліди, у яких параліч наставав одночасно в обох частинах закінчень вегетативної нервової системи (крива 23).

Цю різноманітність результатів насамперед хочеться зв'язати з особливістю об'єкта. Головна маса матеріалу одержана на кроликах, що, як відомо, не завжди дають анафілактичний шок із смертельним кінцем. І якщо в дослідах з вивченням реакцій симпатичної системи нам не вдалося установити різниці між реакцією ізольованої печінки морської свинки і кролика, то це найпростіше пояснюється великою чутливістю закінчень симпатичної системи. При вивченні реакції парасимпатичної системи різниця в об'єктах виступає зовсім чітко.

Хочеться думати, що ті досліди, в яких „шок" проявляється паралічем закінчень всієї вегетативної нервової системи, відповідають випадкам, де у кролика повинен був статися анафілактичний шок із смертельним кінцем. В тих же випадках, де „шок" печінки супроводився виключенням тільки симпатичної системи, тварина повинна була б пережити й оправитися після роз'вязуючої іньекції.

Це припущення, звичайно, потребує дальших експериментальних підтверджень. Воно тим привабливіше, що у таких типових ваготоніків, як дорослі собаки, анафілактичний шок звичайно не супроводиться смертю А підвищення тонусу парасимпатичної частини вегетативної нервової системи теж може на більш або менш довгий час запобігти розвитков взагалі всіх симптомів анафілаксії, як це спостерігається у тварин під часі зимової сплячки.

Висновки

1. Ізольована печінка в умовах переживання діастазує й синтезує глікоген в залежності від концентрації цукру у промивній рідині: при малих концентраціях діастазування перевищує синтез, при великих (1%)—навпаки.

2. Діастатична і глікогенотворна функція печінки нормальної тварини не міняється при одноразовій іньекції антигену в поживну рідину.

3. Печінка, ізольована у тварини на початку сенсибілізації, дає у відповідь на іньекцію антигену в поживну рідину зворотну реакцію: а) тимчасове западіння кривої виділення цукру або б) тимчасове підвищення кривої вбирання цукру.

На висоті сенсибілізації розв'язуюча іньекція може супроводитися паралічем діастатичної і синтетичної функції печінки.

4. Фармакологічний аналіз спостерігаиих явищ показав залежність їх від вегетативної нервової системи.

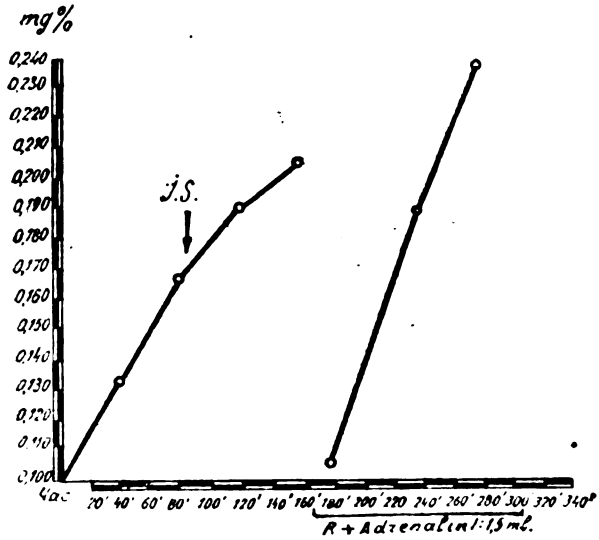
5. Одним з головних механізмів змін цукротворної функції печінки є параліч закінчень симпатичної системи. На початку сенсибілізації при обробці антигену цей параліч оборотний, а на висоті його —необоротний.

Такі самі зміни спостерігаються в закінченнях парасимпатичної системи.

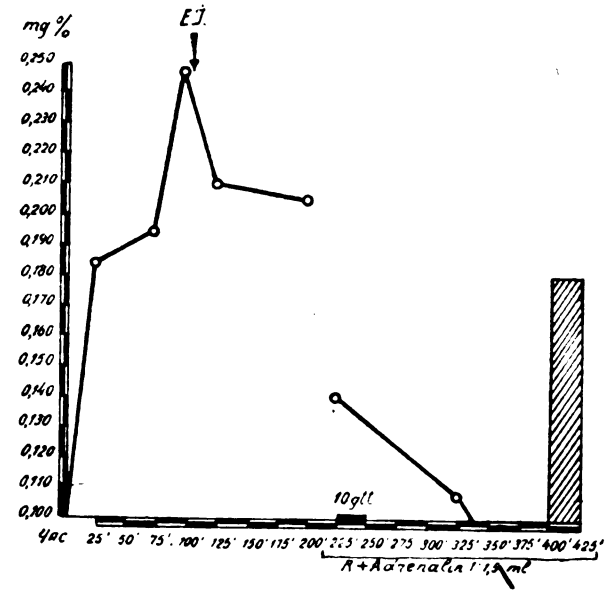
6. На початку сенсибілізації ізольована печінка відповідає оборотним паралічем закінчень всієї вегетативної нервової системи. При цьому, в залежності від того, яка з функцій буде служити показником анафілактичної реакції, на перший план виступатиме то реакція симпатичної, то реакція парасимпатичної системи.

7. В дальшому може спостерігатися необоротний параліч закінчень симпатичної системи при збереженні функцій парасимпатичної.

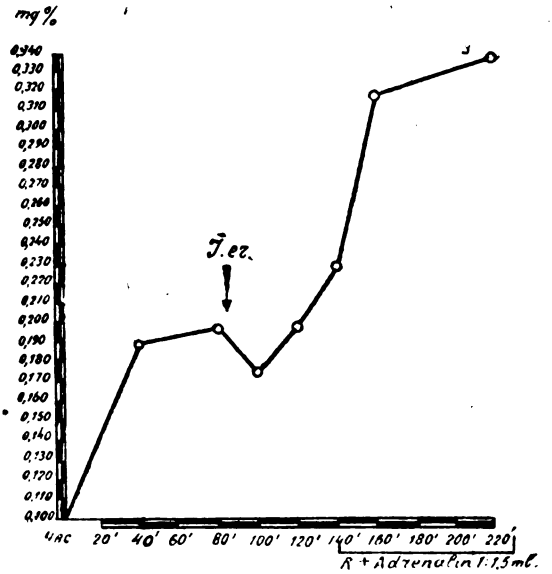
8. Різні ферментативні функції (глікогено-, цукро-, сечовинотворення) ізольованої печінки при обробці антигеном порушуються з різною легкістю і швидкістю.



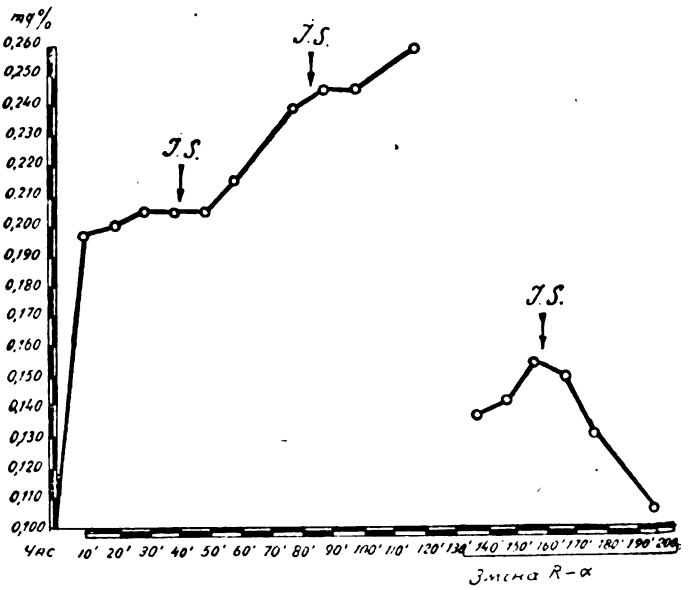
Крива 1. Виділення цукру ізольованою печінкою кролика, імунізованого до нормальної кінської сироватки. J. S. — іньекція сироватки: ▬ — зміна поживної рідини; ▭ — вплив адреналіну.



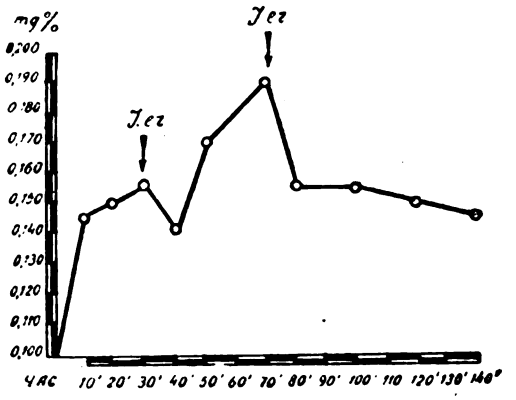
Крива 2. Виділення цукру ізольованою печінкою кролика, сенсибілізованого 17 — 20. XI 1935 р. до відмитих голубиних еритроцитів. EJ — розв'язуюча іньекція; ▬ — зміна поживної рідини; ▭ — впливу адреналіну на цукротворення немає; ▨ — реакція судин на адреналін.



Крива 3. Виділення цукру ізольованою печінкою кролика, сенсибілізованого 16—17. II 1935 р. до відмитих голубиних еритроцитів. J. er. — іньекція еритроцитів, ▬ — додання в поживну рідину адреналіну.

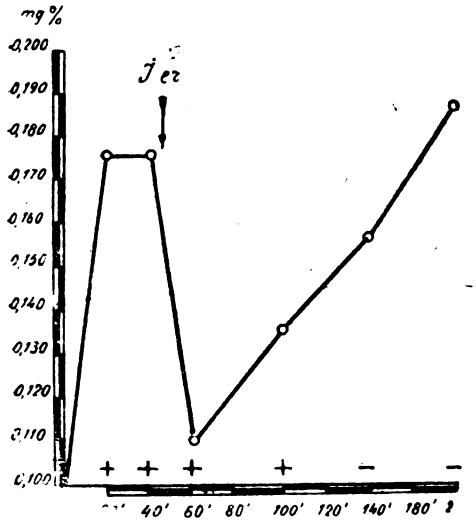


Крива 4. Виділення цукру ізольованою печінкою нормального кролика при повторній обробці сироваткою. J. S. — іньекція сироватки; ▬ — зміна рідини.

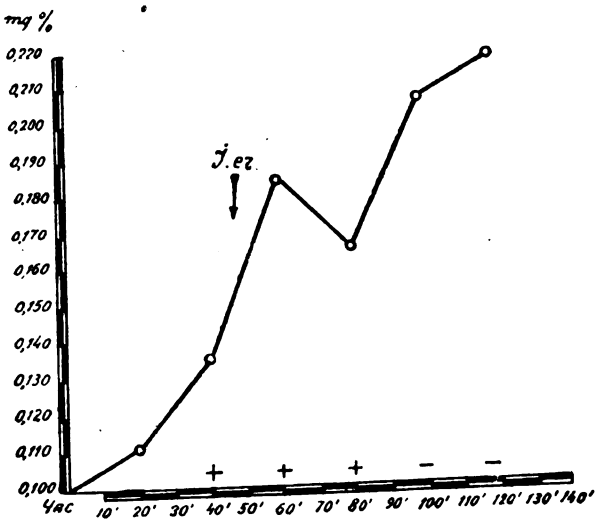


Крива 5. Виділення цукру ізольованою печінкою кролика, сенсибілізованого 1.IV 1935 р. до відмитих голубиних еритроцитів при повторній іньєкції антигену. J. er. — іньєкція еритроцитів.

Крива 6. Виділення цукру ізольованою печінкою кролика, сенсибілізованого 26—27. III 1935 р. до відмитих голубиних еритроцитів. J. g. — іньєкція желатини; J. er.—іньєкція еритроцитів.

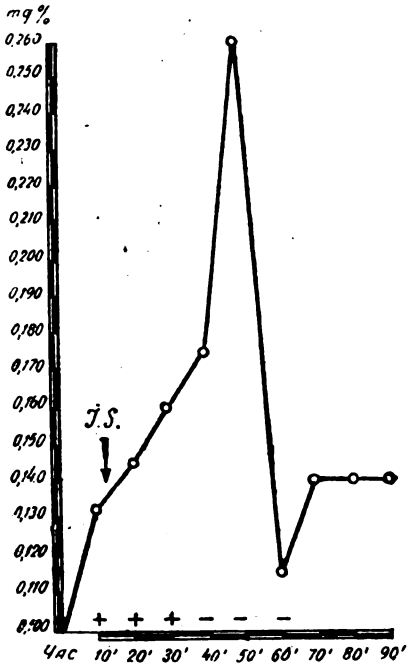


Крива 7. Дослід з атропіном. Виділення цукру ізольованою печінкою кролика, сенсибілізованого 14—15. III 1935 р. до відмитих голубиних еритроцитів. J. er.—іньєкція еритроцитів; + позитивна і — негативна реакція зіниці на атропін в поживній рідині, що відтікає.

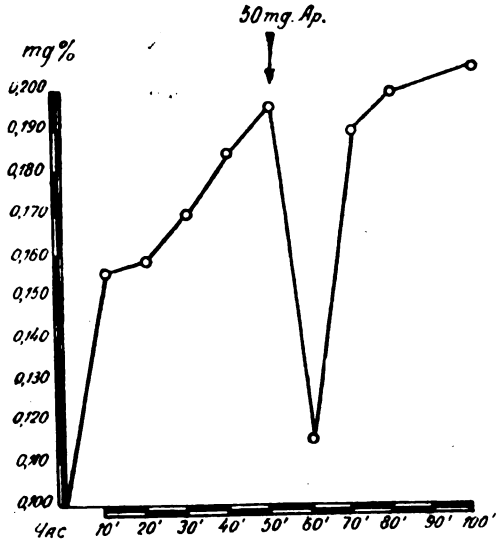


Крива 8. Дослід з ареколіном. Виділення цукру ізольованою печінкою кролика, сенсибілізованого 14—15. III 1935 р. до відмитих голубиних еритроцитів. J. er. — іньєкція еритроцитів; + позитивна і — негативна реакція Stats-Otto на алкалоїд в рідині, що відтікає.

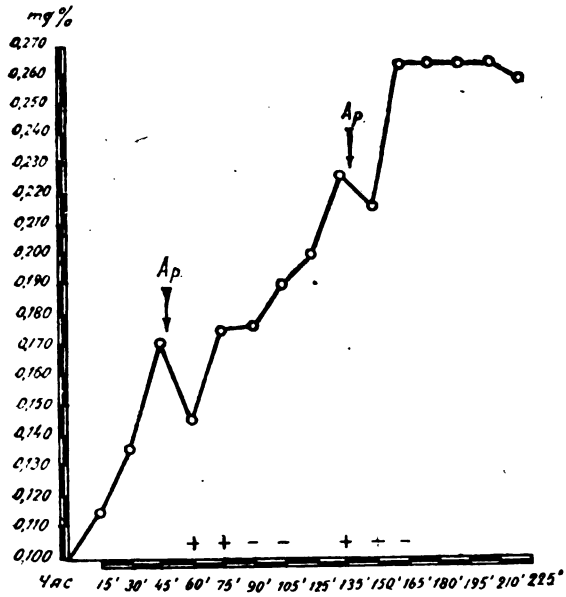
Крива 9. Дослід з новокаіном. Виділення цукру печінкою кролика, сенсибілізованого 26—27. III 1935 р. до відмитих голубиних еритроцитів. J. er. — іньєкція еритроцитів; + позитивна і — негативна реакція Stats-Otto.



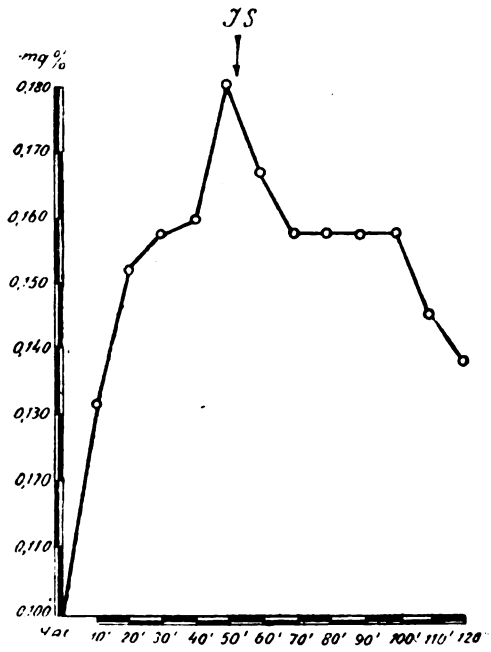
Крива 10. Дослід з кокаіном. Виділення цукру ізольованою печінкою кролика, сенсибілізованого 2—3. IV 1935 р. до нормальної кінської сироватки. J. S. — іньєкція сироватки; + позитивна і — негативна реакція Stats-Otto.



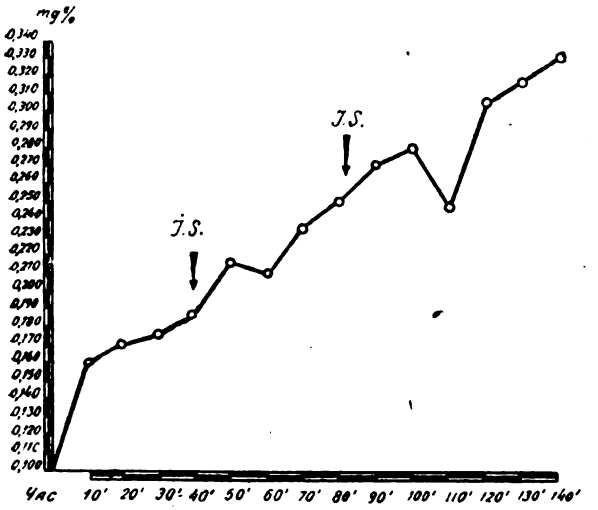
Крива 11. Дослід апокодеіном. Виділення цукру ізольованою печінкою нормального кролика. 50 *мг* Ар. — додання апокодеіну.



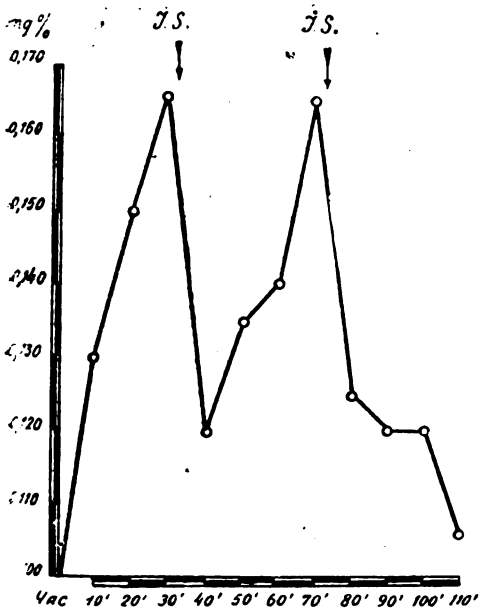
Крива 12. Дослід з повторним доданням апокодеіну до поживної рідини. Виділення цукру ізольованою печінкою нормального кролика. Ар. —додання апокодеіну; + позитивна і — негативна реакція.



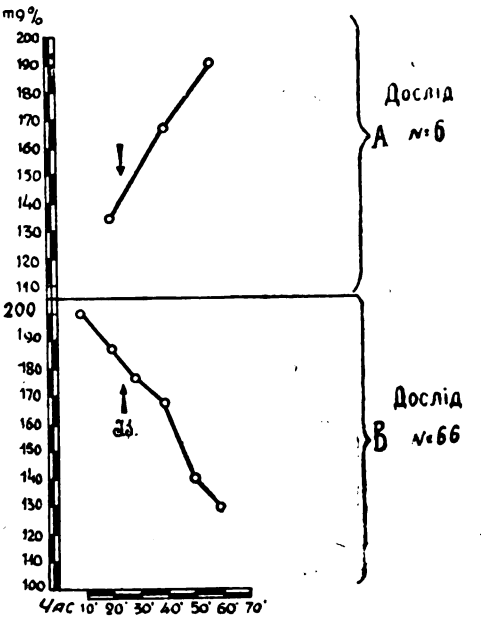
Крива 13. Виділення цукру ізольованою печінкою кролика, сенсибілізованого 22—23. IV 1935 р. до нормальної кінської сироватки. *p*H поживної рідини = 6,4. J. S. — інъекція антигену.



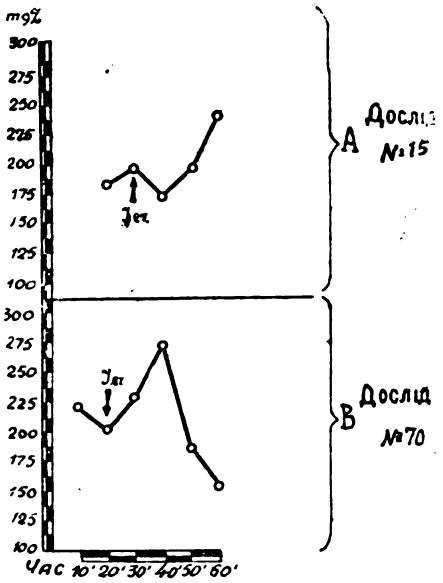
Крива 14. Дослід із збільшеним вмістом $CaCl_2$ (1,0 *г* на 1 *л*) Виділення цукру ізольованою печінкою кролика, сенсибілізованого 26. V 1935 р. до нормальної кінської сироватки. J. S. — іньекція сироватки.



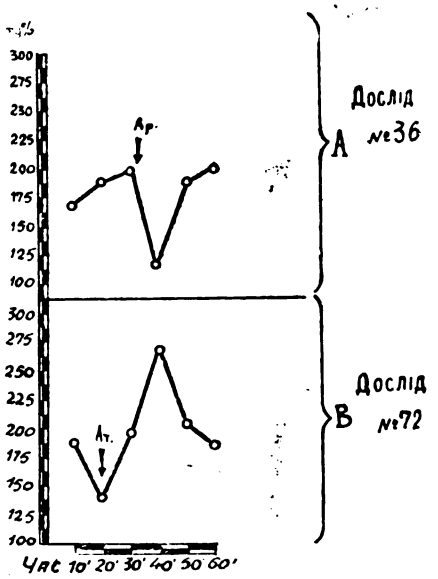
Крива 15. Дослід із збільшеним вмістом $CaCl_2$ (2,0 *г* на 1 *л*). Крива виділення цукру ізольованою печінкою нормального кролика. J. S. — іньекція сироватки.



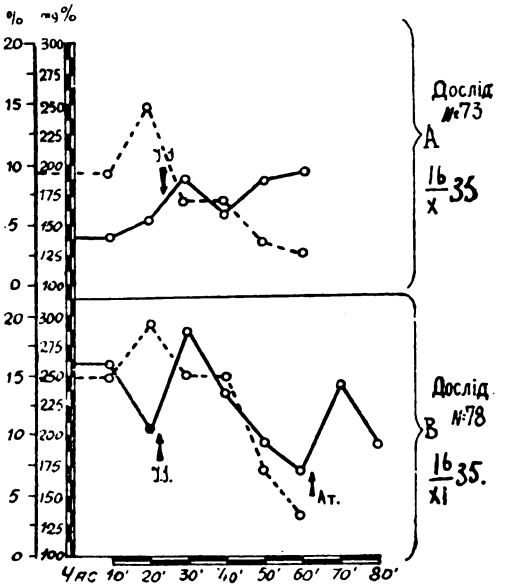
Крива 16. А — виділення цукру ізольованою печінкою кролика, імунізованого до нормальної кінської сироватки; В — вбирання глюкози ізольованою печінкою нормального кролика; J. S. — іньекція сироватки.



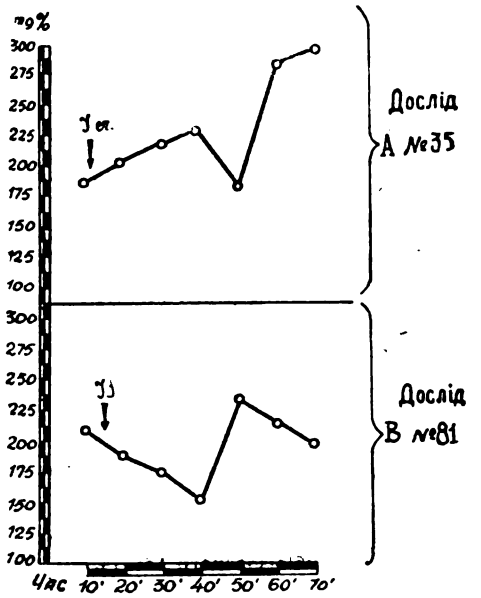
Крива 17. Реакція ізольованої печінки на антиген на початку сенсибілізації. А — віддача цукру за даними досліду № 15; В — вбирання цукру за даними досліду № 70; J. er. — іньекція еритроцитів.



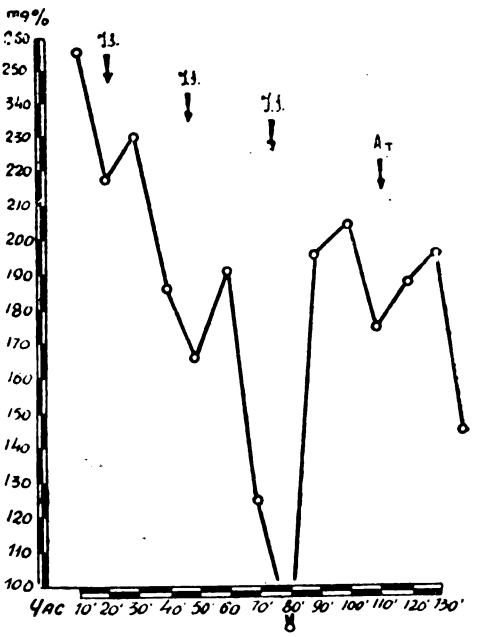
Крива 18. Вплив паралізуючих вегетативних отрут на: А — віддачу цукру ізольованою печінкою нормального кролика через симпатичну нервову систему (апокодеін); В — нагромадження цукру ізольованою печінкою нормального кролика через парасимпатичну нервову систему (атропін).



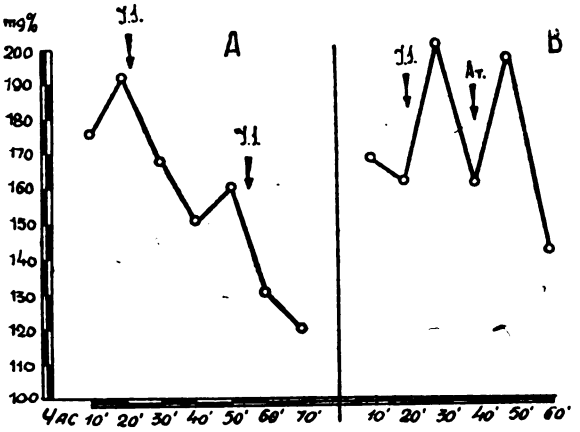
Крива 19. Досліди одночасного визначення ходу: А — віддачі цукру й утворення сечовини з амоній-карбонату ізольованою печінкою кролика, сенсибілізованого 9—11. X 1935 р. до нормальної кінської сироватки; В — вбирання цукру й утворення сечовини ізольованою печінкою кролика, сенсибілізованого 14—15. XI 1935 р. до нормальної кінської сироватки.



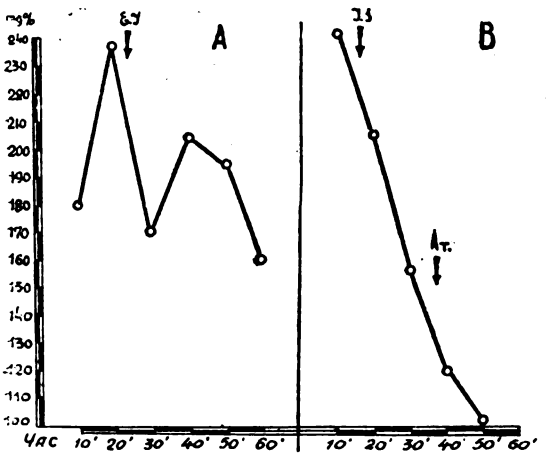
Крива 20. Затримка реакції ізольованої печінки сенсибілізованого кролика на антиген збудними вегетативними отрутами. А — вплив новокаїну на віддачу цукру; В — вплив ареколіну на вбирання глюкози; J. er.—іньєкція еритроцитів; J. S.—іньєкція сироватки.



Крива 21. Вбирання цукру ізольованою печінкою кролика, сенсибілізованого 28—29. XI 1935 р. до нормальної кінської сироватки. Повторні іньєкції антигену і дальше випробування атропіном. J. S. — іньєкція сироватки; Ат — атропін.



Крива 22. А—віддача цукру ізольованою печінкою кролика, сенсибілізованого 13—14. XII 1935 р. до нормальної кінської сироватки; В — вбирання цукру тою самою печінкою; J. S.—іньекція сироватки; Ат — атропін.



Крива 23. А — виділення цукру ізольованою печінкою кролика, сенсибілізованого 16—17. X 1935 р. до нормальної сироватки; В — вбирання цукру тою самою печінкою; J. S — іньекція сироватки; Ат — іньекція атропіну.

К механизму аллергических реакций

Проф. А. М. Черников (Баку)

Изучение механизма аллергических реакций мы начали с изучения анафилактических процессов на изолированной печени морских свинок и кроликов, пользуясь сахарообразовательной функцией ее.

Сенсибилизировались названные животные нормальной лошадиной сывороткой и отмытыми голубиными эритроцитами — парэнтеральная инъекция 1,0 *см*³ антигена один или 2—4 раза ежедневно; разрешающая инъекция — 0,5 *см*³ антигена внутривенно.

Питательной жидкостью служил раствор Рингер — Локка обычного состава с *p*H = 7,3. Сахар определялся методом Хагедорн—Иенсена.

Проф. Н. Н. Сиротинин, изолируя печень в момент наибольшего падения кровяного давления после разрешающей инъекции, не мог установить какой-либо разницы в сахарообразовании такой печенью и печенью нормального животного. В этой же работе названный автор подтвердил данные Rumpf'a, который показал, что печень сенсибилизированной морской свинки при обработке ее антигеном лишается способности синтезировать мочевину из аммиачных солей.

Мы, определяя отделения сахара изолированной печенью через каждые 10—20 минут, установили, что количество его в оттекающей жидкости с каждой порцией увеличивается. Печень нормального животного не реагирует на однократную инъекцию белка. Такой же характер кривой дает изолированная печень иммунизированных животных (кривая 1 украинского текста) и животных, погибших от анафилактического шока, как в опытах проф. Н. Н. Сиротинина, или получивших разрешающую инъекцию под новокаиновым блоком.

Совершенно иные результаты дала инъекция антигена в ток питательной жидкости. На высоте сенсибилизации образование сахара прекращается (кривая 2 украинского текста). Это явление необратимо, и мы рассматриваем его как „шок" печени. Инъекция адреналина после „шока" печени не изменяет нарастающего уменьшения сахара. Это свидетельствует о параличе сахарообразовательной функции печени, хотя сосудистая реакция часто сохраняется (кривая 2 украинского текста).

Изолированная нами в различные периоды сенсибилизации (однократная парэнтеральная инъекция антигена) печень уже через 12 — 18 часов, а может быть и раньше, на реинъекцию отвечает временным снижением отделения сахара, сохраняя реакцию на адреналин. В дальнейшем количество сахара возрастает (кривая 3 украинского текста). Величина западения, повидимому, не зависит от времени, прошедшего от конца сенсибилизации до изоляции органа.

Изучение сахарообразовательной функции нормальной печени показало, что: 1) первые две инъекции антигена в ток питательной жидкости проходят как бы бесследно, третья же, а иногда четвертая сопровождаются реакцией, совершенно аналогичной описанному „шоку" печени; паралич сахарообразования наступает и при смене питательного раствора (кривая 4 украинского текста).

Те же результаты дала печень иммунизированных животных и животных, погибших от анафилактического шока либо получивших разрешающую инъекцию под новокаиновым блоком. Это говорит за то, что при иммунизации сахарообразовательная функция печени возвращается к норме. Таким образом, печень отвечает на разрешающую инъекцию независимо от того, погибло ли животное от анафилактического шока, или осталось живым.

Печень, изолированная у животного, получившего хотя бы одну инъекцию антигена, давала в ответ на первую инъекцию характерное западение; вторая реинъекция вела к „шоку“ (кривая 5 украинского текста).

Как обратимая, так и необратимая реакции наступают не только при инъекции того антигена, которым было сенсибилизировано животное, но и при обработке его иными белками (кривая 6 украинского текста).

Для анализа полученных феноменов мы применили вегетативные яды. Наличие их в питательной жидкости определялось либо биологическими реакциями, либо реакцией Stats-Otto.

Ни паралич окончаний парасимпатической системы атропином (кривая 7 украинского текста), ни возбуждение их ареколином (кривая 8 там же) не препятствовали дальнейшему уменьшению сахарообразования. Это является еще одним доказательством известной решающей роли симпатической системи в диастатической функции печени. Только при внимательном изучении этих опытов можно заметить, что влияние парасимпатической системы проявляется в резком увеличении западения (кривая 7 украинского текста) или в некоторой задержке реакции (кривая 8 там же).

Адреналин, новокаин, кокаин задерживают розвитие „шока“ до тех пор, пока печень не свяжет их (кривые 9 и 10 украинского текста). В этом, повидимому, надо видеть проявление десенсибилизирующих свойств названных веществ.

При параличе симпатических окончаний апокодеином (однократное применение) кривая отделения сахара нормальной изолированной печени дает западение, очень напоминающее западение от антигена в начале сенсибилизации (кривая 11 украинского текста). Двукратное применение апокодеина вызывает „шок“ печени с потерей реакции на адреналин (кривая 12 там же). Фармакологический анализ заставляет считать, что одной из главных причин этого является паралич симпатической системы, обратимый в начале сенсибилизации и необратимый — на высоте ее.

Изучение анафилактической реакции печени на фоне постоянных гуморальных влияний показало, что в развитии ее большое значение имеет *p*H среды и количество Ca в питательной жидкости. В кислой среде (*p*H = 6,4) все явления развиваются легче; в начале сенсибилизации достаточно бывает одной инъекции антигена, чтобы получить „шок“ (кривая 13 украинского текста). В щелочной среде реакции могут не наступать.

При сохранении осмотических свойств питательной жидкости увеличение содержания Ca до 1,0 *г* на 1 *л* шока не дает, хотя западения кривой возникают легко (кривая 14 украинского текста); увеличение Ca в десять раз (с 0,2 до 2,0 *г* на 1 *л*) облегчает получение всех феноменов и сенсибилизацию нормальной печени (кривая 15 украинского текста).

„Шок“ часто сопровождается в результате изменения проницаемости сосудов уменьшением количества оттекающей через v. cava inferior жидкости, и сквозь паренхиму проходит большое количество питательного раствора. Последнее часто совпадает с полной остановкой оттока жидкости через v. cava inferior.

Основная масса опытов поставлена на кроликах. Наши данные не вполне совпадают с данными опытов на морских свинках. Весь фактический материал получен на взрослых животных. Печень молодых кроликов ведет себя несколько отлично.

Полученные результаты нельзя трактовать как свидетельство того, что *симпатической системе* в анафилактической реакции принадлежит ведущая роль.

Роль парасимпатической системы в анафилактической реакции изолированной печени изучалась на фоне поглощения сахара при питании ее жидкостью Рингер—Локка с увеличенным содержанием глюкозы.

Однократная инъекция антигена не нарушает поглощения глюкозы изолированной печенью (кривая 16 украинского текста). Печень же животного, получившего хотя бы одну парэнтеральную инъекцию, вслед за впрыскиванием антигена в ток питательной жидкости дает кратковременное резкое повышение содержания глюкозы, которое сменяется дальнейшим падением (кривая 17 украинского текста).

При сопоставлении кривых отдачи сахара печенью, изолированной у нормального, и печенью, изолированной у сенсибилизированного животного, бросается в глаза, что эти кривые являются зеркальным изображением друг друга. Это дало основание предположить, что и механизмы этих явлений должны относиться друг к другу так же. Для проверки этого предположения и выяснения роли парасимпатической системы в поглощении сахара изолированной печенью в питательную жидкость прибавлялся атропин. Кривая поглощения сахара при этом изменялась совершенно так же, как и при инъекции антигена в начале сенсибилизации, и оказалась зеркальным изображением кривой отдачи сахара нормальной изолированной печенью при инъекции апокодеина (кривая 18 украинского текста). Реакцию на атропин можна рассматривать как признак участия парасимпатической системы в изменении поглощения сахара, наступающем под влиянием антигена. В обоих случаях речь идет о временном выключении, об обратимом параличе окончаний либо симпатической, либо парасимпатической систем.

Антагонизм различных отделов вегетативной нервной системы в данном случае проявляется в том, что изменения, вызванные влиянием симпатической системы в диссимиляторных процессах, являются зеркальным изображением изменений, вызванных парасимпатической системой в синтетических процессах того же порядка. А это дает право сделать существенное заключение, — перед нами не два явления, а лишь два проявления одного и того же процесса.

Правильность этого вывода подтверждает одновременное изучение отдачи или поглощения сахара изолированной печенью животного в начале сенсибилизации и образования мочевины из аммиачных солей. Как видно из кривой 19 (украинский текст), инъекция антигена дает временное снижение отдачи сахара (или увеличение количества сахара в оттекающей жидкости при его поглощении) и резкое нарушение образования мочевины.

Возбуждение симпатических окончаний симпатикотропными веществами в особенности новокаином, задерживает наступление реакции на антиген на фоне отдачи сахара. Поэтому можно думать, что яды, возбуждающие парасимпатическую систему, задержат реакцию на антиген на фоне поглощения сахара изолированной печенью сенсибилизированного животного. Опыты с ареколином дали зеркальное изображение кривой реакции на антиген в присутствии новокаина: реакция на антиген была до тех пор, пока яд не связывался печенью (кривая 20 украинского текста). С другой стороны, применение новокаина не отразилось на ходе реакции на антиген изолированной печени сенсибилизированного животного на фоне поглощения сахара.

Такова реакция парасимпатической системы в начале сенсибилизации.

Полученные результаты давали основание ожидать аналогичную реакцию симпатической и парасимпатической системы на высоте сенсибилизации. Однако эти ожидания при проверке не оправдались.

При изолировании печени в различные периоды сенсибилизации повторные раздражения антигеном на фоне поглощения глюкозы из питательной жидкости в большинстве случаев вызывали характерное повышение кривой, а реакция на атропин сохранялась (кривая 21 украинского текста). Эти неожиданные данные трудно увязывались с ранее полученными результатами.

Паралич симпатической системы в начале сенсибилизации получается обычно уже после второй инъекции антигена, а троекратная обработка белком бывает достаточна для паралича симпатической системы нормальной печени в условиях переживающего органа. Возникает два вопроса: 1) нет ли в условиях постановки опыта обстоятельств, способствующих этой стойкости парасимпатической системы; 2) возможна ли реакция парасимпатической системы при выключении симпатической?

Для решения первого вопроса были поставлены опыты, в которых осмотическое давление нормальной рингер-локковской жидкости увеличивалось прибавлением тростникового сахара. Опыты эти показали, что реакция симпатической системы протекает независимо от осмотических свойств жидкости. Необходимо отметить, что и образование мочевины печенью также нарушается в одинаковой степени как при нормальном, так и при увеличенном содержании глюкозы. Следовательно, осмотические свойства питательной жидкости едва ли могут служить причиной стойкости окончаний парасимпатической системы изолированной печени.

Для решения второго вопроса были поставлены опыты, в которых на одной и той же печени в различные сроки сенсибилизации (сначала повторными инъекциями антигена) получался паралич окончаний симпатической системы, а затем, после смены питательной жидкости на рингеровский раствор с 1% глюкозы: испытывалась реакция окончаний парасимпатической системы на антиген и атропин. Оказалось, что окончания симпатической системы перестают отвечать на инъекцию антигена при увеличенном содержании глюкозы; в ответ же на введение антигена и атропина наступают отчетливые подъемы кривой (кривая 22 украинского текста). При этом, как обычно при выключении симпатической системы, орган начинает отекать и пропускать сквозь свою паренхиму питательную жидкость. Опыты с обратным порядком раздражения дали те же результаты. Следовательно, реакции симпатической и парасимпатической систем только в начале сенсибилизации протекают одновременно. В дальнейшем возможно положение, при котором реакция окончаний парасимпатической системы сохраняется при выключении окончаний симпатической системы.

Мочевинообразовательная функция печени очень легко нарушается уже в начале сенсибилизации под влиянием однократной инъекции антигена.

Однако не во всех случаях проявлялась подмеченная стойкость парасимпатической системы. Есть опыты, в которых паралич наступал одновременно в обеих частях окончаний вегетативной нервной системы (кривая 23 украинского текста).

Это разнообразие результатов прежде всего хочется связать с особенностью объекта. Главная масса материала получена на кроликах, которые, как известно, не всегда дают анафилактической шок со смертельным исходом. Хочется думать, что те опыты, в которых „шок" проявлялся в параличе окончаний всей вегетативной нервной системы, соответствуют случаям, где у кролика должен был бы получиться анафилактический шок со смертельным исходом. В тех случаях, где „шок" печени сопровождался выключением только симпатической системы, животное должно было бы пережить и оправиться после разрешающей инъекции.

Это предположение, конечно, требует дальнейших экспериментальных подтверждений. Но оно тем более заманчиво, что у таких типичных ваготоников, как взрослые собаки, анафилактический шок обычно не сопровождается смертью. А повышение тонуса парасимпатической нервной системы тоже может на более или менее длительный срок предотвратить развитие вообще всех симптомов анафилаксии, как это наблюдается у животных во время зимней спячки.

Выводы

1. Изолированная печень в условиях переживания диастазирует и синтезирует гликоген в зависимости от концентрации сахара в промывной жидкости. При малых концентрациях диастазирование превышает синтез, при больших (1%) мы видим обратное явление.

2. Диастатическая и гликогенообразовательная функции печени нормального животного не изменяются при однократной инъекции антигена в ток питательной жидкости.

3. Печень, изолированная у животного в начале сенсибилизации, дает в ответ на инъекцию антигена в ток питательной жидкости обратимую реакцию: а) временное западение кривой отделения сахара или б) временное повышение кривой поглощения его.

На высоте сенсибилизации разрешающая инъекция может сопровождаться параличем диастатической и синтетической функций печени.

4. Фармакологический анализ наблюдаемых явлений показал зависимость их от вегетативной нервной системы.

5. Одним из главных механизмов изменений сахарообразовательной функции является паралич окончаний симпатической системы. В начале сенсибилизации при обработке антигеном этот паралич обратим, на высоте ее он необратим.

Такие же изменения наблюдаются в окончаниях парасимпатической системы.

6. В начале сенсибилизации изолированная печень отвечает обратимым параличем окончаний всей вегетативной нервной системы. При этом в зависимости от того, какая из функций будет служить показателем анафилактической реакции, на первый план будет выступать то реакция симпатической, то реакция парасимпатической системы.

7. В дальнейшем может наблюдаться необратимый паралич окончаний симпатической системы при сохранении функции парасимпатической системы.

8. Различные ферментативные функции (гликогено-сахаро-мочевинообразование) изолированной печени при обработке антигеном нарушаются с различной легкостью и быстротой.

On the Mechanism of Allergic Reactions

by Prof. A. Chernikov (Baku)

The author began the study of the mechanism of allergic processes by observing anaphylactic processes on the isolated liver of guinea-pigs and rabbits, employing the sugar synthesizing function.

The animals were sensitized with normal horse-serum and washed pigeon erythrocytes—parenteral injection of 1.0 cc. of antigen once or 2—4 times daily; resolving injection of 0.05 cc. of antigen intravenously.

The nutrient fluid used was an ordinary Ringer's solution of *p*H —7.3. Sugar percentage was determined by the Hagedorn Jensen method.

N. Sirotinin, isolating the liver at the moment of maximum drop in blood pressure after the resolving injection, could establish no difference between the sugar-formation of such a liver and that of the liver of a normal animal. In the same paper, this author confirms Rumpf's data showing that the liver of a sensitized guinea-pig treated with antigen loses the ability to synthesize urea from ammonia salts.

The author, determining the sugar secretion of the isolated liver every 10—20 minutes, established that it increased in every new portion of excreted fluid. The liver of a normal animal does not react to a single injection of albumin. The character of the curve of the isolated liver of the immunized animal (curve 1 of the Ukrainian text) and of animals dying of anaphylactic shock, is the same as that in N. Sirotinin's experiments or that in animals receiving the resolving injection with a novocain block.

Injecting the antigen into the nutrient fluid gave quite dissimilar results. Sugar synthesis ceases at the acme of sensitization (curve 2 of the Ukrainian text). This phenomenon is irreversible and is considered by the authors as a „shock" of the liver. Injecting adrenalin after „shock" of the liver does not change the growing decrease in sugar. This is evidence of the paralysis of the sugar synthesizing function of the liver—although the vascular reaction is often preserved (curve 2 of the Ukrainian text).

The liver, isolated at various periods of sensitization (single parenteral antigen injections), shows temporary decrease of sugar secretion upon reinjection within 12—18 hours and sometimes earlier, while preserving the adrenalin reaction. Later, the percentage of sugar grows (curve 3 of the Ukrainian text). The magnitude of the drop does not depend, apparently, on the time passing between the end of sensitization and the isolation of the organ.

The study of the sugar-synthesizing function of the normal liver showed that: the first two antigen injections into the nutrient fluid seem to produce no change; the third, and sometimes the fourth, is attended by a reaction completely analogous to the described „shock" of the liver; paralysis of the sugar-synthesizing function also occurs upon the change of nutrient fluid (curve 4 of the Ukrainian text).

The livers of immunized animals, of animals dying of anaphylactic shock, and of animals receiving the resolving injection under a novocain block give the same results. This indicates that the sugar-synthesizing function returns to normal during immunization. Thus, the liver responds to the resolving injection independently of whether the animal succumbed to anaphylactic shock or survived.

The liver, isolated from animals who had received at least one injection of antigen, responded to the first injection with a characteristic drop; the second injection led to „shock" (curve 5 of the Ukrainian text).

Both the reversible and the irreversible reactions set in not only upon injecting the antigen with which the animal had been sensitized but also upon treating with other proteins (curve 6 of the Ukrainian text).

In order to analyze the phenomenon obtained, the authors employed vegetable poisons. Their presence in the nutrient fluid was determined either by biological reactions or by the Stats-Otto tests.

Paralyzing the nerve-ending of the parasympathetic system with atropin (curve 7 of the Ukrainian text) or exciting them with arecolin (curve 8), both failed to prevent the further decrease in sugar synthesis. This is still another proof of the determining role of the sympathetic system in the diastase function of the liver. Only upon careful study of these experiments can one note

that the effect of the parasympathetic system manifests itself in a sharp reduction (curve 7) or retardation (curve 8) of the reaction.

Adrenalin, novocain, and cocain retard the development of „shock" until they are fixed by the liver (curves 9 and 10 of the Ukrainian text). This is, evidently, a manifestation of the desensitizing properties of these substances.

During paralys's of the sympathetic nerve-endings by apocodein (a single application) the sugar secretion curve of the isolated liver shows a drop, which is very similar to that occurring upon applying antigen at the beginning of sensitization (curve 11 of the Ukrainian text). Two applications of apocodein call forth „shock" of the liver with loss of reaction to adrenalin (curve 12). Pharmacological analysis indicates that one of the major reasons for this is paralysis of the sympathetic system, reversible at the beginning of sensitization and irreversible at its acme.

A study of the anaphylactic reaction, from the standpoint of constant humoral effects showed the great importance in its development of the *p*H of the surrounding medium and of the Ca content of the nutrient fluid. In an acid medium (*p*H—6.4) all manifestations developed more easily; at the beginning of sensitization one injection of antigen was sufficient to obtain „shock" (curve 13 of the Ukrainian text). In an alkaline medium the reactions may not occur.

Increasing the calcium content to 1.0 gm. per litre while preserving the osmotic properties of the nutrient fluid, does not give shock although a drop in the curve is easily obtained (curve 14 of the Ukrainian text); increasing the Ca content tenfold (from 0.2 to 2.0 gm. per litre) facilitates obtaining all these phenomena and the sensitization of the normal liver (curve 15 of the Ukrainian text).

„Shock" is often attended by the decrease of liquid excreted through v. cava inferior as a result of changes in the permeability of the blood-vessels, and a large quantity of the nutrient fluid passes through the parenchyma. The latter manifestation often coincides with a complete cessation of fluid through the v. cava inferior.

Most of the experiments were performed on rabbits. The data do not fully coincide with those obtained in experiments on guinea-pigs. The whole of the factual material was obtained with adult animals. The liver of young rabbits behaves somewhat differently.

The results obtained should not be considered as evidence that the *sympathetic system* plays a leading part in the anaphylactic reaction.

The rôle of the parasympathetic system in the anaphylactic reaction of the isolated liver was studied from the viewpoint of sugar absorption in Ringer's solution with an increased glucose content.

A single injection of antigen does not disturb the glucose absorption of the isolated liver (curve 16 of the Ukrainian text). The liver of an animal, that had received at least one parenteral injection gives a sharp transitory increase in glucose content upon the introduction of antigen in the nutrient fluid. This increase is succeeded by a subsequent drop (curve 17 of the Ukrainian text).

Comparing the sugar curves of the liver isolated from a normal and the one isolated from a sensitized animal, it is at once seen that one is a mirror image of the other. This led to the supposition that the mechanism of these manifestations should also be related one to the other. In order to verify this assumption and ascertain the part of the parasympathetic system in the sugar absorption of the isolated liver, atropin was added to the nutrient fluid. The sugar absorption curve was thereupon changed exactly as it was upon injecting antigen at the beginning of sensitization and turned out the mirror image of the sugar excretion curve during injection of apocodein (curve 18

of the Ukrainian text). The reaction to atropin can be considered a sign of the involvement of the parasympathetic system in the sugar-absorption change occurring under the influence of antigen. In both cases, there are considerations of temporary cessation and of reversible paralysis of either the sympathetic or the parasympathetic nerve-endings.

The antagonism among the various divisions of the vegetative nervous system in the given case is manifested by the fact that changes induced under the effect of the sympathetic system in dissimilative processes is a mirror image of the changes induced by the parasympathetic system in synthetic processes of the same order. And this justifies drawing the conclusion that we have before us not two phenomena but only two manifestations of one and the same process.

The correctness of this conclusion was confirmed by the simultaneous study of excretion or absorption of sugar in the isolated liver of the animal at the beginning of sensitization and of the formation of urea from ammonia salts. As can be seen from curve 19 (of the Ukrainian text), the injection of antigen gives a temporary decrease in sugar excretion (or an increased quantity of sugar in the excreted fluid during sugar absorption) and an acute disturbance in the synthesis of urea.

The exciting of the sympathetic nerve-endings by sympatheticotropic substances—in particular novocain—retards the emergence of the reaction to antigen in sugar excretion. Therefore, one may suppose that drugs exciting the parasympathetic system retard the reaction to antigen in the isolated liver of the sensitized animal. Experiments with arecolin gave a mirror image of the reaction curve to antigen in the presence of novocain; the reaction to antigen was present until the poison was fixed by the liver (curve 20 of the Ukrainian text). On the other hand, the application of novocain did not affect the course of the reaction to antigen of the isolated liver of the sensitized animal during sugar absorption.

Such is the reaction of the parasympathetic system at the beginning of sensitization.

The results led the author to expect an analogous reaction of the sympathetic and parasympathetic systems at the acme of sensitization. However, these expectations were not realized upon verification.

At various sensitization periods, repeated irritation of the isolated liver by antigen during absorption of glucose from the nutrient fluid called forth, in most cases, a characteristic rise in the curve, but the reaction to atropin was preserved (curve 21 of the Ukrainian text). These unexpetecd data are difficult to link up with the earlier results.

Paralysis of the sympathetic system at the beginning of sensitization is usually obtained after the second injection of antigen, and a three-fold application of albumin is sufficient to paralyze the sympathetic system of the normal liver under conditions of a surviving organ. Two questions then arise: 1. Were there not circumstances in the experimental conditions which contributed to the sturdiness of the parasympathetic system? 2. Is a reaction of the parasympathetic system possible while the sympathetic is excluded?

In order to answer the first question, experiments were performed in which the osmotic pressure of a normal Ringer solution was increased by addition of cane-sugar. These experiments showed that the reaction of the sympathetic system proceeds independently of the osmotic properties of the fluid. It is necessary to remark that the synthesis of urea by the liver is also disturbed to an equal degree, whether the glucose content is normal or increased. Consequently, the osmotic properties of the nutrient fluid can hardly serve as a cause of the sturdiness of the parasympathetic nerve-endings in the isolated liver.

In order to answer the second question, experiments were conducted in which paralysis of the sympathetic nerve-endings was produced in the same liver at various sensitization periods (first by repeated antigen injections), and then after changing the nutrient fluid to a Ringer solution with 1% glucose, the reaction of the parasympathetic nerve-endings to antigen and atropin was tested. It turned out that the sympathetic nerve-endings cease to respond to antigen injection in the presence of increased glucose content, while the response to introduction of antigen and atropin took the form of distinct rises in the curve (curve 22 of the Ukrainian text). Furthermore, as was usually the case when the sympathetic system was excluded, the organ began to inflate and let nutrient fluid through its parenchyma. Experiments with a reversed order of irritation gave the same results. Consequently, the reaction of the sympathetic and parasympathetic systems goes on simultaneously only at the beginning of sensitization. Later on, a situation is possible in which the reaction of the pasympathetic nerve-endings are preserved while the nerve-endings of the sympathetic system are excluded.

The urea-synthesizing function of the liver is very easily disturbed even at the beginning of sensitization under the effect of a single injection of antigen.

However, the sturdiness of the parasympathetic system mentioned above was not noted in all cases. There were experiments in which paralysis began simultaneously in both parts of the endings of the vegetative nervous system (curve 23 of the Ukrainian text).

This diversity of results should be connected first of all with the peculiarity of the subject. The main part of the material was obtained from rabbits which—as is well known—do not always give anaphylactic shock with a fatal issue. The author would like to think that those experiments in which „shock" took the form of paralysis of the endings of the entire vegetative nervous system correspond to cases where the rabbit would have gotten anaphylactic shock with a fatal issue. In those cases, where „shock" of the liver was attended by exclusion of the sympathetic system only, the animal would have survived the resolving injection and recovered afterwards.

This supposition demands, of course, further experimental confirmation. But it is all the more tempting in that in such vagotonic animals as adult dogs, anaphylactic shock is generally not followed by death. An increase in tone of the parasympathetic nervous system may also prevent the general development of all symptoms of anaphylaxis for a greater or lesser period—as is observed in animals during hibernation.

Conclusions

1. The isolated liver, in conditions of survival, diastases and synthesizes glycogen depending on the concentration of sugar in the nutrient fluid. In the presence of low concentrations, diastase exceeds synthesis; in the presence of high ones (1%) the reverse phenomenon is noted.

2. The diastase and glycogen synthesizing functions of the liver of a normal animal do not change upon a single injection of antigen into the current of the nutrient fluid.

3. The liver — isolated from an animal at the begining of sensitization — gives, in response to an injection of antigen into the nutrient fluid, a reversible reaction: (a) a temporary drop in the sugar excretion curve or (b) a temporary rise in the sugar absorption curve.

At the acme of sensitization, the resolving injection may be attended by paralysis of the diastase and synthetic functions of the liver.

4. Pharmacological analysis of the observed phenomena showed their dependence on the vegetative nervous system.

5. One of the chief mechanisms of the changes in the sugar synthesizing function is paralysis of the nerve-endings of the sympathetic system. At the beginning of sensitization this paralysis is reversible upon applying antigen; at the acme of sensitization it is irreversible.

Similar changes were observed in the nerve-endings of the parasympathetic system.

6. At the beginning of sensitization, the isolated liver responds with reversible paralysis of the nerve-endings of the entire vegetative nervous system. The sympathetic or parasympathetic reaction will be prominent depending on which function serves as the indicator of the anaphylactic reaction.

7. Later on, an irreversible paralysis of the nerve-endings of the sympathetic system may occur while the parasympathetic function is preserved.

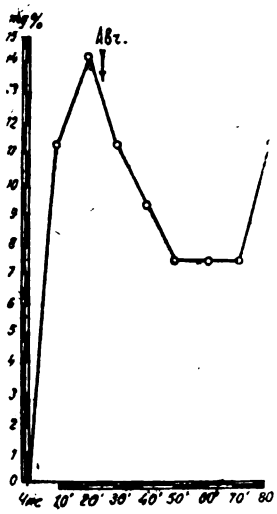
8. Various fermentation functions (glycogen, sugar and urea synthesis) of the isolated liver are disturbed upon application of antigen with varied ease and rapidity.

До механізму алергічних реакцій

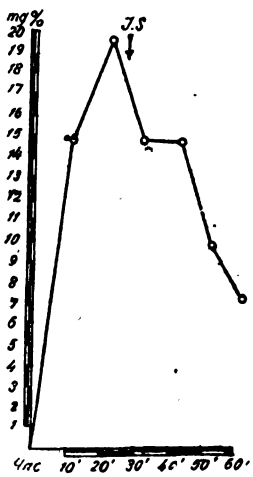
Утворення сечовини ізольованою печінкою під час анафілактичного шоку

А. Сафаров (Баку)

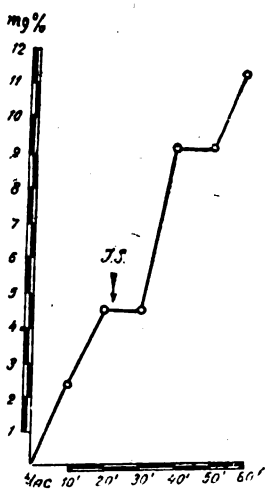
Ізольована печінка не раз була об'єктом для вивчення різних ферментативних функцій. Переважна більшість робіт проведена на органах нормальних тварин. Проте процеси, які відбуваються в цільному організмі, позначаються і на функції ізольованого органа. Так, Rumpf показав, що ізольована печінка сенсибілізованої морської свинки втрачає свою здатність утворювати сечовину з амміакових солей після обробки її анти-



Крива 1.



Крива 2.



Крива 3.

геном. Проф. М. М. Сіротінін підтвердив це на тваринах, у яких печінка ізолювалася в момент найвищого падіння кров'яного тиску при розв'язуючій інъекції. Проф. А. М. Черніков, вивчаючи цукротворну і глікогенотворну функції печінки, ізольованої в сенсибілізованих морських свинок і кроликів, установив, що ці функції при обробці антигеном зазнають характерних змін не тільки на висоті сенсибілізації, але і протягом прихованого періоду анафілаксії. Він же показав, що в механізмі цих змін одна з головних ролей належить закінченням вегетативної нервової системи. Тому було важливим з'ясувати, як скоро після сенсибілізації можна виявити зміни сечовинотворної функції, і спробувати викрити механізм цих змін.

На пропозицію проф. А. М. Чернікова ми і зайнялися цим питанням.

Об'єктом наших дослідів служили кролики як нормальні, так і сенсибілізовані до нормальної кінської сироватки. В розчин Рінгер—Локка

додавали амоній-карбонат з розрахунку 2,0 *г* на 1 *л*. У пробах поживної рідини, яка відтікала від ізольованої печінки, через кожні десять хвилин визначалась сечовина за Бородіним. У струмину поживної рідини було іньєковано 0,5 *г* антигену. Хоч ці роботи не закінчені, але матеріали, що є в нашому розпорядженні, уже зараз дають право зробити деякі висновки:

1. Сечовинотворна функція печінки нормального кролика не порушується одноразовою іньєкцією нормальної кінської сироватки (крива 1).

2. Печінка, ізольована у кролика, який одержав перед тим дві парентеральні іньєкції сироватки, уже на другий день втрачає здатність виробляти сечовину після іньєкції антигену у струмину поживної рідини (крива 2).

3. Додання атропіну до поживної рідини, яка протікає через ізольовану печінку нормальної тварини, викликає порушення сечовинотворної функції печінки. Ці порушення дуже схожі з тими, які стаються після обробки сенсибілізованої печінки антигеном. Правда, наприкінці досліду спостерігається тенденція до відновлення функції (крива 3).

4. Зіставлення наших даних про сечовинотворну функцію печінки з даними проф. А. М. Чернікова про цукротворну і глікогенотворну функції цього органу свідчить про велику лабільність сечовинотворної функції. Ця здатність печінки в умовах ізольованого органу при обробці антигеном на самому початку сенсибілізації дає необоротну реакцію.

К механизму аллергических реакций

Образование мочевины изолированной печенью во время анафилактического шока

А. Сафаров (Баку)

Изолированная печень неоднократно являлась объектом для изучения различных ферментативных функций. Подавляющее большинство работ проведено на органах нормальных животных.

Однако процессы, протекающие в цельном организме, оставляют следы и на функции изолированного органа. Так, Rumpf показал, что изолированная печень сенсибилизированной морской свинки теряет способность образовывать мочевину из аммиачных солей после обработки ее антигеном. Проф. Н. Н. Сиротинин подтвердил это на животных, у которых печень изолировалась в момент наибольшего падения кровяного давления при разрешающей инъекции. Проф. А. М. Черников, изучая сахарообразовательную и гликогенообразовательную функции печени, изолированной у сенсибилизированных морских свинок и кроликов, установил, что эти функции при обработке антигеном претерпевают характерные изменения не только на высоте сенсибилизации, но и в течение скрытого периода анафилаксии. Он же показал, что в механизме этих изменений одна из главных ролей принадлежит окончаниям вегетативной нервной системы. Поэтому представлялось важным выяснить, как скоро после сенсибилизации можно обнаружить изменения мочевинообразовательной функции, и попытаться вскрыть механизм этих изменений.

По предложению проф. А. М. Черникова мы и занялись этим вопросом.

Объектом наших опытов служили кролики как нормальные, так и сенсибилизированные к нормальной лошадиной сыворотке. В раствор Рингер—Локка прибавлялся углекислый аммоний из расчета 2,0 *г* на 1 *л*. В пробах из питательной жидкости, оттекающей от изолированной печени, через каждые десять минут определялась мочевина по Бородин-

ну. В ток питательной жидкости производилась инъекция (0,5 *см*³) антигена. Хотя эти работы не закончены, но имеющиеся в нашем распоряжении материалы уже сейчас дают право сделать некоторые выводы:

1. Мочевинообразовательная функция печени нормального кролика не нарушается однократной инъекцией нормальной лошадиной сыворотки (кривая 1 украинского текста).

2. Печень, изолированная у кролика, получившего перед тем две парэнтеральные инъекции (1,0 *см*³) сыворотки, уже на другой день теряет способность образовывать мочевину вслед за инъекцией антигена в ток питательной жидкости (кривая 2 украинского текста).

3. Прибавление атропина к питательной жидкости, протекающей через изолированную печень нормального животного, вызывает нарушение мочевинообразовательной функции печени. Эти нарушения весьма схожи с теми, которые получаются вслед за обработкой антигеном сенсибилизированной печени; правда, к концу опыта наблюдается тенденция к восстановлению функции (кривая 3 украинского текста).

4. Сопоставление наших данных о мочевинообразовательной функции печени с данными проф. А. М. Черникова о сахарообразовательной и гликогенообразовательной функции печени свидетельствует о большой лабильности мочевинообразовательной функции. Эта способность печени в условиях изолированного органа при обработке антигеном в самом начале сенсибилизации дает необратимую реакцию.

Du mécanisme des réactions allergiques

Formation d'urée dans un foie isolé pendant le choc anaphylactique

A. Sapharov (Bakou)

Le foie isolé a bien souvent servi d'objet pour l'étude des différentes fonctions fermentatives. La grande majorité des travaux ont été conduits jusqu'à présent sur les organes d'animaux normaux. Cependant les processus qui ont lieu dans un organisme intègre influent aussi sur les fonctions d'un organe isolé. Ainsi Rumpf a montré que le foie isolé d'un cobaye sensibilisé perd la faculté de produire l'urée des sels ammoniacaux après qu'il a été traité par un antigène. Le prof. N. Sirotinine a confirmé ceci sur des animaux dont le foie avait été isolé au moment de l'abaissement maximum de la pression artérielle à l'injection déclenchante. Le prof. A. Tchernikov étudiant les fonctions saccharifères et glycogènes du foie chez des cobayes et des lapins sensibilisés a montré qu'après un traitement par un antigène ces fonctions subissent des changements caractéristiques non seulement au maximum de la sensibilisation mais aussi pendant la période d'incubation de l'anaphylaxie. Il a aussi montré que dans le mécanisme de ces transformations un des rôles importants appartient aux parties terminales du système nerveux végétatif. C'est pourquoi il était important de savoir combien de temps après la sensibilisation on peut noter les variations dans la formation d'urée et de tenter de découvrir le mécanisme de ces modifications.

Sur la proposition du prof. A. Tchernikov nous avons examiné cette question.

L'objet de nos expériences furent des lapins, normaux et sensibilisés par le sérum de cheval normal. Dans du Ringer nous avons ajouté 2,02 gr. de carbonate d'ammonium par litre. Dans les échantillons du liquide nutritif

venant du foie isolé on déterminait l'urée d'après Borodine chaque 10 minutes. Une injection (0,5 cm³) d'antigène fut faite dans le courant du liquide nutritif. Bien que nos travaux ne soient pas terminés, les matériaux que nous possédons déjà nous donnent dès à présent le droit de tirer quelques conclusions.

1. La production d'urée du foie d'un lapin normal n'est pas troublée par une injection unique de sérum de cheval normal (courbe 1 du texte ukrainien).

2. Le foie isolé d'un lapin injecté deux fois par voie parentérale (à 1,0 cm ³) à l'antigène perd dès le 2ème jour la faculté de produire l'urée après l'addition d'antigène au liquide nutritif (courbe 2 du texte ukrainien).

3. L'addition d'atropine au liquide nutritif passant à travers le foie isolé d'un animal normal trouble la formation de l'urée dans le foie. Ces troubles ressemblent beaucoup à ceux que l'on rencontre aussitôt après le traitement par un antigène du foie sensibilisé; il est vrai que vers la fin de l'expérience on remarque une tendance à un rétablissement de la fonction (courbe 3 du texte ukrainien).

4. Nos donnés sur la production d'urée par le foie et celles du prof. A. Tchernikov sur les fonctions saccharifères et glycogènes du foie témoignent de la grande labilité de la production d'urée.

Cette faculté du foie dans les conditions de l'organe isolé, avec traitement par un antigène donne dès le début de la sensibilisation une réaction irréversible.

Про дихання тканин при анафілактичному шоку

Проф. В. В. Радзімовська, Є. Д. Відро, С. І. Одрина, С. В. Рибинський (Київ)

Зниження дихання переживаючих тканин при анафілактичному шоку відмітили Abderhalden, Werthiem, Радзімовська і Відро, Bürgeler, Кавецький. Завдання цього дослідження — дати порівняльну оцінку змінам у диханні тканин печінки, селезінки, мозку і нирки при анафілактичному шоку, а також порівняльну оцінку змінам дихання цих тканин при анафілактичному шоку і при блокаді ретикулоендотеліальної системи. Перелічені вище органи були обрані для дослідження як органи, що відограють роль у розвитку анафілактичного шоку і особливо, видимо, вразливі. Так, печінці приписують велику роль у виникненні анафілактичного шоку. Doerr розглядає капіляри печінки як Schockgewebe. Mannwaring показав, що коли в сенсибілізованих собак виключити печінку, то шоку не настає, але останній можна спричинити, якщо печінку знову ввести в загальний круг кровообігу. За Fornet, печінка відограє роль у виникненні шоку у тварин або в запобіганні йому. Paul і Roth отруювали сенсибілізованих морських свинок червоним фосфором, і ці тварини переживали реіньекцію. Fischer показав, що при введенні сенсибілізованим собакам антигену в одну з вен задніх кінцівок, тобто при умовах, коли антиген цілком проходив через печінку, реіньекція вела до різко виявленого шоку.

З другого боку, Rumpf показав, що ізольована печінка втрачає здатність синтезувати сечовину, якщо до поживної рідини додати відповідного антигену. Pick і Hashimoto показали, що при анафілактичному шоку ферментативна діяльність клітин печінки цілком випадає. Про роль селезінки в розвитку анафілактичного шоку говорять досліди Mautner-а, який показав зникнення анафілактичного шоку при спленектомії. Під час шоку в селезінці спостерігається переповнення вен, гіперемія, крововиливи (Чарноцький). Щодо мозку, то за безпосередню участь його в анафілактичному шоку говорить той установлений ще Roux і Besredka факт, що шок не розвивається, якщо реіньекцію робити під ефірним наркозом.

За участь центральної нервової системи говорить ряд симптомів, а саме — розширення зіниць, салівація, почухування лапкою тощо. Важливим доказом участі в шоку нервової системи є те, що збудливість нервів сенсибілізованої тварини зменшується, якщо до них прикласти ватний тампон, змочений антигеном.

Нирка не лишалася теж індиферентною до анафілактичного шоку. Так, нирка, ізольована після шоку, як показали експерименти Бурачевського (лабораторія акад. О. О. Богомольця), реагує інакше, ніж при звичайних умовах.

Для сенсибілізації морських свинок ми застосовували кінську сироватку, іньекуючи 0,05 — 0,1 *см*³ її підшкірно; реіньекцію роблено або субдурально після трепанації, або інтраперитонеально (2,0 — 3,0 *см*³). Дослідження дихання тканин велося за методом Warburg-а. Середовищем для вміщення зрізу тканин був розчин Рінгера з домішкою (3 : 1) ізотонічного

розчину фосфатного буферу, наявність якого обумовлювала *p*H середовища, рівна 8,8—7,6.

Кількість кисню, увібраного за годину, обчислена на 1 *мг* сухої речовини дослідженої тканини, показувала інтенсивність дихання і була коефіцієнтом його (QO_2). Щодо дихання тканин тих же органів, взятих у контрольних тварин, то тканиною з найінтенсивнішим диханням виявилася тканина нирки (з середнім $QO_2 = 21,5$); потім ішла тканина селезінки ($QO_2 = 12,62$), далі—мозкова тканина ($QO_2 = 9,65$) і печінка ($QO_2 = 7,1$).

Дані дихання тканин, узятих у тварин, загиблих або вбитих на висоті анафілактичного шоку, подані в таблиці 1.

Таблиця 1

Дихання тканин при анафілактичному шоку (середні дані)

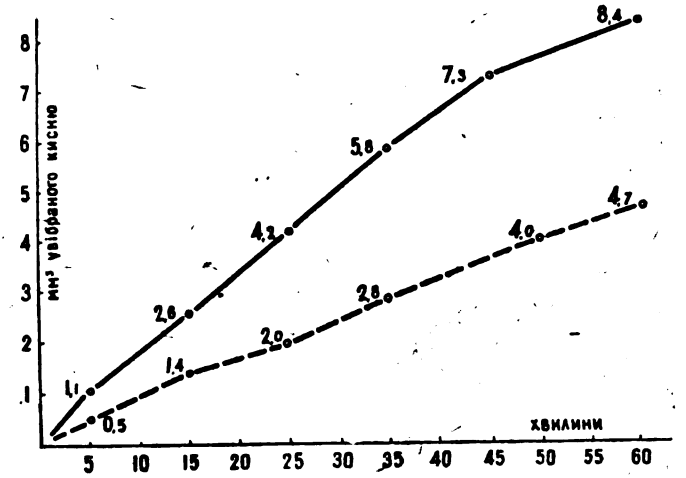
Тканина	Анафілактизована	Контрольна	Зменшення інтенсивності дихання в %
Печінка	4,30	7,10	39,50
Мозок	6,98	9,65	27,30
Селезінка	9,82	12,62	22,30
Нирка	17,62	21,50	18,10

З таблиці 1 нетрудно бачити, що анафілактизовані органи показують зменшення інтенсивності дихання. Найбільше з досліджених нами тканин страждає при шоку печінкова. Іноді QO_2 печінки становив 1,5, тобто був у п'ять разів менший, ніж середній QO_2 контрольних дослідів. Велике зниження (в середньому близько 28%) показала і тканина центральної нервової системи (досліджувалась по можливості сіра речовина її). В окремих випадках це зменшення сягало 46% контролю. Дихання селезінкової тканини знизилося трохи менше.

Звертає на себе увагу порівняно невелике зниження дихання печінки. Воно тільки на 18% у середньому менше норми. Можливо, що видільні елементи нирки, які завжди зустрічаються із шкідливими речовинами, мають високу здатність до окиснення. Це видно з того, що інтенсивність дихання тканини нирок нормальної тварини далеко вища, ніж дихання печінки, мозку і селезінки. Може бути, від інтенсивності окисних процесів тканин залежить до деякої міри і сила ураження при анафілактичному шоку. Принаймні, в наших випадках, чим більша інтенсивність дихання була властива тканині, тим менше падало воно при анафілактичному шоку. При масовому дослідженні тканинного дихання треба пам'ятати, що зменшення може бути і при вмиранні тканини. Проте це вмирання тканин, яке особливо різко проявляється при дослідженні не зрізів, а тканинної кашки, дає іншу картину — різкий стрибок угору кривої вбирання кисню, а потім—падіння аж до нуля. В наших дослідах дихання йде під час усього дослідження рівномірно з убиранням однакової кількості кисню, яке характеризується тільки низькою величиною порівняно з контролями.

На окремих кривих дихання печінки, селезінки, мозку і нирки нанесено хід дихання тканин відповідних органів, взятих у контрольних тварин. Криві побудовані так, що по осі абсцис відкладався час у хвилинах, а по осі ординат — кількість кубічних міліметрів кисню, вбираних 1 *мг* сухої речовини досліджуваної тканини.

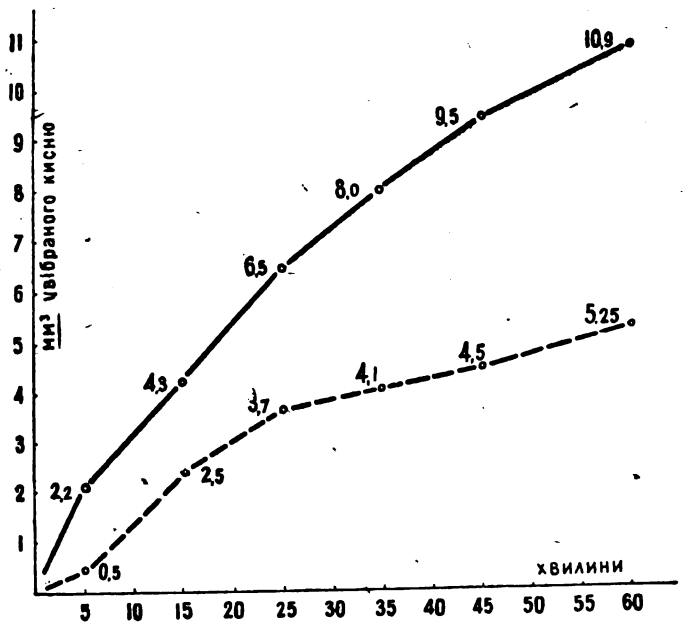
З'ясувавши таким чином, що при анафілактичному шоку є зниження життєдіяльності тканин, можна було припустити, що воно зв'язане вже



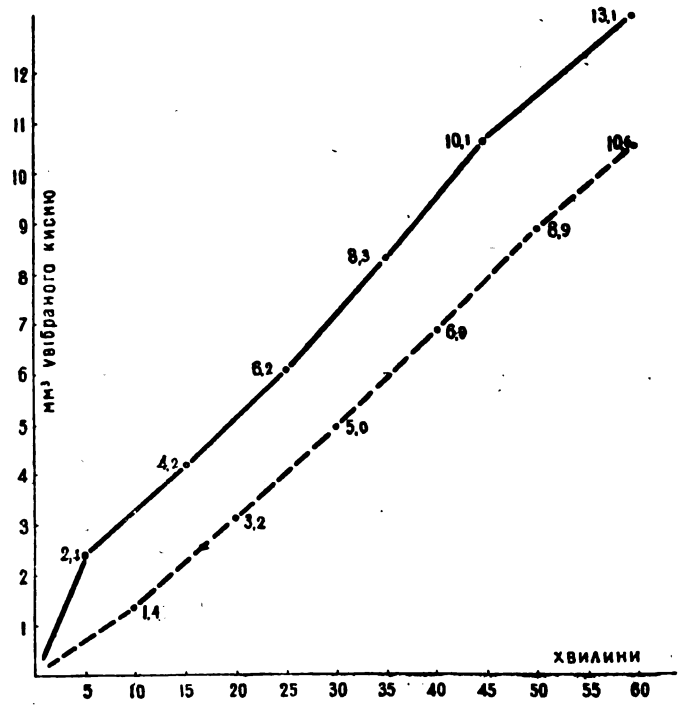
Крива 1. Дихання печінки морської свинки.

Умовні позначення до кривих:

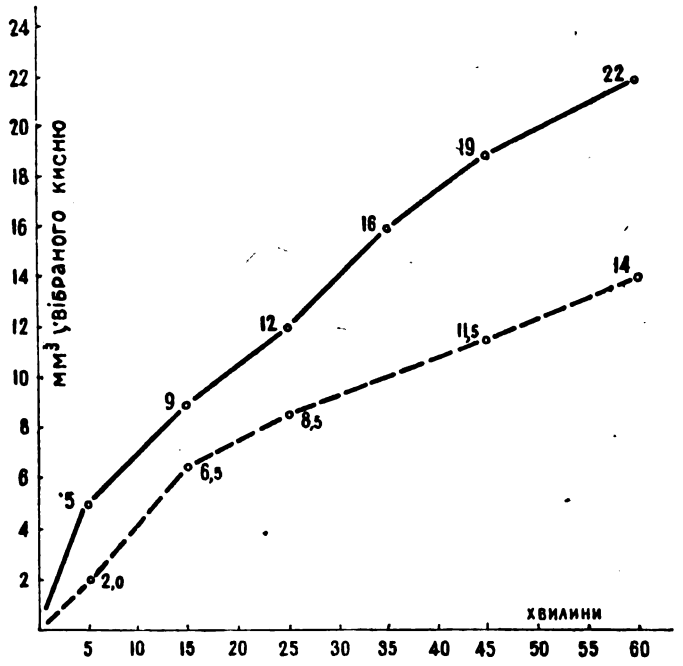
——— нормальна свинка;
– – – анафілактизована свинка.



Крива 2. Дихання тканини селезінки.



Крива 3. Дихання тканини мозку.



Крива 4. Дихання тканини нирки.

з первинною іньекцією, тобто з сенсибілізацією тварини. Перевірні досліди з очевидністю показали нам, що в сенсибілізованої тварини дихання не тільки не зменшується, але може бути трохи збільшене. Тут ми подаємо один з таких перевірних дослідів.

Протокол досліду № 91

Через дванадцять днів після первинної іньекції сироватки свинку забито. Методика дослідження дихання тканин звичайна. QO_2 тканин: печінка — 7,51; мозок — 11,05; нирка — 23,24.

Цим наші дані співпадають іноді з даними Büngeler-a, який теж іноді спостерігав підвищення дихання тканин після первинної іньекції.

Цікаво також відмітити, що в наших дослідах при іньекції антигену інтраперитонеально впливала величина дози. При великих дозах явища шоку були різкіші. І цим наші дані теж співпадають з даними Büngeler-a, а також доц. Р. Є. Кавецького, які при малих дозах антигену спостерігали часом навіть підвищене дихання.

Вводячи іноді антиген субдурально, ми припускали, що саме субдуральне введення сироватки може вплинути на зміну дихання тканин, особливо мозкової. Контрольні досліди з несенсибілізованими тваринами показали, що коли можна іноді говорити і тут про зміни дихання тканин, то в усякому разі про деяке підвищення, а не зниження його. Подаємо протокол одного з подібних дослідів.

Протокол досліду № 89

QO_2 тканин контрольної свинки після субдурального введення 0,2 *см*³ сироватки

Тканина	QO_2 при субдуральному введенні сироватки	QO_2 контрольних тварин
Печінка	7,74	7,10
Мозок	11,96	9,60
Селезінка	12,47	12,62
Нирка	19,77	21,50

Зниження тканинного дихання після анафілактичного шоку, якщо тварина виживала, ми ні разу не відмітили, що говорить про оборотність процесів, які спричинили зниження життєдіяльності тканин.

Протокол досліду № 97

Тварину вбито після припинення різко виявленої задишки, почухування мордочки, неспокою жувальних рухів. QO_2 тканин: печінка — 7,4; мозок — 9,4; селезінка — 11,95; нирки — 22,0.

В дослідах із штучною асфіксією сенсибілізованої тварини зниження дихання тканин не виявлено. Одержане нами зниження дихання тканин при анафілактичному шоку підтверджує імовірність втягнення у процес при анафілактичному шоку периферії.

Зміни *p*H тканин також указують на втягнення останніх у процес при шоку. В таблиці 2 наведені дані про середній *p*H тканин при анафілактичному шоку.

Як видно з таблиці, зміни *p*H невеликі; але дослідження показали, що вони постійні. Спостерігане зниження *p*H, мабуть, є наслідком нагрома-

Таблиця 2

Середній *p*H тканин морських свинок при анафілактичному шоку

Тканина	Контроль	Анафілаксія	
		Смертельний кінець	Несмертельний кінець
Печінка	6,60	6,55	6,55
Нирка	6,68	6,39	6,45
Селезінка	6,65	6,43	6,55
Легені	6,70	6,55	6,58
Серце	6,59	6,38	6,40
Мозок	6,68	6,43	6,45
М'язи	6,89	6,83	6,84

дження недоокиснених продуктів обміну в період занепаду життєдіяльності тканин. Якщо порівняти дані, одержані для смертельних і несмертельних випадків шоку, то видно, що *p*H тканин при шоку, від якого тварина не загинула, дає такого ж характеру зміни, але менш виражені. Інтересним фактом, виявленим нами, є підвищення кількості глютатіону крові при анафілактичному шоку. Дальші дослідження покажуть нам, як треба трактувати це явище. Очевидно, поруч з падінням окисних процесів у тканинах, тобто з явищами аноксії, при шоку є і явища аноксичної аноксемії з дальшим збільшенням кількості глютатіону крові.

Дальшим етапом роботи було з'ясування питання, наскільки зниження дихання тканини, яке ми одержали при анафілактичному шоку, може бути пояснене блокадою ретикулоендотеліальної системи. Така постановка зрозуміла, коли згадати, що ретикулоендотеліальна система не тільки відограє істотну роль при анафілактичному шоку (Bieling, Isaac, Petersen, Schittenhelm, Mautner, Maldavan, Ніколаєв і Гольберг), але і сама зазнає блокади, як це вперше показав проф. М. М. Сіротінін. Для блокади ми вживали trypanblau, яка належить до основних гарно адсорбованих і тільки поступово виділюваних з організму фарб. Фарбу ми вводили внутрішньочерєвно двома способами. Перший спосіб полягав у тому, що морським свинкам протягом 18—37 днів іньєкувалися невеликі дози (2,0 *см*³) 0,5% розчину trypanblau в фізіологічному розчині. При другому способі іньєкувалися великі дози (3,0—9,0 *см*³) 1% розчину фарби протягом дванадцяти днів; іньєкцію роблено що два дні. Тварин убивали на другий день після останньої іньєкції, бо, як відомо з робіт Когана, за цей час клітини ретикулоендотеліальної системи не тільки встигають абсорбувати фарбу, але і відкладають її у формі зерняток.

Перевірними мікроскопічними дослідженнями було встановлено, що на кількість зерен фарби у зрізах тканин не позначається перебування в термостаті і тому насичення клітини фарбою протягом усього дослідження не міняється. Гістологічне дослідження показало, що при блокуванні першим або другим способом різниця була лише кількісна: абсорбували фарбу ті самі клітинні елементи, але тільки в різній мірі.

Щодо окремих тканин, то при мікроскопічному дослідженні селезінки виявлено переповнені фарбою ретикулярні клітини. Із клітин пульпи клітини мальпігієвих фолікулів вільні від фарби, і тільки по краях їх можна бачити невелику кількість клітин із зернятками фарби. Трабекули також вільні від фарби. Купферівські клітини печінки виповнені фарбою. Зерна

фарби є в інтерглобулярній тканині і в системі ворітної вени. В самих клітинах печінки іноді теж виявляли дрібні зернятка trypanblau. Жовчні капіляри не мали цієї фарби.

У свинок, які були оброблені фарбою протягом 18 і 37 днів, в печінці виявлено острівці клітин, які нагадували полібласти або великі макрофаги Мечнікова. Протоплазма таких клітин виповнена кров'ю.

Мозкова тканина зовсім не мала trypanblau, опріч plexus chorioideus, де виявлено значну кількість зерняток фарби.

Коркова частина нирки інтенсивно синього кольору. Фарбою переповнені канальці до tubuli contorti включно. У клітинах бауманівської капсули, в мальпігієвих клубочках фарби немає. В мозковому шарі нирки невелика кількість trypanblau тільки в сполучній тканині між канальцями. В альвеолярному епітелії легень найдені тільки сліди фарби. Вона є в ендотелії капілярів інтерстиціальної тканини. Плевральна тканина не має trypanblau.

В таблиці 3 подано результати дослідів з диханням тканини при введенні trypanblau.

Таблиця 3

Середні QO_2 тваринних тканин з ретикулоендотеліальною системою, блокованою trypanblau

Тканина	Контроль	Анафілаксія	Зменшення інтенсивності дихання в %
Печінка	7,10	4,13	3,43
Мозок	9,60	6,54	7,05
Селезінка	12,62	9,29	11,34
Нирка	21,50	16,72	18,56

Як видно з таблиці, дійсно, при дослідженні дихання у тваринних тканин, насичених trypanblau, найдено явища зниження дихання. Але говорити про аналогію між зміною дихання тканин при анафілактичному шоку і при блокаді ретикулоендотеліальної системи trypanblau не доводиться. Насамперед, при блокаді ретикулоендотеліальної системи trypanblau виступає різкіше, ніж при анафілактичному шоку, зниження дихання в печінкової тканини. Нерідко дихання не було зовсім. Думати, що подібний процес ми маємо і при житті тварини, трудно: дихання в останньому випадку, звичайно, не падає до такого ступеня, бо порушення компенсуються, мабуть, почасти все новими і новими порціями крові, яка припливає.

Дані, одержані нами при дослідженні дихання печінки, находять собі підтвердження і в дослідах Вазави, який при блокаді тушшю також відзначив порушення асиміляторних функцій печінки і зменшення вбирання кисню. Okamota, блокуючи тушшю і коларголом собак, теж виявив зниження вбирання кисню печінкою.

Спостерігане зниження дихання печінки можна пояснити порушенням обміну заліза, яке стається в результаті ослаблення функцій купферівських клітин. Тільки дальше дослідження може розв'язати це питання.

Порівняно мало було порушене дихання тканини селезінки. Пояснити це регенеративною здатністю органу не доводиться, бо для регенерації не було досить часу (тварину вбивали на висоті адсорбування фарби). Видимо, нагромадження великої кількості фарби не перешкоджає в значній мірі диханню селезінкової тканини.

Мало порушене дихання і ниркової тканини. Хоч корковий шар нирки при мікроскопічному дослідженні різко пофарбований trypanblau, але це пояснюється не абсорбуванням фарби тканинами нирки, а тим, що, попавши в нирку, trypanblau розчиняється в сечі і виноситься геть із нирки. Через те саме ми мали переповнення фарбою канальців до tubuli contorti, але не мали фарби в бауманівських капсулах і мальпігієвих клубочках.

Порушення дихання мозку також менше при блокаді, ніж при анафілактичному шоку.

Отже у впливі блокади фарбою на дихання переживаючих тканин мало аналогії з впливом анафілактичного шоку. Відміну становить велике падіння дихання печінки і мале падіння дихання інших досліджених тканин.

Дані нашої роботи примушують думати про порушення життєдіяльності тканин при шоку в різних системах; блокадою ретикулоендотеліальної системи, здатної абсорбувати фарбу, не можна пояснити цього зниження життєдіяльності тканин при анафілактичному шоку. Блокада ретикулоендотеліальної системи є лише одним з етапів драми, яка стається в організмі при реіньекції. Шок являє собою далеко глибше ураження організму, що захоплює як ретикулоендотеліальну систему у власному розумінні слова, так і інші клітинні елементи, можливо, порушуючи ті бар'єри, які лишаються непроникні в інших випадках, і приводячи до тяжкого пошкодження клітинного метаболізму (акад. О. О. Богомолець), яке лежить в основі спостерігаеної картини шоку.

Висновки

1. Зниження дихання переживаючих тканин, узятих у морської свинки, загиблої або убитої на висоті анафілактичного шоку, неоднакове в різних органах; воно найбільш виражене в печінкової тканини, за нею в низхідному порядку йдуть тканина мозку, селезінки, нирок.

2. Досліди з сенсибілізованими та імунізованими тваринами дають право вважати, що спостерігана зміна дихання безпосередньо зв'язана з анафілактичною реакцією.

3. Блокада ретикулоендотеліальної системи морської свинки trypanblau також спричиняє зниження дихання переживаючих тканин, але воно не аналогічне зниженню, яке ми маємо при анафілактичному шоку.

4. Спостерігані зміни дихання тканин підтверджують теорії, за якими реакція при анафілаксії відбувається в тканинах і зв'язана з порушенням процесів внутрішньоклітинного метаболізму.

О дыхании тканей при анафилактическом шоке

Проф. В. В. Радзимовская, Е. Д. Видро, С. И. Одрина, С. В. Рыбинский
(Киев)

Задача данного исследования—сравнительная оценка изменений в дыхании тканей печени, селезенки, мозга и почки при анафилактическом шоке, а также сравнительная оценка изменений дыхания этих тканей при анафилактическом шоке и при блокаде ретикулоэндотелиальной системы. Морские свинки сенсибилизировались 0,05—0,1 *см*³ лошадиной сыворотки подкожно; реинъекция (2,0—3,0 *см*³)—или субдурально после трепанации, или интраперитонеально. Дыхание исследовалось методом Warburg'a. Средой для срезов тканей дыхания был раствор Рингера с изотоническим раствором фосфатного буфера (3 : 1), $pH = 7{,}8—7{,}6$.

Количество кислорода, поглощенное за один час 1 *мг* сухого вещества ткани, являлось коэфициентом дыхания (QO_2). Из тканей тех же органов у контрольных животных наиболее интенсивно дышащей оказалась ткань почки (средний $QO_2 = 21,5$), затем—ткань селезенки ($QO_2 = 12,62$), мозговая ткань ($QO_2 = 9,65$) и ткань печени ($QO_2 = 7,1$).

Средние данные дыхания тканей, взятых у животных, погибших или убитых на высоте анафилактического шока, приведены в таблице 1 украинского текста, из которой видно, что все анафилактизированные органы показывают уменьшение интенсивности дыхания: QO_2 ткани печени иногда равнялся 1,5, т. е. был в пять раз меньше, чем средний QO_2 контрольной печени; значительное снижение (около 28%) дала и ткань центральной нервной системы (исследовалось, по возможности, серое вещество ее); снижение дыхания ткани селезенки несколько меньше; сравнительно небольшое снижение дыхания почки (18%). Возможно, что выделительные элементы почки, всегда встречающиеся с вредными веществами, обладают значительной способностью к окислению. Это видно из того, что интенсивность дыхания ткани почек нормального животного значительно больше, чем дыхания печени, мозга и селезенки.

Может быть, от интенсивности окислительных процессов тканей зависит до некоторой степени и сила поражения при анафилактическом шоке. По крайней мере, в наших случаях чем большая интенсивность дыхания была свойственна ткани, тем меньше падало дыхание ее при анафилактическом шоке.

При исследовании тканевого дыхания нужно помнить, что уменьшение QO_2 бывает при умирании тканей. Однако это умирание тканей, особенно резко проявляющееся при исследовании тканевой кашицы, дает иную картину: сначала резкий подъем кривой поглощения кислорода, а затем падение вплоть до нуля. В наших опытах дыхание шло на протяжении всего исследования равномерно.

Выяснив, что анафилактический шок дает снижение жизнедеятельности тканей, мы предположили, что оно связано с первичной инъекцией—сенсибилизацией животного, но проверочные опыты с очевидностью показали нам, что у сенсибилизированного животного дыхание тканей не только не уменьшается, но может быть даже несколько увеличено. В этом отношении наши данные совпадают иногда с данными Büngeler'a, который также иногда наблюдал повышение дыхания тканей после первичной инъекции.

Интересно также отметить, что в наших опытах при инъекции интраперитонеально больших доз антигена явления шока были выражены резче. В этом отношении наши данные совпадают и с данными Büngeler'a, а также доц. Р. Е. Кавецкого, которые при введении малых доз антигена наблюдали в некоторых случаях даже повышение дыхания.

Применяя иногда субдуральное введение антигена, мы считали, что само субдуральное введение сыворотки может повлиять на изменение дыхания тканей, особенно мозговой. Контрольные опыты с сенсибилизированными животными показали, что здесь иногда можно говорить о некотором повышении дыхания, а не о понижении его. Снижения тканевого дыхания после анафилактического шока, если животное выживало, мы ни разу не отметили, что говорит за обратимость процессов, вызвавших понижение жизнедеятельности тканей.

В опытах с искусственной асфиксией сенсибилизированного животного понижения дыхания тканей не обнаружено.

Полученное нами снижение дыхания тканей при анафилактическом шоке подтверждает вероятность вовлечения в процесс периферии, о значении которой в развитии шока, как известно, имеется ряд указаний.

Так, Doerr говорит о необходимости признать, что антигены только в том случае проявляют свое действие, если связываются с клетками тканей. Изменение *p*H тканей также указывает на вовлечение антигенов в разыгрывающийся при шоке процесс.

В таблице 2 украинского текста приведены данные о среднем *p*H тканей при анафилактическом шоке. Из нее видно, что изменения *p*H невелики; исследования показали, что они постоянны. Наблюдаемое снижение *p*H, вероятно, является следствием накопления недоокисленных продуктов обмена в период упадка жизнедеятельности тканей. Если сравнить данные, полученные в смертельных и несмертельных случаях шока, то видно, что *p*H тканей при шоке, от которого животное не погибло, дает такие же изменения, но менее выраженные. Интересным фактом, обнаруженным нами, является повышение количества глютатиона в крови при анафилактическом шоке; дальнейшие исследования покажут нам, как надо трактовать это явление. Очевидно, наряду с падением окислительных процессов в тканях (аноксией) при шоке имеются такие явления аноксической аноксемии с последующим увеличением содержания глютатиона в крови.

Дальнейшим этапом работы было выяснение вопроса, насколько снижение дыхания тканей при анафилактическом шоке может быть объяснено блокадой ретикулоэндотелиальной системы. Такая постановка понятна, если вспомнить, что ретикулоэндотелиальная система не только играет существенную роль при анафилактическом шоке, но также претерпевает сама блокаду, как это было впервые показано проф. Н. Н. Сиротининым. Для блокады мы употребляли trypanblau—основную, хорошо абсорбируемую и постепенно выделяющуюся из организма краску, которая вводилась внутрибрюшинно двумя способами. Первый способ: морским свинкам в продолжение 18—37 дней инъицировали небольшие дозы (2,0 *см*³) 0,5% раствора trypanblau в физиологическом растворе; при втором способе инъицировались большие дозы (3,0—9,0 *см*³) 1% того же раствора в продолжение двенадцати дней через каждые два дня. Животных убивали на следующий день после последней инъекции, так как известно из данных Когана, что за это время клетки ретикулоэндотелиальной системы не только успевают абсорбировать краску, но и откладывают ее в виде зернышек.

Проверочными микроскопическими исследованиями было установлено, что на количестве зерен краски в срезах тканей не отражается пребывание в термостате; таким образом, насыщение клетки краской в продолжение всего исследования не изменяется.

Гистологическое исследование показало, что при блокировании первым или вторым способом разница была только количественная, — абсорбировали те же клеточные элементы, но только в разной степени.

При микроскопическом исследовании селезенки обнаружены переполненные краской ретикулярные клетки; из клеток пульпы клетки мальпигиевых фолликулов свободны от краски, и только по краям последних можно видеть небольшое количество клеток с зернышками краски. Трабекулы также свободны от краски. Купферовские клетки печени наполнены краской. Зерна краски имеются в интерлобулярной ткани и в системе воротной вены. В самих клетках печени иногда также обнаруживалась trypanblau в виде маленьких зернышек. Желчные капилляры не имеют краски.

У свинок, которые были обработаны краской в продолжение 18 и 37 дней, в печени обнаружены островки клеток, напоминающих полибласты или большие макрофаги Мечникова. Протоплазма таких клеток наполнена краской.

Мозговая ткань совсем не имела trypanblau за исключением plexus chorioideus, где было обнаружено значительное количество зернышек краски.

Корковая часть почки интенсивно синего цвета. Краской переполнены канальцы до tubuli contorti включительно.

В клетках баумановской капсулы, в мальпигиевых клубочках краски нет. В мозговом слое почки — небольшое количество trypanblau только в соединительной ткани между канальцами почки. В альвеолярном эпителии легких найдены только следы краски. Она имеется в эндотелии капилляров интерстициальной ткани. Плевральная ткань не имеет trypanblau.

В таблице 3 украинского текста сведены результаты опытов с дыханием ткани при введении trypanblau. Из нее видно, что в тканях, насыщенных краской, имеются явления снижения дыхания, но говорить об аналогии между изменением в дыхании тканей при анафилактическом шоке и при блокаде trypanblau не приходится.

Прежде всего при блокаде ретикулоэндотелиальной системы trypanblau выступает более резко, чем при анафилактическом шоке, снижение дыхания у ткани печени. Нередко дыхания не было вовсе. Но думать, что подобный процесс мы имеем и при жизни животного, трудно: дыхание при жизни живого, конечно, не падает до такой степени, ибо нарушение компенсируется (вероятно, отчасти) все новыми и новыми порциями притекающей крови.

Данные, полученные нами при исследовании дыхания печени, находят себе подтверждение и в опытах Вазавы, который при блокаде тушью также заметил нарушение ассимиляторных функций печени и уменьшение поглощения кислорода. Okamota, блокируя тушью и колларголом собак, также обнаружил понижение поглощения кислорода печенью. Наблюдаемое снижение дыхания печени может быть можно объяснить нарушением обмена железа, происшедшим благодаря ослаблению функции купферовских клеток.

Сравнительно мало было нарушено дыхание ткани селезенки; объяснить это регенеративной способностью органа не приходится, так как для регенерации не было достаточно времени, ибо животное убивалось на высоте абсорбирования краски. Повидимому, накопление большого количества краски не мешает в значительной мере дыханию ткани селезенки.

Мало нарушено дыхание ткани почки. Хотя корковый слой ее при микроскопическом исследовании резко окрашен trypanblau, но это объясняется не абсорбированием краски тканями почки, а тем, что, попав в почку, trypanblau растворяется в моче и выносится из почки. Поэтому же мы имели переполненные краской канальцы до tubuli contorti, но не имели краски в баумановских капсулах и мальпигиевых клубочках.

Нарушение дыхания мозга также меньше, чем при анафилактическом шоке.

Таким образом, во влиянии блокады краской на дыхание переживающих тканей мало аналогии с влиянием анафилактического шока.

Данные нашей работы заставляют думать о нарушениях жизнедеятельности тканей при шоке в разных системах; блокадой ретикулоэндотелиальной системы, способной абсорбировать краску, нельзя объяснить этого понижения жизнедеятельности тканей при анафилактическом шоке. Блокада ретикулоэндотелиальной системы представляет лишь один из этапов драмы, разыгравшейся в организме при реинъекции. Шок представляет собой гораздо более глубокое поражение организма, захватывающее как ретикулоэндотелиальную систему в собственном смысле,

так и другие клеточные элементы, может быть, нарушая те барьеры, которые остаются непроницаемыми в других случаях, и приводя к тяжелому повреждению клеточного метаболизма (акад. А. А. Богомолец), лежащему в основе наблюдаемой картины шока.

Выводы

1. Понижение дыхания переживающих тканей морской свинки, погибшей или убитой на высоте анафилактического шока, неодинаково у различных органов. Оно наиболее выражено у ткани печени. Затем в нисходящем порядке идут ткань мозга, селезенки, почек.

2. Опыты с сенсибилизированными и иммунизированными животными дают право считать, что наблюдаемое изменение дыхания непосредственно связано с анафилактической реакцией.

3. Блокада ретикулоэндотелиальной системы морской свинки trypanblau также вызывает снижение дыхания переживающих тканей, но это снижение не аналогично снижению при анафилактическом шоке.

4. Наблюдаемые изменения дыхания тканей подтверждают теории, по которым реакция при анафилаксии разыгрывается в тканях и связана с нарушением процессов внутриклеточного метаболизма.

On Tissue Respiration During Anaphylactic Shock

by Prof. V. Radzimovska, E. Vidro, S. Odrina, S. Rybinsky

The purpose of the present research was to establish the comparative value of the changes in tissue respiration of the liver, spleen, brain and kidney during anaphylactic shock, and also that of changes in the respiration of these tissues during anaphylactic shock and during blocking of the reticuloendothelial system. Guinea-pigs were sensitized with 0.05—0.1 c.c. of horse serum introduced subcutaneously. Reinjection (2.0—3.0 c. c.) was performed subdurally after trepanation, or intraperitoneally. Respiration was observed by Warburg's method.

The medium used for the tissue section was Ringer's solution with (3 : 1) isotonic solution of phosphate: pH = 7.8—7.6.

The quantity of oxygen, absorbed in one hour by one mg. of dry tissue is the coefficient of respiration QO_2. The organ having the highest coefficient for the control animals was the kidney (average $QO_2 = 21.5$), then came spleen tissue ($QO_2 = 12.62$), brain tissue ($QO_2 = 9.65$) and liver tissue ($QO_2 = 7.1$).

Data on the average tissue respiration for animals dying or killed at the acme of anaphylactic shock are given in table 1 of the Ukrainian text, which shows that all anaphylaxized organs suffer a decrease in intensity of respiration — the liver QO_2 sometimes dropping to 1.5; i. e., one-fifth of the control QO_2. A considerable decrease (about 28%) was observed in the tissue of the central nervous system (as far as possible, the figures for the grey matter were taken). The decrease of tissue respiration was somewhat less for the spleen; and that for the kidneys comparatively inconsiderable (18%). Possibly, the kidney secretion elements constantly encountering harmful substances, possess considerable ability for oxidation. This is evident from the fact that the intensity of kidney tissue respiration in normal animals is considerably greater than that of liver, brain and spleen.

Possibly even the gravity of affection during anaphylactic shock depends to some degree on the intensity of the oxidizing processes in the tissues.

At any rate, in the cases studied by the authors, the higher the respiration coefficient of the normal tissue, the lower its decrease during anaphylactic shock.

In investigating tissue respiration one should remember that decrease of QO_2 occurs during dying of tissue. However, this dying of tissue—particularly noticeable in investigations of tissue in vitro, gives a different picture: at first, an abrupt rise of the oxygen absorption curve, and then a drop to zero. In our experiments, respiration was even throughout the investigation.

Having ascertained that anaphylactic shock decreases the activity of tissues, the authors supposed it to be connected with the initial injection — the sensitization of the animal — but control experiments proved that tissue respiration not only is not decreased in the sensitized animal but may even be somewhat increased. In this regard, our data coincide with Büngeler's, who also observed that tissue respiration sometimes increases after the initial injection. It is also interesting to note that in our experiments, shock symptoms were more acute upon intraperitoneal injection of large antigen doses. In this connection, also, our data coincide with those of Büngeler and R. Kavetsky, who, injecting small doses of antigen, sometimes even observed increased respiration.

Subdural injection of antigen being employed in some cases, the possibility of the subdural method of introduction influencing the changes in tissue respiration was taken into account. Control experiments with sensitized animals showed that here a slight increase in respiration may occur, but not a decrease.

Decrease of tissue respiration after anaphylactic shock was never noted in cases when the animal survived; which indicates the reversibility of the processes causing the decrease in tissue activity.

In experiments on the artificial asphyxia of the sensitized animal no decrease of tissue respiration was observed.

The decrease in tissue respiration during anaphylactic shock confirms the probability of the participation of the periphery in this process, the significance of which in the development of shock has been indicated — as is known — by a number of facts. Doerr, for instance speaks of the necessity of recognizing the fact that antigens manifest their activity only when they are fixed by tissue cells. Changes in *p*H of tissues also indicate the part of antigens in the process occurring during shock. In table 2 of the Ukrainian text data *on the average* pH *of tissues during anaphylactic shock* are given.

From this table it is evident that changes in *p*H are not great; investigation has proved them to be constant. The observed decrease in *p*H is probably a result of the accumulation of non-oxidized products of metabolism during the reduction of tissue activity. When the data obtained in fatal and non-fatal cases of shock are compared, it is found that the *p*H of tissues during shock, where the animals did not die, gives the same changes but less pronounced. An interesting fact discovered by us was the increase in the percentage of glutathione in the blood during anaphylactic shock. Further investigations will show how this phenomenon should be explained. Evidently, along with oxidizing processes in the tissue (anoxia) there also exists during shock — phenomena of anoxic anoxemia with a consequent increase in the glutathione percentage of the blood.

The following step in this research was the investigation of how far the reduction of tissue respiration can be explained by the blocking of the reticulo-endothelial system. Such a supposition is comprehensible if we remember that the reticulo-endothelial system not only plays an essential part during anaphylactic shock but is itself also blocked, as was first shown by N. Sirotinin. For blocking we used trypan blue — a fundamental easily-absorbed

and gradualy excreted dye — which was introduced into the abdomen by two methods. By the first method, guinea-pigs were injected with small doses (2.0 c. c.) of 0.5% trypan blue in physiological solution over a period of 18—37 days. By the second, they were injected with large doses (3.0—9.0 c.c.) of 1% solution over a period of 12 days every third day. The animals were killed on the day after the last injection; since, as is known from Kohan's data, the reticulo-endothelial cells not only absorb the dye in this time but deposit it in the form of grains.

Checking by microscopic investigation established the fact that the quantity of dye grains in the tissue sections is not affected by keeping them in a thermostat; thus, the saturation of dye in the cell does not change throughout the investigation.

Histological investigation showed that in blocking by the first or second method, the difference is only quantitative: the same cell elements absorbed the dye though in different degrees.

Microscopic investigation of the spleen showed reticular cells overflowing with dye; of the pulp cells the cells, of Malpighi's follicles were free from dye and only on the edges of the latter were a small number of cells containing dye grains observed. Trabeculae were also free from dye. Kupfer's cells of the liver were filled with dye. Dye grains were found in interlobular tissue and in the portal vein system. Trypan blue was sometimes found in the liver cells themselves in the form of small grains. No dye was found in gall capillaries.

Cell islands, recalling polyblasts or Mechnikov's large macrophagi, were discovered in the liver of guinea-pigs, that had been treated with dye for 18 and 37 days. The protoplasm of these cells was filled with dye.

Aside from a considerable quantity of dye grains in the plexus chorioideus trypan blue was found in brain tissue.

The renal cortex was of an intense blue colour, the tubes being filled with dye up to the tubuli contorti.

No dye was found in the cells of Bowman's capsule and in the Malpighian tufts. In the medullar substance of the kidney a small quantity of trypan blue was found in the connective tissue between the renal tubes. Only traces of trypan blue were found in the alveolar epithelium of the lungs. Trypan blue was found in the endothelial capillaries of the interstitial tissue. None was found in pleural tissue.

Table 3 of the Ukrainian text gives the results of experiments on tissue respiration during application of trypan blue. It shows decreased respiration in tissues saturated with dye; but analogy between the changes in tissue respiration during anaphylactic shock and the changes during trypan blue blocking is not to be found.

First of all, reduction of tissue respiration in the liver is more abrupt during blocking of the reticulo-endothelial system with trypan blue than during anaphylactic shock. Often there was no respiration at all. But it is difficult to imagine that a similar process may exist in a living animal. Respiration does not, of course, decrease to such a degree while the animal is living, for the disturbance is probably partly compensated by the constant influx of new portions of blood.

The data obtained by the authors in investigating respiration in the liver is confirmed by Wazava's experiments. The latter in blocking with India ink also noted disturbance of the assimilation function of the liver and reduction of oxygen absorption. Okamota, blocking dog livers with India ink and collargol also discovered decreased oxygen absorption. The observed decrease in oxygen absorption might be explained by a disturbance of iron metabolism caused by a weakening of function in Kupfer's cells.

Respiration was comparatively little disturbed in the spleen. This cannot be explained by the regenerative ability of the organ since there was no time for regeneration, the animal being killed at the acme of dye absorption. Evidently an accumulation of large quantities of dye does not substantially interfere with tissue respiration in the spleen.

The tissue respiration of the kidneys is disturbed very little. Although its cortical layer, as seen under the microscope, is highly dyed with trypan blue, the fact is not explained by absorption of dye by the renal tissues but by the dissolving of trypan blue in the urine and its elimination through the kidney. Therefore, although the tubes were filled with dye up to the tubuli contorti, there was no dye in Bowman's capsules or the Malpighian tufts.

Disturbance of tissue respiration in the brain is also less than is the case during anaphylactic shock.

There is little analogy therefore between the effect of dye blocking on the respiration of the affected tissue and that of anaphylactic shock.

Our data give us reason to consider the disturbance in activity of various systems during anaphylactic shock; one cannot explain this decrease of activity by the theory of the blocking of the reticulo-endothelial system, which is capable of absorbing dye. The blocking of the reticulo-endothelial system is only one of the episodes of the drama taking place in the organism during re-injection. Shock is a much more profound disturbance of the organism affecting other cellular elements as well as the reticulo-endothelial system; and perhaps destroying those barriers which remain impervious in other cases, thereby leading to a severe injury of the cell metabolism (A. Bogomoletz), which is the basis of the shock picture.

Conclusions

1. Reduction of respiration in the involved tissues is not identical for all organs in guinea pigs, dying or killed at the acme of anaphylactic shock. Reduction is greatest for liver tissue; then follow in order: brain, spleen, and kidney tissue.

2. Experiments with sensitized and immunized animals justify the supposition that the observed respiratory changes are directly connected with the anaphylactic reaction.

3. Blocking of the reticulo-endothelial system of guinea-pigs with trypan blue also causes reduced respiration of the involved tissues but this redution is not analogous to that occurring during anaphylactic shock.

4. The observed changes in tissue respiration confirm the theory that the reaction, during anaphylaxis, takes place in the tissues and is connected with the disturbance of intracellular metabolic processes.

Оксиредукційний потенціал крові при анафілактичному шоку

Доц. Р. Є. Кавецький (Київ) і *доц. І. А. Ойвін* (Хабаровськ)

В попередніх роботах ми показали, що E_H (оксиредукційний потенціал) крові, визначуваний в електроді-шприці нашої конструкції, є стійкою величиною. Величина потенціала незначно хитається при повторних визначеннях його в того самого індивідуума, мало різниться в окремих індивідуумів і є для даного виду досить постійною константою.

40 визначень потенціала крові, проведені в нормальних кроликів, показали, що він становить в середньому 220 mV (від 214 до 238 mV). 25 визначень, зроблених у венозній крові нормальних собак, дали середню величину в 210 mV, з відхиленнями від 194 до 219 mV. В крові людини (26 визначень у венозній крові) E_H в середньому становив 199 mV (від 171 до 209 mV).

Досліджуючи зміни E_H крові при патологічних станах, ми встановили, що при експериментальному діабеті в собак потенціал крові різко падає. Це не залежить від зниження концентрації водневих іонів крові. За це говорить як те, що діабет у собак при тотальній екстирпації панкреатичної залози не супроводиться різким ацидозом, що констатовано і нашими вимірами *p*H крові, так і те, що при штучному ацидозі (введення HCl), при змінах лужного резерву (з 46,6 до 32,4) і падіння концентрації водневих іонів (з 7,59 до 7,50) ми не могли констатувати змін потенціала крові. Введення інсуліну як нормальній, так і діабетичній тварині супроводиться зниженням потенціала крові. Введення адреналіну і кортикаліну спричиняє різкі зворотні зміни в рівні цукру, але, очевидно, не впливає безпосередньо на хід окисних процесів, не міняє потенціала крові. Також не впливають на величину потенціала аліментарна гіперглікемія і додання глюкози до крові in vitro. Введення монобром-ацетату in vivo супроводиться деяким підвищенням потенціала крові, яке йде паралельно із зниженням кількості глютатіону. Проте діяння монобром-ацетату in vitro, супроводячися різким зменшенням кількості глютатіону, зовсім не міняє величини потенціала.

Ці дані говорять за те, що цукор і глютатіон крові не є компонентами оксиредукційної системи, яка визначає потенціал крові. Деяке підвищення потенціала в дослідах з інтравенозним введенням монобром-ацетату можна пояснити тими зв'язками, які є в організмі між оксиредукційними системами. Потенціал крові не залежить від продуктів, які надходять у кров, а обумовлюється постійною оксиредукційною системою, яка має велику ємність. Ця ємність у цільної крові в 10—12 разів більша від ємності сироватки і, виходить, оксиредукційний потенціал цільної крові обумовлений речовинами, переважна кількість яких є в формених елементах крові. Потенціал плазми трохи вищий за потенціал цільної крові. Сироватка займає середнє місце. Це і зрозуміле, бо при коагуляції завжди частково розпадаються еритроцити і, особливо, лейкоцити. Фактор же [red] в основному перебуває в еритроцитах. За це говорять досліди з сапонінним гемолізом крові, при якому потенціал знижується.

Через те, що ціанідна кислота в формі NaCN у сублетальних дозах різко знижує потенціал крові як in vitro, так і in vivo, можна зробити висновок, що цей потенціал зв'язаний з залізовмісною системою крові. Зміни співвідношень між [ox] і [red] її компонентами, які відбуваються при змінах інтенсивності окисних процесів в організмі, обумовлюють збільшення потенціала при підсиленій інтенсивності окисних процесів і зменшення при зворотному явищі.

Для нас становило інтерес застосувати цей метод для вивчення напруженості окисних процесів при анафілактичному шоку. Спазма гладкої мускулатури бронхів у морських свинок, яка веде до різко вираженої емфіземи легень (феномен Ауер-Люіса), набирає типової форми при гострому анафілактичному шоку і веде швидко да смерті через асфіксію. Порушення окисних процесів ще глибше. Так, Ленінг, Абдергальден, Вердгеймер, Коган, Бунгелер, Кавецький, Бомстрем, а із присутніх на цій конференції—проф. В. В. Радзімовська констатували при анафілактичному шоку пригнічення тканинного дихання. У зв'язку з цим можна було сподіватися, що ми виявимо при анафілактичному шоку зменшення оксиредукційного потенціала крові.

Дослідження були поставлені на 34 морських свинках. Для сенсибілізації вводжувано підшкірно 0,05 *см*³ кінської сироватки. Шок спричинявся реіньекцією тої самої сироватки, в деяких випадках — інтраперитонеально (6,0 *см*³ за Безредка), а в інших — інтракардіально (0,2 *см*³) через 20—35 днів після першої іньекції. Оксиредукційний потенціал крові вимірявся електродом-шприцом нашої конструкції.

На початку роботи ми визначали E_H артеріальної крові морських свинок в нормальному стані. Великих індивідуальних хитань ми не виявили. Середня величина E_H — 210,4 mV (від 199,5 до 219,5 mV). Потенціал визначався швидко (3—5 хвилин). Точність визначення ± 3 mV.

При дослідженні впливу анафілактичного шоку на E_H крові потенціал вимірявся перед реіньекцією і в різні строки після неї. Перша серія дослідів була поставлена з гострим анафілактичним шоком (таблиця 1).

Таблиця 1

№ свинки	E_H в mV до шоку	E_H в mV під час шоку	Різниця в mV	Примітка
4	211,0	177,0	34	Гострий шок, смерть через 5—10 хвилин після інтракардіальної іньекції 0,2 *см*³ кінської сироватки
7	199,5	174,5	25	
8	207,5	184,5	23	
10	206,8	183,8	23	
13	203,8	183,8	20	
15	213,8	178,8	35	
11	212,3	200,3	12	Картина шоку дуже бурхлива. Смерть через 2 хвилини після інтракардіальної реіньекції 0,2 *см* кінської сироватки
23	224,5	206,5	18	
24	238,5	238,5	0	

З таблиці видно, що гострий перебіг шоку супроводиться закономірним падінням потенціала крові. Падіння E_H тим більше, чим довше триває шок. Так, в останніх трьох випадках (свинки № 11, 23, 24) по-

тенціал знизився у двох мало, а в третьої зовсім не встиг змінитися. На аналізі цього ми спинимося трохи пізніше. Взагалі, падіння потенціала тим більше, чим довше триває шок (таблиця 2).

Таблиця 2

№ свинки	E_H в mV до шоку	E_H в mV після інтракардіальної реіньекції через	
		3 хв.	10 хв.
13	203,8	193,8	183,8
15	213,8	183,8	178,8

Можна було припустити, що падіння потенціала зв'язане не з шоком, а є результатом крововтрати і травми, бо кров для вимірів добувалася кардіопункцією. У зв'язку з цим були поставлені контрольні досліди, подані в таблиці 3.

Таблиця 3

№ свинки	E_H в mV до взяття крові	E_H в mV після взяття крові
16	219,5	215,5
17	202,5	192,5
18	210,2	215,2
19	203,2	206,2

Удруге кров для виміру оксиредукційного потенціала бралася через $^1/_2$ години після взяття 4,0—5,0 *см*³ крові. Як видно з таблиці, зрушення E_H були невеликі,—вони лежали майже в межах похибки дослідів. Характерне і те, що зрушення неодноманітні, — при вторинному дослідженні спостерігалось і підвищення, і зниження потенціала.

Важливо відмітити і те, що в контрольних дослідах ми брали по 4,0—5,0 *см*³ крові, а в основних експериментах — усього по 0,5—1,0 *см*³.

Установивши таким чином, що взяття крові і травма в умовах наших дослідів не могли позначитися на результатах, ми поставили ще контрольні досліди, щоб з'ясувати вплив самого введення сироватки несенсибілізованим тваринам. E_H визначався до введення сироватки і через десять хвилин після інтракардіальної іньекції 0,2 *см*³ кінської сироватки. В результаті дослідів виявилося, що введення сироватки несенсибілізованим свинкам не впливає на величину потенціала (свинки № 20, 21, 3, 12).

Виникло питання, з чим зв'язане виявлене нами падіння потенціала при шоку, — чи з ослабленням окисних процесів у клітинах і тканинах організму, чи воно є просто результатом асфіксії, яка розвивається під час шоку у свинок в результаті спазми гладкої мускулатури бронхів. Щоб з'ясувати це, ми дослідили, як впливає асфіксія на оксиредукційний потенціал крові.

Асфіксія спричинялась у свинок і собак перетискуванням оголеної трахеї. Як приклад подаємо результати, одержані нами у свинок (таблиця 4).

З цих даних ясно видно, що асфіксія супроводиться зниженням оксиредукційного потенціала крові. З виникненням ацидозу це не зв'язане, бо наші вищеподані дослідження показали, що падіння лужного резерву з невеликим падінням *p*H крові не позначається на величині потенціала.

Таблиця 4

Час дослідження	$E_н$ в mV	
	Свинка № 21	Свинка № 22
До експерименту	214,5	219,5
Перетиснуто на 2 хв. трахею	199,5	189,5
Через 5 хв. після звільнення трахеї	Загинула	169,5
Через 15 хв. після звільнення трахеї	—	214,5
Знову перетиснуто на 2 хв. трахею	—	194,5

Єдино правильним поясненням є, на нашу думку, те, що під впливом аноксемії настає перестройка залізовмісних систем з порушенням співвідношення між [ox] і [red] факторами.

Цей механізм, виходить, можна покласти в основу пояснення падіння потенціала при анафілактичному шоку.

Проте самою асфіксією цілком пояснити падіння потенціала не можна. Величина його, залежачи від тривалості шоку, не пропорціональна тяжкості клінічних симптомів. Так, найбурхливіший, найшвидший перебіг шоку в наших дослідах характеризувався зниженням потенціала (свинки № 11, 23 і 24 таблиці 1). З другого боку, ми могли констатувати падіння потенціала і при шоку з підгострим та хронічним перебігом (таблиця 5).

Таблиця 5

№ свинки	$E_н$ в mV до шоку	$E_н$ в mV через 20 хв. після реіньекції	Різниця в mV	Примітка
5	202,0	173,0	29	6,0 *см*³ кінської сироватки внутрішньочеревно
6	214,5	189,5	25	
9	213,8	188,5	25	0,2 *см*³ кінської сироватки внутрішньочеревно

У свинок, поданих в таблиці 5, явища шоку були виражені слабко. Спостерігався лише неспокій і почухування мордочки. Разом же з тим падіння потенціала було досить різке. З цих даних виразно випливає, що крім асфіксії падіння потенціала обумовлюється зменшенням інтенсивності окисних процесів у клітинах і тканинах при анафілактичному шоку, що безпосередньо було виявлено, як ми вже вказували, рядом авторів при дослідженні тканинного дихання методом Варбурга.

Природним тут буде припущення про можливість змін потенціала в результаті зменшення окисних процесів у самих формених елементах крові, насамперед у лейкоцитах. Щоб з'ясувати це питання, ми поставили досліди з вивченням впливу на потенціал додання сироватки до крові сенсибілізованої морської свинки in vitro. Дані наведено в таблиці 6.

Постановка дослідів була така: $E_н$ крові сенсибілізованої свинки вимірявся в електроді-шприці. Після цього через голку в шприц насмоктувалася кінська сироватка (0,1 *см*³ на 1,0 *см*³ крові) і робилися нові виміри. Стан сенсибілізованих свинок перевірявся спричинененням у них після

Таблиця 6

№ досліду	E_H до додання сироватки	E_H після додання сироватки через			
		1 хв.	5 хв.	10 хв.	15 хв.
1	233,8	—	233,8	—	—
2	223,8	—	225,8	—	—
3	226,8	226,8	226,8	226,8	—
4	226,8	226,8	—	—	226,8

досліду з кров'ю in vitro анафілактичного шоку. Всі чотири свинки, з якими були поставлені ці досліди, дали картину шоку з летальним кінцем.

Як видно з таблиці 6, додання поза організмом сироватки до крові сенсибілізованої свинки потенціала не міняє. Отже виявлене нами при шоку падіння потенціала крові зв'язане з пригніченням окисних процесів у клітинах і тканинах. Тканинні процеси на крові позначаються не зразу. Цим і пояснюється те, що блискавичні форми шоку, які кінчаються смертю через 1—3 хвилини після реіньєкції, характеризуються невеликим падінням потенціала і те, що падіння E_H крові наростає поступово, залежачи від тривалості шоку.

Виявлений нами факт є ще одним доказом правильності теорії анафілактичного шоку, запропонованої акад. О. О. Богомольцем. Інактивація каталітичних (насамперед окисних) процесів у клітинах, яка настає при шоку, позначається на крові падінням оксиредукційного потенціала.

Отже в механізмі падіння E_H крові беруть участь і анафілаксія (особливо при гострому шоку), і падіння окисних процесів у клітині. Саме ж падіння потенціала вказує на те, що при анафілактичному шоку у свинок напруженість окисних процесів в організмі падає.

Висновки

1. Анафілактичний шок у морських свинок супроводиться значним падінням оксиредукційного потенціала крові, в той час як одноразове введення сироватки несенсибілізованим тваринам і просте повторне взяття крові не позначаються на величині потенціала.

2. Додання сироватки до крові сенсибілізованих свинок in vitro не супроводилося змінами потенціала. Отже виявлене нами падіння потенціала при шоку не є результатом реакції антиген—антитіло у крові.

3. Поскільки в картині анафілактичного шоку морських свинок значне місце займає спазма бронхів, можна було припустити, що падіння потенціала є результатом анафілаксії, яка настає при шоку. І дійсно, досліди показали, що асфіксія, спричинена затиском трахеї, супроводиться падінням потенціала крові. Проте падіння потенціала при анафілактичному шоку йде не паралельно клінічним проявам і може спостерігатися при шоку як з підгострим, так і хронічним перебігом.

Отже при шоку падіння оксиредукційного потенціала обумовлене не тільки самою асфіксією (порушення „зовнішнього дихання"), але і глибоким пригніченням в момент шоку окисних процесів у клітинах.

4. Виявлене при анафілактичному шоку падіння оксиредукційного потенціала, що говорить, як і в раніш вивчених нами випадках, про

падіння окисних процесів у клітинах, дає ще один доказ за клітинну теорію анафілаксії, згідно з якою в момент анафілактичного шоку стається інактивація насамперед окисних процесів у клітинах організму (Богомолець).

Оксиредукционный потенциал крови при анафилактическом шоке

Доц. Р. Е. Кавецкий (Киев) и *доц. И. А. Ойвин* (Хабаровск)

В предыдущих наших работах мы показали, что E_H (оксиредукционный потенциал) крови, определяемый в электроде-шприце нашей конструкции, представляет стойкую величину, которая, незначительно колеблясь при повторных определениях у одного и того же индивидуума, мало отличается у отдельных индивидуумов.

Исходя из того, что анафилактический шок сопровождается резким падением окислительных процессов, о чем можно судить как на основании косвенных данных, так и на основании прямых опытов с изучением тканевого дыхания, мы поставили своей задачей изучить изменения оксиредукционного потенциала крови во время анафилактического шока.

Исследования были поставлены на 34 морских свинках. Сенсибилизация производилась 0,05 *см*³ лошадиной сыворотки подкожно. Шок вызывался реинъекцией той же сыворотки в некоторых случаях интраперитонеально (6,0 *см*³ по Безредка), а в других—интракардиально (0,2 *см*³) через 25—35 дней после первой инъекции. Оксиредукционный потенциал (E_H) крови измерялся електродом-шприцом нашей конструкции.

Определение E_H артериальной крови морских свинок в нормальном состоянии показало, что средняя величина его равняется 210,4 mV.

При исследовании влияния анафилактического шока на E_H крови потенциал измерялся перед реинъекцией и в разные сроки после нее. Первая серия опытов была поставлена с острым анафилактическим шоком.

Исследование показало, что острый шок сопровождается закономерным падением потенциала крови и тем большим, чем продолжительнее шок (таблицы 1 и 2 украинского текста).

Можно было предположить, что падение E_H связано не с шоком, а является следствием кровопотери и травмы, так как кровь для измерений бралась посредством кардиопункции. Но контрольные опыты (вторичное взятие крови через полчаса после взятия 4,0—5,0 *см*³ крови) показали небольшие сдвиги E_H, почти лежащие в пределах ошибки метода. Кроме того, поставленные контрольные опыты с введением интракардиально 0,2 *см*³ лошадиной сыворотки несенсибилизированным животным показали, что величина E_H в связи с этим не меняется.

Возник вопрос, — с чем связано обнаруженное нами падение потенциала при шоке — с ослаблением ли окислительных процессов в клетках и тканях организма, или является просто результатом асфиксии, развивающейся во время шока у свинки вследствие спазма гладкой мускулатуры бронхов. Для выяснения этого мы предприняли исследования влияния асфиксии на оксиредукционный потенциал крови.

Асфиксия вызывалась у свинок и собак пережиманием обнаженной трахеи. Данные опытов определенно говорят, что асфиксия сопровождается понижением E_H крови. С возникновением ацидоза это не связано, так как наши исследования показали, что падение щелочного резерва с небольшим падением *p*H крови не отражается на величине потенциала.

Единственно верным объяснением является, по нашему мнению, следующее: под влиянием аноксемии происходит перестройка железосодержащих систем с нарушением соотношения между [ox] и [red] факторами.

Этот механизм можно положить в основу объяснения падения потенциала при анафилактическом шоке.

Однако одной асфиксией полностью объяснить падения потенциала нельзя. Величина падения его зависит от продолжительности шока и не пропорциональна тяжести клинических симптомов. Так, наиболее бурный и быстрый шок в наших опытах характеризовался малым понижением потенциала (свинки № 11, 23, 24 в таблице 1 украинского текста). С другой стороны, мы могли констатировать резкое падение потенциала и при подостро и хронически протекающем шоке.

Из этого явственно следует, что кроме асфиксии падение потенциала обусловливается происходящим при анафилактическом шоке уменьшением интенсивности окислительных процессов в клетках и тканях, что непосредственно было обнаружено рядом авторов при исследовании тканевого дыхания методом Варбурга.

Естественным здесь является предположение о возможности изменений потенциала благодаря уменьшению окислительных процессов в самых форменых элементах крови (в первую очередь в лейкоцитах). Для выяснения этого вопроса были поставлены опыты для изучения влияния на потенциал прибавления сыворотки к крови сенсибилизированной морской свинки in vitro. Данные приведены в таблице 6 украинского текста.

Как видно, прибавление вне организма сыворотки к крови сенсибилизированной свинки потенциала не изменяет. Следовательно, обнаруженное нами при шоке падение потенциала крови связано с угнетением окислительных процессов в клетках и тканях. Отражение тканевых процессов в крови наступает не сразу. Этим и объясняется то, что молниеносные формы шока, сопровождающиеся летальным исходом через 1—3 минуты после реинъекции, характеризуются небольшим падением потенциала, и то, что падение E_H крови настает постоянно, завися от продолжительности шока.

Обнаруженный нами факт является еще одним доказательством в пользу правильности теории анафилактического шока, предложенной акад. А. А. Богомольцем. Наступающая при шоке инактивация каталитических (в первую очередь окислительных) процессов в клетках отражается в крови в виде падения оксиредукционного потенциала.

Следовательно, в механизме паденяя E_H крови принимают участие и асфиксия (особенно при остро протекающем шоке), и падение окислительных процессов в клетке.

Выводы

1. Анафилактический шок у морских свинок сопровождается значительным падением оксиредукционного потенциала крови, в то время как однократное введение сыворотки несенсибилизированным животным и простое повторное взятие крови не отражается на величине потенциала.

2. Добавление сыворотки к крови сенсибилизированных свинок in vitro не сопровождалось изменениями потенциала. Следовательно, обнаруженное нами падение E_H при шоке не является результатом реакции антиген—антитело в крови.

3. Асфиксия, вызванная зажатием трахеи, сопровождается падением потенциала крови. Однако падение E_H при анафилактическом шоке идет не параллельно клиническим проявлениям и может наблюдаться как при

подостром, так и при хронически протекающем шоке. Следовательно, при шоке падение оксиредукционного потенциала обусловлено не только одной асфиксией (нарушением „внешнего дыхания"), но и глубоким угнетением в момент шока окислительных процессов в клетках.

4. Падение оксиредукционного потенциала крови при анафилактическом шоке, говорящее о падении окислительных процессов в клетках, дает еще одно доказательство в пользу клеточной теории анафилаксии акад. А. А. Богомольца.

Oxidation-Reduction Potential of the Blood in Anaphylactic Shock

Dozent R. Kavetsky (Kiev) and *Dozent I. Oivin* (Khabarovsk)

In previous papers, the authors showed that the E_H (oxidation-reduction potential) of the blood determined by a specially designed electrode syringe is a stable magnitude which varies only slightly on repeated determination in one and the same individual and varies little among different individuals.

Since anaphylactic shock is accompanied by a precipitous fall of oxidizing processes, which can be inferred from indirect data as well as from direct observation of tissue respiration, the authors set themselves to studying the changes in the oxidation-reduction potential of the blood during anaphylactic shock.

Investigations were conducted on 34 guinea pigs. Sensitization was obtained with 0.05 c.c. doses of horse serum introduced subcutaneously. Shock was provoked by reinjection of the same serum in some cases intraperitoneally (6.0 c.c. by Bezredka-s method) and in other intracardially (0.2 c.c.) 25—35 days after the first injection. The oxidation-reduction potential (E_H) was measured by an electrode syringe designed by the authors.

Determination of the E_H of the arterial blood of normal guinea pigs showed that its average is 210.4 mV. In investigating the effect of anaphylactic shock on the E_H of the blood, the potential is determined before reinjection and at various intervals afterwards. In the first series of experiments acute anaphylactic shock was induced.

The investigation showed that acute shock is attended by a regular drop in blood potential which is the greater when the shock is more sustained (tables 1 and 2 of the Ukrainian text).

It might be presumed that the E_H drop is not connected with shock but is a consequence of loss of blood and trauma, since blood for measuring purposes was taken by means of cardiopuncture. However, the control tests (a secondary taking of blood within a half hour after taking 4—5 c.c. of blood) showed small shifts in E_H which lay almost within the limits of experimental error. In addition, control tests were performed, consisting in intracardial introduction of 0.2 c.c. of horse serum into the non-sensitized animals, which showed that the magnitude of E_H is unchanged by the procedure of measurement.

The question arose as to whether the potential drop found by the authors was the result of a weakening of oxidizing processes in the cells and tissues of the organism, or was simply the result of asphyxia developed in the guinea pig during shock as a consequence of spasma of the smooth bronchial musculature. In order to decide this question, an investigation of the effect of asphyxia on the oxidation-reduction potential of the blood was carried out.

Asphyxia was induced in guinea pigs and dogs by pressing the exposed trachea. The data of these testsshow that asphyxia is accompanied by an E_H drop. It is not connected with acidosis, since our experiments showed that a drop in the alkaline reserve, with a resulting *p*H drop, does not affect the magnitude of the potential.

The only true explanation in the authors' opinion is that anoxemia produces a reconstruction of the iron-containing systems and a disturbance in the relative proportions of [ox] and [red] factors.

This mechanism is at the basis of the potential drop during anaphylactic shock.

However, potential drop cannot be explained by asphyxia alone. The magnitude of the drop depends on the duration of shock and is not proportional to the severity of the clinical symptoms, Thus, the most violent case of shock in our experiments was characterized by a slight drop in potential (guinea pigs 11, 23, and 24 in Table 2 of the Ukrainian text). On the other hand, a sharp drop was recorded in cases of subacute and chronic shock.

It is clear from this that the drop in potential is conditioned not only by asphyxia but also by the decrease in intensity of the oxidizing processes in the cells and tissues which occurs during anaphylactic shock and which has been directly discovered by a number of investigators in studying tissue respiration by Warburg's method.

The assumption that changes in potential may possibly be due to a decrease in oxidizing processes in the blood elements themselves (in the leucocytes first of all) is quite natural here and experiments were carried out in order to clear how the introducing of serum into the blood of sensitized guinea pigs in vitro affects the potential. The data are given in Table 6 of the Ukrainian text.

As may be seen, the potential is not changed upon introduction of serum from without the organism into the blood of sensitized guinea pigs. Consequently, the potential drop observed during shock is connected with the depression of oxidizing processes in the cells and tissues. The tissue processes are not immediately reflected in the blood. This explains why the rapid form of shock, which ends lethally within 1—3 minutes after reinjection is characterized by a small potential drop, and why the drop in the E_H of the blood increases steadily with the duration of shock.

This fact is still another proof in favour of the theory of anaphylactic shock proposed by A. Bogomoletz. The inactivation of the catalytic (especially oxidation) processes in the cells during shock is reflected in the drop in oxidation-reduction potential.

Consequently the factors in the E_H drop are asphyxia (especially in acute shock) and the weakening of the oxidizing processes in the cell.

Conclusions

1. Anaphylactic shock in guinea pigs is attended by a considerable drop in the oxidation-reduction potential of the blood, while a single administration of serum to unsensitized animals or a simple secondary taking of blood do not affect the magnitude of the potential.

2. Introduction of serum into the blood of sensitized guinea pigs in vitro is not accompanied by changes in potential. Consequently, the drop in E_H during shock discovered by the author is not the result of antigen-antibody reaction in the blood.

3. Asphyxia by pressure on the trachea is accompanied by a drop in blood potential. However, the drop in E_H during anaphylaxis does not parallel the clinical manifestations and can be observed in the subacute as well as in the

chronic forms of shock. Consequently, the drop in oxidation-reduction potential during shock is conditioned not only by asphyxia (disturbance of „outer breathing") but by a profound depression of oxidizing processes in the cells during shock.

4. The drop in the oxidation-reduction potential of the blood during anaphylactic shock, which indicates a drop in the oxidizing processes in the cells is another proof in favour of the cellular theory of anaphylaxis proposed by A. Bogomoletz.

Процеси збудження і гальмування сполучної тканини

Проф. І. М. Гольдберг (Воронеж)

Найрізноманітніша симптоматологія алергії здебільшого проявляється різними мезенхімальними реакціями на подразнення. Характерним при цьому є наявність бурхливих реакцій на відносно слабкі подразники. Отже при алергії ми маємо справу з підвищеною збудливістю мезенхіми. Це примушує нас думати, що для з'ясування патогенезу алергії потрібне поглиблене вивчення патофізіології мезенхіми.

Якщо тепер ми знаємо до певної міри закономірності роботи м'язів, нервів, залоз та інших диференційованих елементів організму, то сполучна тканина для нас—tabula rasa.

Тепер морфологія сполучної тканини добре вивчена. Відомо ряд фактів про фізіологічне значення її в водно-сольовому обміні, виробці антитіл тощо. Надзвичайно багато робіт присвячено так званому ретикулоендотелієві.

Нам думається, проте, що учення про ретикулоендотелій навряд чи може дати відповідь на питання про закономірності функції сполучної тканини. Ізольоване вивчення фагоцитарної здатності мезенхімальних клітин є досить штучною, чисто морфологічною побудовою. Щоб ці клітини могли абсорбувати фарбу, треба, щоб остання була приставлена з крові до названих клітин. Цей процес здійснюється пропотіванням тканинної рідини. Отже фагоцитоз фарби мезенхімальними клітинами є по суті лише морфологічною деталлю процесів пропотівання тканинної рідини і лімфотворення. Якщо з якихнебудь причин перехід рідини з крові у тканини припиняється, то припиняється і приставка фарби до клітин ретикулоендотелію, — виникає явище, яке навряд чи справедливо називати „блокадою" ретикулоендотелію. Указані міркування та ряд інших привели нас до висновку, що вивчення ретикулоендотелію навряд чи може дати потрібний критерій для міркування про закономірності функціонування сполучної тканини.

Проте тепер ми стоїмо перед фактом, що прямих методів, які дозволили б спостерігати функцію сполучної тканини, немає. Тому, природно, доводиться шукати непрямих способів для вивчення закономірностей функціонування сполучної тканини.

В проведених нами дослідженнях ми виходили з таких загальних даних: 1) численні роботи (Höber, Krogh, Niina та інші) показали, що в період збудження підвищується проникність тканин; 2) роботи Gildemeistera, Ebbecke та інших довели, що в період збудження знижується опірність тканин до проходження прямого електричного струму. Ці критерії, нам здавалося, можна було застосувати до вивчення закономірностей у процесах збудження сполучної тканини.

Як на об'єкті дослідження ми спинилися на шкірі, бо вона найприступніша для безпосереднього спостереження.

Роботи Krogh-а, Кузнецовського та інших авторів показали, що під впливом подразнення різко підвищується проникність підшкірної клітковини для введеної у кров трипанової синьки. Даний феномен розгляда-

ється указаними авторами як результат, що виникає при подразненні, гіперемії. З цим тлумаченням ми не згодні, бо дуже добре відомі приклади того, що при гіперемії може виникнути як підсилене пропотівання, так і зворотний процес, тобто підсилене всмоктування.

Ми вважаємо, що напрям пересування тканинної рідини залежить від стану сполучної тканини, яка оточує судини. Цей погляд уперше був висловлений Вірховим і цілком узгоджується з сучасними поглядами на патогенез набряку (Siebeck, Nonnenbruch та інші). Першим нашим завданням було з'ясувати, які подразники, що викликають артеріальну гіперемію, однаково сприяють підсиленому пропотіванню трипанової синьки, уведеної в кров.

Ряд дослідів, поставлених на кроликах, привів нас до висновку, що діяння різних подразників, хоч вони всі спричиняли однакову судинну реакцію, далеко неоднотипне. В той час як під впливом бензолу, тепла, лугів і розвитку феномену Arthus-а звичайно різко підвищувалася проникність, подразнення скипидаром або зовсім не підвищувало проникності, або давало незначний перехід фарби у підшкірну клітковину. Такі ж подразники, як кислота, етиловий спирт, камфорна олія, гірчичники, механічна скарифікація, зовсім не спричиняли підвищення проникності. Отже, коли прийняти, що підвищена проникність свідчить в даних випадках про збудження сполучної тканини, то ми бачимо, що якість подразників відограє велику роль і що не всі подразники викликають збудження сполучної тканини.

Численні спостереження давно показали, що збудливість сполучної тканини міняється. Це експериментально вперше показав Samuel. Гамалея висловив думку, що сполучна тканина після пережитого збудження переходить у рефрактерний стан. Нам здається правильніщим назвати цю властивість сполучної тканини гальмуванням. Збудження і гальмування є невід'ємними атрибутами життя, але, звичайно, кожна тканина, у зв'язку з особливостями будови і функції, проявляє ці властивості по-різному.

Наші дослідження показали, що коли спричинити подразнення якоїнебудь ділянки шкіри у кролика бензолом, то через 3—4 дні повторне подразнення тої самої ділянки бензолом не приведе до підвищення проникності, хоч гіперемія при цьому розвивається надзвичайно різко. Нормальні ділянки шкіри, тобто попередньо не подразнені бензолом, зберігають звичайну збудливість, і змазування їх бензолом (первинне) веде до звичайного підвищення проникності. Це змінене ставлення ділянки шкіри до подразника ми схильні вважати проявом гальмування в обмеженій ділянці шкіри. Тут гальмування настало після пережитого збудження. Введення в кров колоідальних металів, виготовлених методом опромінення кварцовою лампою, показало, що при цьому розвивається гальмування надзвичайно універсально, тобто змазування бензолом різних ділянок шкіри після інтравенозної іньекції колоідальних металів не дає підвищення проникності. В дальшому перед нами постало питання, — яка роль нервової системи в описаних змінах реакцій сполучної тканини.

Ми поставили досліди, зовсім аналогічні вищеописаним, на задній кінцівці кроликів після попередньої перерізки сідничного нерва. Проте істотних змін в реакції сполучної тканини на подразнення перерізка нерва не справила. Це дає нам підставу думати, що мова йде тут про самостійну реакцію сполучної тканини без участі центральної нервової системи.

Проте, коли ми продовжили наші досліди, щоб переглянути хід реакції сполучної тканини на фоні тривалого подразнення нерва, то одержали істотну різницю. Ми спричиняли тривале подразнення нерва введенням у периферичну частину перев'язаного сідничного нерва бензолу.

При цьому реакція збудження була дуже бурхлива; реакції ж гальмування на даній ділянці нам одержати не вдалося.

Отже, ми бачимо, що штучне подразнення нерва повело до стійкого підвищення сполучної тканини, яке в дальшому не переходить у гальмування.

Наші дослідження показали, що в нормальних кроликів гальмування, спричинене одноразовим подразненням бензолом, триває, видимо, дуже довго (простежено 2 місяці). Разом з тим ряд факторів мають здатність знімати наявне гальмування, тобто вертати шкірі її нормальну збудливість. Зокрема, гальмування знімається інтравенозними іньекціями кінської сироватки і пептону. Щодо лізатів проф. Тушнова, то їх діяння було неоднорідним: церебролізат діяв подібно до сироватки, тесто- і мамалізати не тільки не знімали гальмування, а, навпаки, самі спричиняли, подібно до колоідальних металів, загальне гальмування.

Далі виявилося, що порушення живлення також позначається на реакції шкіри. Повне голодування давало ослаблення збудження і не позначалося на виникненні гальмування. Тривале перебування тварин (кроликів) на авітамінозній дієті підсилювало збудливість шкіри, і в цих кроликів не удалося виробити явищ гальмування, — повторне подразнення тої самої ділянки шкіри в авітамінозних кроликів вело не до гальмування, а до сумації подразнень.

Отже, як відмічалося, стан збудження, що виникає слідом за пережитим збудженням, може тривати у нормальних кроликів довго, але разом з тим цей стан оборотний і під впливом ряду факторів, вивчення яких ми продовжуємо, може швидко порушитися.

В дальшому перед нами постало питання, чи є універсальним гальмування сполучної тканини щодо різних подразників, чи тут позначається певний специфізм, зв'язаний з якістю подразника.

Досліди показали, що гальмування, вироблене на бензол, не поширюється на інші подразники, тобто ділянка шкіри, у якій з'явилося гальмування на бензол, після попереднього подразнення останнім може дати звичайне збудження при діянні тепла.

З другого боку, загальне гальмування, спричинене введенням колоідальних металів, універсальніше; при цьому можна спостерігати гальмування щодо бензолу, феномену Arthus-а, а також на суспензію стафілококів. Указані своєрідності процесів збудження і гальмування сполучної тканини, нам думається, можуть дати ключ до розуміння впливу так званої неспецифічної терапії. Всі неспецифічні методи терапії мають одну спільну рису — вони завжди подразники. Вони викликають спершу збудження мезенхімальних елементів, за яким може настати гальмування останніх. Проте в умовах патології не виключено, що назване збудження мезенхіми може перейти не в стан гальмування, а навпаки — дати сумацію збуджень. Як відзначено вище, процеси збудження і гальмування нами вивчалися на підставі зміни проникності сполучної тканини щодо трипанової синьки. У дальшому ми намагалися ці явища вивчати, спостерігаючи швидкість розсмоктування іньекованого фізіологічного розчину.

Нарешті, досліди з вивченням електропровідності шкіри показали, що при збудженні перешкоди на шляху прямого струму знижувалися. Цей стан зберігався довгий час. Повторне подразнення тої самої ділянки через чотири дні не міняло в дальшому електропровідності. Отже, застосовуючи різні методи, ми в основному одержали однотипні дані. Проте, зважаючи на те, що всі наші критерії збудження і гальмування сполучної тканини є не прямі, а посередні, ми не можемо вважати їх достатніми і тепер виробляємо нові тести для вивчення указаних феноменів.

Вищеописані біологічні закономірності поводження сполучної тканини потребували в дальшому розшифрування як морфології, так і хемізму тканин при процесах збудження і гальмування.

Спроби морфологічного аналізу не дали нам істотних результатів. Фарба при збудженні розповсюджувалася зовсім дифузно через всю товщу сполучної тканини; відмітити в якихнебудь елементах накупчення фарби нам не удалося. Щодо змін хемізму шкіри при указаних процесах, то це питання вивчалося досить докладно нашим асистентом д-ром Будиліним. За даними д-ра Будиліна, при збудженні різко міняється іонний склад — збільшується концентрація H_2O, K, Ca, Na, Cl. Дуже значно, майже на 50%, зростає коефіцієнт K : Ca.

Указані зміни іонного складу тривають дуже довго. Нове подразнення тої самої ділянки тим самим подразником майже не змінює в дальшому іонного складу. Повторне ж подразнення різними подразниками веде не до гальмування, а до сумації ефекту, тобто іонний склад починає ще більш мінятися в тому самому напрямі.

Введення колоідальних металів нормальному кроликові само по собі спричиняє пересунення води та іонів у підшкірну клітковину. Нанесення подразника на шкіру кролика після попереднього введення колоідальних металів викликає на місці подразника порівняно невеликі зміни іонного складу.

Отже ці дані показують, що вводжуваний колоідальний метал впливає на іонний склад цієї підшкірної клітковини подібно до того, як місцевий подразник тільки на місці свого діяння.

Цим, нам думається, пояснюється те, що місцеві подразники, викликаючи локальні збудження, дають в дальшому чисто місцеве гальмування, в той час як колоідальні метали, спричиняючи загальне збудження мезенхіми, дають в дальшому універсальніше гальмування всієї підшкірної клітковини.

Експериментуючи в дальшому на вирізаних переживаючих кусочках шкіри, д-р Будилін виявив, що подразнення бензолом переживаючих кусочків шкіри підвищує їх гідрофільність порівняно з контрольними. Ці досліди говорять, що указані вище процеси відбуваються у сполучній тканині самостійно і не зв'язані з іннервацією та кровообігом, хоч, само собою розуміється, що в цілому організмі нервові впливи в свою чергу можуть позначитися на ході указаних реакцій сполучної тканини, про що було сказано вище.

Процессы возбуждения и торможения соединительной ткани

Проф. И. М. Гольдберг (Воронеж)

Целью наших исследований было выявить основные закономерности возбуждения соединительной ткани.

В качестве объекта исследования мы взяли подкожную клетчатку кролика. Критериями состояния возбуждения были: 1) феномен проницаемости и 2) изменения сопротивляемости кожи прохождению прямого электрического тока.

Работы Гебера, Ниина, Гельгорна и других показали, что проницаемость клеток и тканей повышается в состоянии возбуждения. Исследования Крога и Кузнецовского обнаружили, что при раздражении кожи последняя становится легко проницаемой для коллоидных красок, в частности для трипановой синьки.

Нам удалось показать, что в возникновении данного феномена играет большую роль качество наносимого на кожу раздражителя. В то время как бензол, тепло, щелочи, а также феномен Артюса действительно повышали проницаемость кожи, другие раздражители, например, спирт, камфора, горчичники, кислоты, механическая скарификация кожи, несмотря на вызываемую ими гиперемию, не повышали проницаемости для трипановой синьки.

Исходя из мысли, что возбуждение должно итти с торможением живой ткани, мы попытались вызвать торможение искусственно. Нам удалось обнаружить, что участок кожи, переживая состояние возбуждения в ответ на раздражение, переходит спустя 3—4 дня в состояние торможения и что повторное раздражение этого участка не вызывает повышенной проницаемости. Это состояние длится, повидимому, долго, ибо спустя пять недель после нанесенного раздражения бензолом нам удавалось еще констатировать состояние торможения. Это торможение было строго локализированным на участке, на который наносилось раздражение бензолом.

Остальная кожа при этом в процесс торможения не вовлекалась. Введение коллоидных металлов (Fe + Cu), полученных путем облучения кварцевой лампой (метод, разработанный кафедрой патофизиологии Воронежского мединститута), вызывает общее торможение всей соединительной ткани кожи.

Перерезка седалищного нерва не отражается на описанных выше явлениях. Однако длительное раздражение перерезанного седалищного нерва путем введения в периферический конец его бензола изменяло характер реакции, — торможение не возникало.

Получаемое после местного раздражения нормальной кожи торможение до известной степени специфично, т. е. торможение на бензол возникало после возбуждения иным раздражителем, в частности теплом.

Кожа, давшая торможение на введение коллоидных металлов (Fe + + Cu), облученных кварцевой лампой, давала торможение и на ряд раздражителей — бензол, феномен Артюса, эмульсию стафилококков.

Состояние торможения удавалось снять („растормозить") интравенозным введением белка, пептона; что касается лизатов, то некоторые из них (например, мамализат и тестолизат), наоборот, сами вызывали торможение.

Полное голодание вело к угнетению возбуждения и не препятствовало появлению торможения. Авитаминоз, не препятствуя возникновению возбуждения, не давал торможения.

Явление возбуждения и торможения нами изучались на основании скорости рассасывания физиологического раствора. Оказалось, что при возбуждении рассасывание шло значительно медленнее, чем при торможении.

Изучение сопротивляемости электрическому току показало, что при возбуждении сопротивляемость резко понижалась, при чем эта, относительно низкая, сопротивляемость оставалась чрезвычайно долго. Новое раздражение данного участка не изменяло уже дальше сопротивления электротоку.

Изменение химизма кожи при состоянии возбуждения и торможения изучалось д-ром Будылиным. Он обнаружил, что при возбуждении увеличивается количество в коже воды, Ca, K, Na и Cl. Очень резко увеличивается коэфициент K : Ca — почти на 50%. Повторное раздражение данного участка бензолом вызывает сравнительно ничтожное передвижение указанных ионов. Вторичное же раздражение теплом после первичного бензольного дает суммацию, т. е. вызывает новое увеличение количества воды, Na, Ca, K, Cl в коже.

Введение коллоидных металлов (Fe + Cu), облученных кварцевой лампой, само по себе вызывает резкую передвижку воды и ионов из крови в подкожную клетчатку.

Раздражение, нанесенное на кожу после введения указанных металлов, сравнительно мало изменяет ионный состав кожи.

Опыты д-ра Будылина показали, что на переживающих кусочках кожи удается путем бензольного раздражения констатировать состояние возбуждения по признаку большей гидрофильности данных кусочков по сравнению с контрольными, не раздраженными. Эти опыты говорят за известную автономность указанных кусочков по отношению к нервной системе и, кроме того, за независимость тканей от изменений кровообращения.

Excitation et dépression du tissu conjonctif

Prof. I. Goldberg (Voronezh)

Dans ce bref exposé nous présentons les résultats de nos études en ce qui concerne l'excitation et la dépression du tissu conjonctif chez le lapin.

Nous avons examiné 1. la perméabilité de la peau et 2. la résistance cutanée au courant électrique.

Geber, Nijina, Gelgorn et autres ont démontré que les cellules et les tissus en état d'excitation sont plus perméables. Selon Krogh et Kouznetzovsky la peau excitée est très perméable aux colorants colloïdaux, au bleu trypan en particulier. Nos examens montrent que les caractères de l'agent appliqué y jouent un rôle important. Tandis que le benzol, la chaleur, les bases ainsi que le phénomène d'Arthus augmentent la perméabilité cutanée au bleu trypan, d'autres agents tels par exemple que l'alcool, le camphre, le sinapisme, les acides ou une scarification ne le font pas malgré une hyperhémie visible.

La peau étant excitée passe au bout de 3—4 jours en état de dépression; une deuxième irritation n'augmente plus la perméabilité cutanée. Après une application de benzol la dépression était manifeste au bout de 5 semaines, et elle était strictement localisée. Les métaux colloïdaux (Fe, Cu) irradiés à la lumière de quartz provoquent une dépression du tissu conjonctif sous-cutané. L'albumine et la peptone introduites par voie veineuse enlèvent la dépression du tissu conjonctif; certains lysats (mammolysat, testolysat par exemple) la provoquent. Le régime de carence contribue à la disparition d'excitation et n'empêche pas l'apparition de dépression. L'avitaminose n'empêche pas l'apparition d'excitation et ne provoque pas de dépression.

Nous jugeons d'une excitation ou d'une dépression du tissu conjonctif d'après la vitesse d'absorption du sel physiologique; cette absorption s'opère plus vite si le tissu conjonctif est excité. En état d'excitation le tissu conjonctif perd sensiblement de sa résistance au courant électrique, et pour un espace de temps assez long; une deuxième irritation ne modifie pas la résistance considérée.

Selon les recherches du docteur Boudiline la peau mise en état d'excitation devient plus riche en eau, Ca, K, Na et Cl; le coefficient K:Ca est augmenté presque de 50 p. 100. La peau irritée par le benzol, ensuite par la chaleur est encore plus riche en ces éléments. Les métaux colloïdaux (Fe, Cu) irradiés à la lumière de quartz contribuent au passage de l'eau et des ions du sang vers le tissu conjonctif sous-cutané. Après une irritation par benzol les morceaux cutanés en survie montrent une hydrophylie augmentée.

Про *p*H запалення Артюса

А. Д. Адо (Казань)

Актуальна реакція (*p*H) запалених тканин виміряна тепер для багатьох видів запалень. Більшість вимірів стосується гострих гнійних запалень (фурункульоз, абсцес) або екссудатів, одержаних з різних запалених тканин чи порожнин людського організму (Schade, Neu Kirch, Halpert). Результати цих вимірів дозволили висунути зміни *p*H запаленої тканини як один з істотних показників, що характеризують запальний процес. H-гіперонія, за Shade та іншими авторами, зростає в міру наближення досліджуваного запалення до типу гнійного і безпосередньо вказує на інтенсивність гістолітичних процесів та інших ацидогенних факторів, які супроводять запальний процес.

Виміряли *p*H в запаленій тканині ми електрометрично з допомогою водневого електрода.

Щоб одержати необхідну для визначення *p*H кількість тканинної рідини в кінчику електрода, ми звичайно злегка натискували досліджувану тканину навколо місця введення електрода. Попутно відмічаємо, що так зване „визначення *p*H у тканинах" по суті в умовах прийнятої методики є визначенням *p*H у тканинній лімфі. Це робить, між іншим, майже неможливим електрометричне визначення *p*H в порівняно сухих тканинах з малою кількістю тканинної лімфи, наприклад, в нормальній шкірі кролика. На це вказував і Schade, описуючи свою методику.

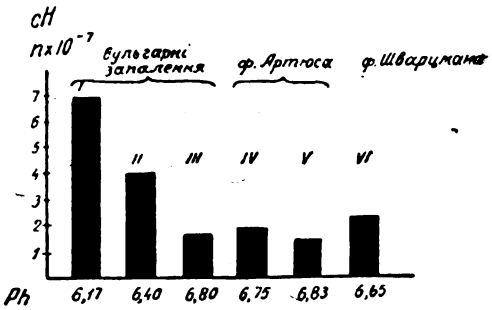
Тому ми не провадили порівняльних вимірів нормальної шкіри своїх кроликів. Проте в умовах набряклої та інфільтрованої запаленої тканини це утруднення ліквідується, очевидно, цими властивостями досліджуваної тканини. Від легкого натиску, як уже вказано, кінчик електрода наповнювався звичайно цілком достатньо для проведення визначення.

З насиченим каломелевим електродом досліджувана тканина з'єднувалася звичайним агаровим сифоном, кінчик якого приставлявся й утримувався пальцем на поверхні тканини, злегка змоченої насиченим розчином KCl. Сифон установлювався звичайно на відстані 3—4 *см* від водневого електрода. Ми спершу виконували вказівку Schade про перевірні визначення опору тканин між електродом і калій-хлоридною пов'язкою, провадячи порівняльне визначення *p*H у тканинній лімфі, яка лишилася в кінчику електрода, уже вийнятого з тканини.

Ми виймали, як описав Schade, електрод з досліджуваною лімфою в його кінчику і швидко переносили електрод на дерев'яну дощечку, просочену насиченим розчином KCl (KCl-Tisch за Schade). Рядом з електродом на цій дощечці встановлювався агаровий сифон і визначалась *p*H. Наші результати показали, проте, що опір кролячої ніжки на відстані 3—4 *см* настільки незначно впливає на вимірюваний потенціал, що на нього зовсім можна не зважати і результат від цього істотно не міняється. Різниця в показах потенціометра на такому столику порівняно з показами внутрішньотканинного визначення не перевищувала 1 *мм* мірної лінійки.

Визначення температури запаленої тканини, потрібне для обчислення величини *p*H, провадилося термоелектричним способом: один кінець-тер-

мопари (Cu-constantan) опускався в лід, а другий (голка) — у тканину замість водневого електрода. Термострум, реєстрований дзеркальним гальванометром, конденсувався і за попередньо виведеним для вживаної термопари графіком перераховувався в градуси Цельсія з точністю до $\pm 0{,}05°$. Попутно відмітимо, що проведені нами виміри температури в момент визначення і, виходить, введення в тканину електрода та газової сумішки показали, що температура виучуваних запалень порівняно низька. Тканина від маніпулювань, зв'язаних з виміром *p*H в точці визначення, як показали спеціальні дослідження, завжди трохи охолоджувалася. Проте ці температури тільки і є справжніми та необхідними для обчислення *p*H в умовах прийнятої методики, і тому вони подаються в наших таблицях. Цікаво, що в центральних некротичних зонах температура завжди нижча, ніж в периферійних ділянках запалення. Видимо, некроз, що зв'язаний із зниженням кровопостачання та обміну в цих ділянках, обумовлює відносно нижчу температуру їх.



Діаграма 1.

Всі наші дослідження проведено на кроликах, які добиралися по можливості тої самої ваги (2,0—2,5 *кг*), тої самої породи („Фландер"), тої самої статі (самці) і віку (8—10 місяців). Феномен Артюса виникав у результаті 5—6-разової сенсибілізації кролика сироваткою барана 2,0—3,0 *см*³ з кожною інекцією. Феномен Шварцмана викликався фільтратом b. coli, виготовленим за Шварцманом. Підготівна доза — 0,3 *см*³, розв'язуюча—0,5 *см*³ на 1 *кг* ваги тварини. Скипидарні запалення спричинялися введенням 0,3—0,5 *см*³ скипидару під шкіру живота або боку. Виміри *p*H при всіх видах запалення, як це видно з таблиць, провадилися через різний час після їх виникнення.

У першій групі дослідів виміри провадились у тканині з типовою реакцією Артюса. Результати цих вимірів подані в таблиці 1. В більшості випадків феномену Артюса запальна реакція під час виміру досягала класичної, геморагічно-некротичної, стадії свого розвитку. Виміри по можливості роблено для кожного досліджуваного запалення в двох зонах: 1) в геморагічно-некротичній, яка розташовувалася звичайно в центрі запалення Артюса, і 2) в інфільтративно-конгестивній, яка становила периферію досліджуваного запалення. В кожній зоні вимірювання провадилося в кількох точках (звичайно у трьох), і цифри, подані в таблиці 1, є середні з даних цих вимірів.

Значення *p*H запальної реакції в таблиці 1, як і в усіх дальших таблицях, подано для тої температури, яка означена в графі „температура тканини". В графі „сенсибілізація" чисельник дробу становить кількість кубічних сантиметрів сироватки, введеної тварині при сенсибілізації, а знаменник — кількість днів між окремими введеннями.

Перед тим, як перейти до аналізу даних цієї таблиці, ми подамо другу групу дослідів з вимірами *p*H вульгарних, переважно скипидарних, запалень, проведених також на кроликах (таблиця 2). Крім того для порівняння результатів вимірів *p*H у запаленні Артюса з результатами вимірів у скипидарному запаленні, а також у запаленні Шварцмана, подана діаграма 1. *c*H і *p*H в цій діаграмі є середніми значеннями *p*H з наведених у таблицях.

Таблиця 1

pH запалення Артюса

№ досліду	Сенсибілізація: сироватка в *см*³ / Дні	Години після розв'язуючої іньекції	Інфільтративно-конгестивна зона		Геморагічно-некротична зона	
			Температура тканини (°C)	pH *t*'	Температура тканини (°C)	pH *t*'
1	2+3+3±3+3 / 4+5+5+5	20	34,20	6,52	33,30	6,67
2	2+3+3+3+3 / 5+6+6+6	24	35,45	6,38	34,50	6,61
3	2+3+3+3+3 / 5+6+6+6	24	33,70	6,91	34,80	6,78
4	3+3+3 / 6+8	34	36,05	6,73	—	—
5	2+3+3+3+3 / 4+6+6+6	18	34,10	6,78	33,70	6,97
6	3+3+3+3+3 / 6+6+6+6	36	34,70	6,79	34,50	6,80
7	3+3+3+3+3 / 5+6+7+8	48	32,15	6,80	31,80	6,85
8	3+3+3 / 6+8	48	34,20	6,97	—	—
9	3+3+3+3+3 / 6+5+5+6	72	—	—	30,60	6,89
10	3+3+3+3+3 / 6+8+5+5	72	31,80	6,92	30,85	7,07

Стовпець *I* наведеної діаграми означає кислотність у скипидарному запаленні, вимірювану в більшості випадків (таблиця 2) у стадії інфільтрату з початком гнійного розтоплення. Стовпець *II* означає кислотність у грануляційній тканині, яка розвивається після скипидарного абсцесу. Стовпець *III* показує кислотність для хронічних запалень (його взято з роботи Schade). Стовпці *IV* і *V* відображають кислотність у запаленні Артюса: стовпець *IV* означає запалення в зоні інфільтрату, а стовпець *V*—в геморагічно-некротичній зоні (таблиця 1). Стовпець *VI* показує кислотність у запаленні Шварцмана в гемологічно-некротичній фазі його (таблиця 3).

При розгляді результатів вимірів *p*H в запаленні Артюса і у вульгарному скипидарному запаленні насамперед звертає на себе увагу далеко менша кислотність гіперергічного запалення порівняно з кислотністю вульгарного запалення.

Наші цифри *p*H феномену Артюса наближаються до значень *p*H, найдених Schade для хронічних запальних процесів (діаграма 1). Наші дані для скипидарних запалень відповідають даним Schade для гострих гнійних запалень. Дійсно, в той час як для запалення Артюса в стадії інфільтрату одержані нами значення *p*H мінялися в різних випадках від 6,38 до 6,97 (таблиця 1), у скипидарному запаленні, також у стадії інфільтрату, значення *p*H хиталося від 5,76 до 6,58 (таблиця 2).

Отже ці дані показують, що при гіперергічному запаленні Артюса H-гіпертонія розвивається в далеко меншій мірі, ніж при скипидарному

Таблиця 2

pH скипидарного запалення

№ досліду	Кількість введеного скипидару	Давність запалення	Стадія запалення	Температура запалення (°C)	pH
1	0,3 *см*³ під шкіру живота .	24 год.	Інфільтративно-конгестивна; екссудат жовтий	37,5	6,52
2	0,5 *см*³ під шкіру правого боку	48 год.	Інфільтративно-геморагічна; екссудат блідорожевий	33,8	6,12
3	0,5 *см*³ під шкіру живота. .	48 год.	Інфільтративно-геморагічна	34,6	5,76
4	0,5 *см*³ під шкіру живота . .	48 год.	Інфільтрат без крововиливів; екссудату мало	36,6	6,01
5	0,5 *см*³ під шкіру живота . .	8 діб	В центрі — некротична зона, по периферії її—геморагії; від здорової шкіри запалена тканина відокремлена валиком інфільтрованої тканини	33,5	5,87
6	0,4 *см*³ під шкіру живота. .	6 діб	Абсцес з некротичною поверхнею; при вколюванні електрода видушується жовтувато-білий гній	32,5	6,30
7	0,5 *см*³ під шкіру живота. .	10 діб	Виміри проведено на дні грануляційної виразки після абсцесу	33,4	6,40
8	$\frac{2\,см^3 + 2\,см^3}{4}$ 5% інфузорної землі під шкіру живота. .	48 год.	Щільний інфільтрат; з трудом удалося при натискуванні добути потрібну кількість екссудату	36,3	6,27

запаленні в нормергічних тканинах здорової тварини. Вони показують далі, що зміна кислотності в запаленій тканині при порівнянні різних запальних форм не є достатнім показником інтенсивності розвитку запалення.

Крім порівняння кислотності запалення Артюса з іншими видами запалень заслужує уваги взаємовідношення окремих зон або ділянок запалення Артюса. В таблиці 1 подані виміри *p*H в центральних частинах запалення Артюса, що являють собою поверхню некротизованої шкіри і підшкірної клітковини, і в периферичних частинах цього запалення, які складаються з інфільтрованої тканини, іноді з окремими крововиливами (таблиця 1 і діафрагма 1). Майже в усіх досліджених нами запаленнях Артюса (таблиця 1) активна реакція в центральних некротичних ділянках була менша, ніж кислотність в набрякло-інфільтрованій тканині, яка оточує ці ділянки.

Щоб з'ясувати питання про специфічність спостеріганого розподілу водневих іонів запалення Артюса ми виміряли концентрацію водневих іонів у запаленні за Шварцманом (таблиця 3). Відомо, що запалення Шварцмана різниться від запалення Артюса своїм патогенезом, але надзвичайно схоже на нього. Картина запалення Шварцмана різниться від картини запалення Артюса тільки значнішими крововиливами і різкішим переходом некротичного фокуса до нормальної шкіри. В іншому запалення Шварцмана — це геморагічно-некротичне запалення, яке так само швидко розвивається.

Ці особливості запалення Шварцмана не дозволяють в типових випадках виділити для виміру „зону інфільтрату". Випадки вимірів *p*H в зоні інфільтрату запалень належать, за Шварцманом, до редукованих форм цих запалень, не доведених, наприклад, при малій токсичності фільтрату Шварцмана, до типового вигляду.

Результати цих вимірів подаються в таблиці 3. З цієї таблиці випливає, що величина *p*H у запаленні Шварцмана в типовій геморагічно-некротичній стадії хитається від 6,26 до 7,08, тобто досить широко. Проте ні в одному випадку значення *p*H не досягали величини *p*H скипидарного запалення.

Таблиця 3

pH запалення Шварцмана

№ досліду	Час після розв'язуючої іньекції (год.)	Геморагічно-некротична стадія		Інфільтративно-конгестивна стадія (редукув.)	
		Т-ра запаленої тканини	*p*H *t*°	Т-ра запаленої тканини	*p*H *t*°
1	15	31,30	6,84	—	—
2	17	34,45	6,42	—	—
3	22	27,85	6,90	—	—
4	24	34,50	6,60	—	—
5	24	34,50	6,78	—	—
6	48	31,75	7,08	—	—
7	48	32,80	6,74	—	—
8	60	32,80	6,90	—	—
9	60	33,10	6,25	—	—
10	72	32,70	6,70	—	—
11	72	32,50	6,50	—	—
12	17	—	—	35,75	6,41
13	48	—	—	32,75	6,37
14	72	—	—	34,50	6,78
15	72	—	—	35,00	6,59

В редукованих формах запалення Шварцмана найдені величини *p*H мало різняться від величин вищенаведених типових форм і в усякому разі не дозволяли бачити закономірність у розподілі іонів залежно від стадії розвитку досліджуваного запалення, як це найдено для запалення Артюса. Схожість з запаленням Артюса тут в тому, що в одних випадках в швидко розвиваному запаленні з некрозом і крововиливами концентрація водневих іонів менша, ніж у скипидарних абсцесах, які відносно повільно розвиваються.

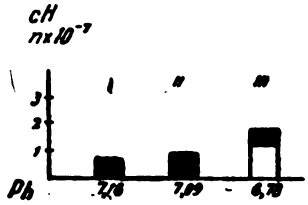
Щоб з'ясувати питання про те, чи всяка поверхнева некротична ділянка в розвиваному запаленні має менш кислу реакцію, ніж його периферичні ділянки, ми виміряли концентрацію водневих іонів у деяких формах скипидарних запалень, коли на поверхні запального фокуса розвивався некроз з крововиливом, що нагадував запалення Артюса. Результати вимірів показали, що в цих запаленнях некротична зона, проте, мала

більш кислу реакцію, ніж периферичні ділянки, тобто підлягала установленій Schade для запалень закономірності (таблиці 2 і 3).

Створюється враження, що найдений тип розподілу водневих іонів у запаленнях Артюса і Шварцмана залежить, поперше, від темпу розвитку цих запалень і, подруге, від особливостей їхнього патогенезу.

В дальших дослідах ми намагалися з'ясувати зв'язок деяких сторін патогенезу запалення Артюса із ступенем кислотності запаленої тканини. Щоб визначити вплив сенсибілізації на ступінь кислотності в розвиваному запаленні Артюса, ми виміряли активну реакцію для цього запалення через різний час після першого введення сироватки і, виходить, в різних стадіях розвитку феномену.

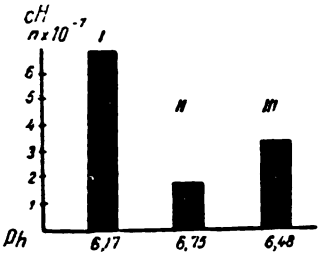
Відомо, що після другої і третьої іньекцій сироватки реакція Артюса доходить лише до стадії гіперемії, набряку і легкого інфільтрату поліморфноядерними лейкоцитами. Четверта і п'ята іньекції викликають реакцію з великим інфільтратом та окремими крововиливами. П'ята і шоста іньекції супроводяться розвитком закінченого геморагічно-некротичного запалення. В усіх стадіях розвитку феномену Артюса *p*H вимірювався через 24 години після розв'язуючої іньекції білка.



Діаграма 2. *p*H різних стадій запалення Артюса. Формула сенсибілізації $\frac{2+3+3+3+3}{4+5+6+6}$. Незатушована частина стовпця *III* є *p*H центральної частини запалення.

Діаграма 2 ілюструє взаємовідношення між величиною *p*H і стадією розвитку феномену Артюса. Стовпець *I* показує кислотність в запаленні Артюса, яке розвинулося до набряково-конгестивної стадії після другої іньекції білка, стовпець *II* — кислотність в інфільтрованій стадії після четвертої іньекції і стовпець *III* — кислотність у геморагічно-некротичній стадії після п'ятої іньекції сироватки.

Як видно з діаграми, чим більш сенсибілізована тканина і відповідно чим завершенішої стадії розвитку досягає реакція Артюса, тим більш кисла реакція запаленої тканини. Проте в центральній частині цілком закінченого запалення Артюса кислотність майже не різниться від кислотності в редукованому артюсі після другої іньекції сироватки.



Діаграма 3. *p*H в запаленні Артюса, в скипидарному запаленні і в їх комбінації.

Дальші досліди стосувалися виміру *p*H у вульгарно запаленій тканині (скипидар) у сенсибілізованого кролика після введення йому в цю запалену тканину сироватки антигену. Наші попередні дослідження показали, що при введенні антигену в попередньо вульгарно запалену тканину у відповідно сенсибілізованого кролика реакція або зовсім не розвивається, або буває різко ослаблена.

Досліди ставилися так. Сенсибілізованому до одержання феномену Артюса кроликові вводилося 0,5 *см*³ скипидару. Через 48 годин в розвиваний інфільтрат іньекувалося 2,0 *см*³ сироватки антигену, а для контролю — та сама кількість сироватки в нормальну шкіру і підшкірну клітковину. *p*H вимірявся в запаленій скипидаром тканині через 24 години після введення в неї сироватки — антигену. Одержані значення *p*H (5 дослідів) порівняно з значеннями *p*H у набряклому запаленні Артюса і скипидарному запаленні подані в діаграмі 3.

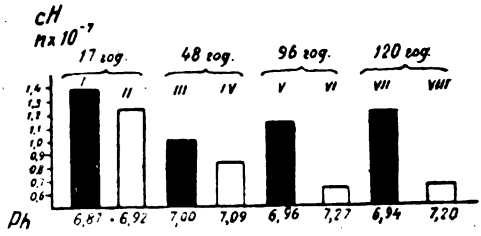
Стовпець *I* діаграми показує *p*H для скипидарного запалення, стовпець *II* — для запалення Артюса, а стовпець *III* — для вищеописаної ком-

бінації. Наведені досліди і діаграма показують, що введення сироватки в запалену тканину супроводиться меншим розвитком кислотності в запаленій від скипидару тканині, але значно меншим *p*H, ніж у звичайному запаленні Артюса. Звертає на себе увагу той факт, що розподіл водневих іонів в різних ділянках такого комбінованого запалення підлягає схемі розподілу для гнійного запалення за Schade. Центральна зона в усіх наших вимірах була більш кисла, ніж більш периферичні ділянки запаленої тканини. Питання про переважний вплив сироватки на розвиток H-гіпертонії в запаленій тканині є предметом нашого дальшого дослідження.

Нарешті, ми виміряли концентрацію водневих іонів в регенеративних зонах запалень Артюса і Шварцмана через різний час після розв'язуючої іньекції. Результати цих вимірів подані в діаграмах 4 і 5.

При вимірі *p*H в центральній і периферичних зонах запалень Артюса і Шварцмана виявлено, що через порівняно великі проміжки часу (58, 96,

Діаграма 4. *p*H запалення Артюса через різний час після розв'язуючої іньекції. Умовні позначення: □ — некротична зона; ■ — зона інфільтрації.



Діаграма 5. H запалення Шварцмана через різний час після розв'язуючої іньекції. Умовні позначення: □ — некротична зона; ■ — зона інфільтрації.

120 годин після початку розвитку запалення) водневі іони концентруються переважно в периферичних ділянках запального фокуса. Найдені взаємовідношення, нам здається, можна зв'язати з регенераторними процесами заживлення, які розгортаються з периферії кожного запаленого фокуса. Відомо, що грануляційна тканина енергійно гліколізує, а кисла реакція середовища в свою чергу стимулює регенерацію сполучних елементів (Магат, Кронтовський). Центральна ділянка мертвої тканини (сухий коагуляційний некроз), не будучи вже енергійним джерелом розпаду тканини і, виходить, водневих іонів, навпаки, втрачає поступово свої кислотні властивості і, нарешті, відпадає, як струп, з майже нейтральною актуальною реакцією.

Висновки

1. Актуальна реакція алергічно запаленої тканини (феномен Артюса) не досягає ступенів кислотності при гострих гнійних запаленнях.

2. В центральній некротичній зоні цих запалень активна реакція звичайно менш кисла, ніж у периферичній зоні інфільтрату.

3. З настанням процесів заживлення даного запалення різниця в значеннях *p*H між центральною і периферичною зоною стає більша, ніж у перших стадіях розвитку запалення.

О *p*H воспаления Артюса

А. Д. Адо (Казань)

Концентрация водородных ионов воспаленной ткани измерена в настоящее время для многих видов воспалений. По Schade H-гипертония возрастает по мере приближения исследуемого воспаления к типу гнойного. В настоящей работе производились измерения *p*H в воспалениях Артюса и Шварцмана. Для сравнения измерения производились также в среде скипидарных абсцессов. Воспаления Артюса и Шварцмана получались обычными методами. Измерения *p*H производились электрометрически водородным электродом. Значения *p*H отмечались в двух зонах: 1) в геморрагически-некротической и 2) в инфильтративно-конгестивной, представляющей обычно периферию исследуемого воспаления.

Определение температуры воспаленной ткани, необходимое для вычисления *p*H, производилось термоэлектрическим способом. Один конец термопары (Cu-constantan) погружался в йод, другой (игла)—в ткань в месте введения водородного электрода. Термоток, регистрируемый зеркальным гальванометром, компенсировался и, по предварительно выверенному для данной термопары графику, пересчитывался в градусы Цельсия с точностью до $\pm 0{,}05°$. Результаты измерений показали прежде всего значительно меньшую кислотность в среде воспаления Артюса, чем в среде с гнойным скипидарным воспалением (таблицы 1 и 2 украинского текста). Исследования распределения водородных ионов в различных зонах воспаления Артюса показали, что в центральной некротической зоне кислотность обычно меньше, чем в периферической зоне инфильтрата.

Для того, чтобы определить влияние сенбилизации ткани на степень кислотности развивающегося воспаления Артюса была измерена концентрация водородных ионов в этом воспалении через различные сроки после первичного введения сыворотки. *p*H измерялся таким образом на различных стадиях развития воспаления Артюса. Измерения показали, что чем более сенсибилизирована ткань, тем более кислая реакция воспаления Артюса (диаграмма 2 украинского текста).

Однако в центральной зоне воспаления после даже 6—7 инъекций кислотность не доходит до величини, известной для гнойного воспаления.

Следующие опыты касались измерения *p*H в вульгарно воспаленной от скипидара ткани у сенсибилизированного кролика после введения ему в эту ткань сыворотки — антигена. Предыдущие исследования показали, что в этих условиях феномен Артюса резко ослабляется в своем развитии.

Опыты ставились следующим образом. Сенсибилизированному к получению феномена Артюса кролику вводился скипидар под кожу живота в количестве 0,5 *см*^{3}; через 48 часов в инфильтрат вводилось 2,0 *см*^{3} сыворотки—антигена и для контроля—то же количество ее в нормальную кожу и подкожную клетчатку того же кролика. *p*H измерялся в воспаленной ткани через 24 часа после введения в нее сыворотки.

Измерения показали, что введение сыворотки в воспаленную от скипидара ткань у сенсибилизированного кролика сопровождается меньшим развитием кислотности, чем в обычном скипидарном воспалении, но значительно меньшим *p*H, чем в обычном воспалении Артюса.

Измерения *p*H в воспалении Шварцмана показали значительно меньшую кислотность, чем в скипидарном воспалении.

Измерения *p*H в зонах регенерирующей ткани вокруг воспалений Артюса и Шварцмана показали большую кислотность в этой ткани, чем в центральной зоне этих воспалений.

Les *p*H dans l'inflammation d'Arthus

A. Ado (Kazan)

La concentration d'ions hydrogènes dans le tissu enflammé a été déterminée dans diverses inflammations. D'après Schade l'H-hypertonie croît à mesure que l'inflammation sous observation s'approche du type purulent. Le présent travail est le résultat des déterminations du *p*H dans les inflammations d'Arthus et de Shwartzman. Pour comparer, des déterminations ont été faites également dans un milieu d'abcès provoqués par la térébenthine. Les inflammations d' Arthus et de Shwartzman s'obtenaient par les méthodes habituelles. La détermination du *p*H se faisait par la méthode électrométrique avec une électrode d'hydrogène. La valeur du *p*H était notée dans 2 zones: dans la zone hémorragique nécrotique et dans la zone infiltrative congestive qui constitue généralement la périphérie de l'inflammation sous observation.

La détermination de la température du tissu enflammé nécessaire pour le calcul du *p*H s'obtenait par le procédé thermoélectrique. Une des extrémités du thermocouple (Cu-const) était plongée dans de l'iode pendant que l'autre (l'aiguille) était enfoncée dans le tissu à l'endroit où avait été introduite l'électrode d'hydrogène.

Le courant thermoélectrique enregistré par le galvanomètre à miroir était compensé et calculé d'après un graphique gradué pour le thermocouple donné en degrés de Celsius à $\pm 0{,}05°$ près.

Les résultats des mensurations montrèrent tout d'abord dans le milieu enflammé d'Arthus une acidité sensiblement moindre que dans le milieu enflammé purulent provoqué par la térébenthine (fig. 1 et 2 du texte ukrainien). Les investigations faites sur la distribution des ions d'hydrogène dans les différents foyers de l'inflammation d'Arthus montrèrent que dans la zone centrale nécrotique l'acidité était généralement moindre que dans la zone périphérique de l'infiltrat.

Pour déterminer l'influence de la sensibilisation du tissu sur le degré d'acidité de l'inflammation d'Arthus en progrès, la concentration des ions d'hydrogène fut mesurée dans cette inflammation à des intervalles différents après la première injection de sérum. De cette manière le *p*H fut mesuré à différents stades de développement de l'inflammation d'Arthus. Les déterminations montrèrent que la réaction acide de l'inflammation d'Arthus est d'autant plus forte que la sensibilisation du tissu est plus grande (diagramme 2 du texte ukrainien).

Pourtant l'acidité n'atteint pas dans la zone centrale de l'inflammation le degré connu pour l'inflammation purulente, et cela même après 6 ou 7 injections.

Les expériences qui suivirent concernèrent la mensuration du *p*H dans le tissu à inflammation vulgaire à la térébenthine chez un lapin sensibilisé, après injection dans ce tissu d'un sérum-antigène. Les expériences précédentes avaient montré que dans ces conditions le phénomène d'Arthus subissait un grand affaiblissement dans son développement.

Les expériences furent conduites de la manière suivante: le lapin sensibilisé pour le phénomène d'Arthus recevait une injection de térébenthine sous la peau du ventre dans une proportion de 0,5 cm³; après 48 heures, une

injection de 2,0 cm³ de sérum-antigène était pratiquée dans l'infiltrat; pour le contrôle, la même quantité était injectée dans la peau normale et le tissu cellulaire sous-cutané du même lapin. Le *p*H était mesuré dans le tissu enflammé 24 heures après l'injection du sérum.

Les mensurations montrèrent qu'une injection de sérum faite à un lapin sensibilisé dans le tissu enflammé par la térébenthine est accompagnée d'une acidité plus faible que dans l'inflammation par térébenthine ordinaire mais avec un *p*H beaucoup moindre que dans l'inflammation d'Arthus.

Le *p*H dans l'inflammation de Shwartzman montre une acidité beaucoup moins forte que dans l'inflammation à la térébenthine.

Le *p*H dans le tissu en régénérescence autour des foyers d'inflammation d'Arthus et de Shwartzman montre plus d'acidité qu'au centre de ces foyers.

Про стан глютатіону крові і органів при анафілактичному шоку

Доц. М. М. Мір-Салімов (Баку)

Анафілактичний шок супроводиться глибокими змінами процесів обміну речовин у клітинах організму. Серед цих змін особливо важливе значення має падіння окисних процесів, що доведене роботами ряду авторів (Loening, Abderhalden і Nerheimer, Коган, Büngeler, Кавецький, Börtroem). У зв'язку з цим можна думати, що глютатіон крові і органів при шоку буде зазнавати змін. Проф. М. М. Сіротінін і д-р Старостіна, визначаючи при анафілактичному шоку глютатіон у крові за методом Gabbé (згідно з Gabbé — загальний глютатіон, згідно з іншими авторами — відновлену форму його), найшли, що кількість його в більшості випадків зростає.

Не маючи в приступній нам літературі вказівок про зміни у співвідношенні окремих форм (сульфгідрильної і дисульфідної) глютатіону крові, а також про зміни загальної кількості його та окремих форм в органах при анафілактичному шоку, ми поставили своїм завданням вивчити цей процес (робота проведена разом з д-ром П. Гаджієвою).

Об'єктом нашого дослідження були собаки. Ми попередньо у 14 собак дослідили кількість еритроцитів, лейкоцитів, гемоглобіну і глютатіону крові (за методом Woodward-a і Fry). Після цього 10 собак були сенсибілізовані нормальною кінською сироваткою з розрахунку 0,2 *см*³ на 1 *кг* ваги. На 17—21-й день ми зробили розв'язуючу іньекцію тої ж сироватки в кількості 1,0 *см*³ на 1 *кг* ваги. Про інтенсивність шоку ми судили по падінню кров'яного тиску. На висоті падіння тиску ми брали кров для визначення формених елементів, Hb і глютатіону, після чого собак убивали кровопусканням і визначали кількість глютатіону в печінці, селезінці, нирках, серці, в скелетному м'язі і надниркових залозах за методом Okuda і Ogawa.

Решта чотири собаки також були вбиті кровопусканням, і кількість глютатіону визначалася в тих же органах.

Результати наших досліджень подаємо в таблиці, з якої можна зробити такі висновки:

1. Кількість еритроцитів і Hb при анафілактичному шоку збільшується, а кількість лейкоцитів падає.

2. Кількість відновленого глютатіону збільшується, кількість же окисненої форми його різко падає.

3. Кількість SH- і SS-глютатіону в печінці, селезінці, в нирках і надниркових залозах падає. На підставі втрати глютатіону ці органи розташовано в такому низхідному порядку: надниркові залози, селезінка, печінка і нирки.

4. Кількість SH- і SS-глютатіону в серці та в скелетному м'язі при шоку збільшується.

О состоянии глютатиона крови и органов при анафилактическом шоке

Доц. М. М. Мир-Салимов (Баку)

Анафилактический шок сопровождается глубокими изменениями процессов обмена веществ в клетках организма. Среди этих изменений особо важное значение имеет падение окислительных процессов, что доказано работами ряда авторов (Loening, Abderhalden и Nerheimer, Коган, Büngeler, Кавецкий, Börtroem). В связи с этим можно думать, что глютатион крови и органов при шоке будет подвергаться изменению. Проф. Н. Н. Сиротинин и д-р Старостина, определяя при анафилактическом шоке глютатион крови по методу Gabbé (согласно Gabbé — общий глютатион, согласно другим авторам — восстановленную форму его), нашли, что количество его в большинстве случаев увеличивается.

Не имея в доступной нам литературе указаний об изменениях в соотношении отдельных форм (сульфгидрильной и дисульфидной) глютатиона в крови, а также об изменениях общего количества его и количества отдельных его форм в органах при анафилактическом шоке, мы поставили своей задачей изучить этот вопрос (работа проделана совместно с д-ром П. Гаджиевой).

Объектом нашего исследования были собаки. Мы предварительно у 14 собак исследовали количество эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина и глютатиона в крови (по методу Woodward'a и Fry). После этого 10 собак были сенсибилизированы нормальной лошадиной сывороткой из расчета 0,2 *см*³ на 1 *кг* веса. На 17—21-й день мы производили разрешающую инъекцию той же сыворотки в количестве 1,0 *см*³ на 1 *кг* веса. Об интенсивности шока мы судили по падению кровяного давления. На высоте падения давления мы брали кровь для определения количества форменых элементов, Hb и глютатиона, после чего собак убивали кровопусканием и определяли количество глютатиона в печени, селезенке, почках, сердце, скелетной мышце и надпочечниках по методу Okuda и Ogawa.

Остальные четыре собаки также убивались кровопусканием, и количество глютатиона определялось в тех же органах.

Результаты наших исследований приводим в таблице украинского текста, из которой можно сделать следующие выводы:

1. Количество эритроцитов и Hb при анафилактическом шоке увеличивается, а количество лейкоцитов падает.

2. Количество восстановленного глютатиона увеличивается, количество же окисленной формы его резко падает.

3. Количество SH- и SS-глютатиона в печени, селезенке, почках и надпочечниках падает. По степени потери глютатиона эти органы располагаются в нисходящем порядке так: надпочечники, селезенка, печень и почки.

4. Количество SH- и SS-глютатиона в сердце и скелетной мышце при шоке увеличивается.

Зміни у вмісті (*мг%*) глютатіо

Порядковий №	Кількість еритроцитів (в тисячах)		Кількість лейкоцитів		Hb %		Глютаті					
							до шоку			після шоку		
	до шоку	після шоку	до шоку	після шоку	до шоку	після шоку	загальний	SH	SS	загальний	SH	SS
1	5 410	2 770	13 200	11 200	75	85	85 (?)	68 (?)	17,0	—	—	
2	6 250	5 950	9 600	8 000	82	105	67,4	45,7	91,7	—	—	
3	5 770	6 240	13 600	3 200	72	—	62,2	43,8	18,4	—	—	
4	3 310	7 540	6 500	4 600	60	70	32,8	23,6	9,2	46,3	42,9	
5	6 920	4 620	3 100	9 600	68	67	47,9	30,6	17,3	56,4	52,7	
6	3 030	7 590	6 400	12 200	50	53	29,3	23,0	6,3	94,2	23,0	
7	3 370	4 990	6 300	5 700	34	42	25,4	92,6	2,8	38,3	36,1	
8	—	6 280	—	7 200	—	70	31,1	30,6	8,0	36,8	32,1	
9	5 170	7 690	8 900	1 800	65	74	50,0	44,4	5,6	51,2	47,2	
10	3 900	6 470	8 600	9 700	47	78	40,5	27,0	13,5	62,8	55,8	
11	6 430	—	10 900	—	78	—	50,6	43,8	6,8	—	—	
12	5 630	—	6 700	—	40	—	31,6	34,0	4,6	—	—	
13	5 720	—	15 800	—	42	—	34,3	97,6	6,7	—	—	
14	5 630	—	7 400	—	57	—	38,3	99,7	8,6	—	—	
Середнє	5 118	6 014	9 000	6 620	57	71,5	42,7	32,8	10,6	45,7	41,5	
±%	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

Порядковий №	Глютатіон печінки			Глютатіон нирки						Гл	
	після шоку			до шоку			після шоку			до шоку	
	загальний	SH	SS	загальний	SH	SS	загальний	SH	SS	загальний	SH
1	303,0	957,0	45,0	—	—	—	183,0	159,0	94,0	—	—
2	181,7	158,0	23,0	—	—	—	255,0	941,0	13,5	—	—
3	381,5	953,8	67,7	—	—	—	313,0	310,0	3,0	—	—
4	293,0	261,7	35,0	—	—	—	810,0	765,0	44,8	—	—
5	402,0	34,2	59,1	—	—	—	591,7	507,0	84,6	—	—
6	979,0	217,0	61,8	—	—	—	245,0	230,0	25,1	—	—
7	254,0	288,0	65,6	—	—	—	233,0	207,0	34,0	—	—
8	303,0	271,0	32,0	—	—	—	268,0	260,0	8,0	—	—
9	198,0	176,0	22,0	—	—	—	285,0	256,9	28,0	—	—
10	236,0	205,0	31,0	—	—	—	370,9	313,9	56,5	—	—
11	—	—	—	—	257	—	—	—	—	521,4	473,3
12	—	—	—	554	321	33,0	—	—	—	571,0	493,0
13	—	—	—	183	180	3,0	—	—	—	513,5	456,7
14	—	—	—	574	495	79,0	—	—	—	1070,0	1008,0
Середнє	286,4	917,2	69,2	370	313	38,0	350,0	324,0	31,0	669	607
±%	—	—	—	—4,0	+3,5	—18,8	—	—	-	—47,5	—45,5

крові та органах при анафілактичному шоку

ові				Глютатіон селезінки						Глютатіон печінки		
Коефіцієнт Gabbé		Коефіцієнт $\frac{SH}{SS}$		до шоку			після шоку			до шоку		
до шоку	після шоку	до шоку	після шоку	загальний	SH	SS	загальний	SH	SS	загальний	SH	SS
5,7	—	4,0	—	—	—	—	184,0	142,8	41,7	—	—	—
0,8	—	2,1	—	—	—	—	268,0	186,0	72,0	—	—	—
0,8	—	2,3	—	—	—	—	261,8	222,8	49,0	—	—	—
0,9	6,1	2,5	12,6	—	—	—	138,0	138,0	0	—	—	—
5,4	12,2	1,7	14,2	—	—	—	114,0	114,0	0	—	—	—
9,7	3,2	3,6	13,1	—	—	—	193,9	177,0	16,8	—	—	—
7,6	7,8	8,1	16,4	—	—	—	254,0	226,0	77,0	—	—	—
—	5,9	3,8	8,2	—	—	—	235,6	195,5	40,1	—	—	—
8,8	6,7	7,9	11,9	—	—	—	200,6	200,0	0,6	—	—	—
0,4	9,8	2,0	7,9	—	—	—	959,5	952,7	6,8	—	—	—
4,8	—	6,4	—	260,1	222,7	37,4	—	—	—	292,3	95,7	34,8
6,8	—	7,5	—	975,7	201,5	74,2	—	—	—	952,9	231,7	21,2
5,0	—	4,1	—	236,0	176,0	60,0	—	—	—	957,2	243,6	13,6
8,8	—	3,4	—	405,0	349,0	61,0	—	—	—	609,0	515,0	94,0
7,6	7,5	4,3	11,5	294,0	236,0	58,0	206,3	185,4	95,8	352,8	311,9	40,8
—	—	—	—	—29,8	—91,4	—55,5	—	—	—	—18,8	—30,3	—

ниркових залоз			Глютатіон серця						Глютатіон скелетного м'яза					
після шоку			до шоку			після шоку			до шоку			після шоку		
ний	SH	SS	загальний	SH	SS	загальний	SH	SS	загальний	SH	SS	загальний	SH	SS
6,0	111,0	75,0	—	—	—	88,7	80,2	8,5	—	—	—	60,0	60,0	0
5,0	471,0	14,0	—	—	—	124,0	105,0	19,0	—	—	—	71,0	58,0	12,8
0,7	191,0	7,5	—	—	—	131,0	195,0	5,6	—	—	—	114,0	96,3	17,9
7,0	85,0	2,0	—	—	—	474,0	432,0	41,7	—	—	—	297,0	97,6	21,0
1,0	52,0	6,3	—	—	—	426,0	374,0	52,0	—	—	—	282,0	—	—
0,0	526,0	23,6	—	—	—	97,8	80,4	17,4	—	—	—	64,0	47,9	16,0
3,0	209,0	64,7	—	—	—	109,0	90,5	18,5	—	—	—	53,7	45,8	7,9
2,0	428,8	33,5	—	—	—	103,0	89,0	14,6	—	—	—	59,6	53,0	6,5
1,0	515,0	65,7	—	—	—	110,0	101,3	8,7	—	—	—	84,0	77,0	7,3
0,0	432,0	93,9	—	—	—	127,6	115,5	12,1	—	—	—	55,6	33,5	92,0
	—	—	100,8	96,8	4,0	—	—	—	56,8	52,2	4,6	—	—	—
	—	—	80,3	75,2	5,1	—	—	—	82,2	75,6	6,6	—	—	—
	—	—	125,6	97,9	97,7	—	—	—	65,0	57,5	7,5	—	—	—
	—	—	193,0	100,9	72,0	—	—	—	121,0	93,0	28,0	—	—	—
8	302,0	38,6	124,0	92,7	32,4	179,0	159,0	20,0	81,2	69,6	11,7	114,0	85,0	11,0
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Sur l'état du glutathion du sang et des organes dans le choc anaphylactique

M. Mir-Salimov (Bakou)

Le choc anaphylactique est accompagné de troubles métaboliques profonds des cellules. Parmi ces modifications la réduction des processus oxydatifs joue un rôle prépondérant comme en témoignent les travaux de nombre d'auteurs (Loening, Abderhalden et Nerheimer, Kogan, Büngeler, Kavetsky, Börtroem). Ce fait donne lieu de supposer que le glutathion du sang et des organes subit des altérations dans le choc.

Les analyses du glutathion du sang au cours du choc anaphylactique faites par le Prof. N. Sirotinine et le Dr. Starostina selon la méthode de Gabbé (d'après Gabbé — le glutathion total, d'après d'autres auteurs — le glutathion sous sa forme réduite) ont démontré que sa quantité augmente dans la plupart des cas. Vu le manque de données littéraires sur les changements des corrélations de différentes formes du glutathion du sang (forme sulfhydryle, disulfide) ainsi que sur les modifications de sa quantité globale et de la quantité de ses différentes formes dans les organes au cours du choc anaphylactique, nous avons entrepris d'étudier cette question (le travail a été exécuté en collaboration avec le Dr. P. Gadjieva).

Nos études ont porté sur 14 chiens chez qui nous déterminâmes préalablement le nombre d'érythrocytes, de leucocytes, la quantité d'hémoglobine et de glutathion sanguin (d'après la méthode de Woodward et Fry). Dix chiens ont été sensibilisés par le sérum normal de cheval en raison de 0,2 c.c. par kilo de poids. Le 17—21 jour nous avons fait l'injection déclenchante du même sérum en quantité de 1,0 c.c. par kilo de poids. L'intensité du choc était mesuré d'après la chute de la pression sanguine. A l'acmé de la chute de la pression le sang était prélevé pour l'analyse quantitative des éléments figurés de l'hémoglobine et du glutathion, après quoi les chiens étaient tués par saignée à blanc et l'on déterminait la quantité de glutathion dans le foie, la rate, les reins, le coeur, le muscle squelettique et les glandes surrénales d'après la méthode d'Okuda et Ogava. Les autres chiens (4) étaient aussi saignés à blanc et l'on déterminait la quantité de glutathion dans les mêmes organes.

Les résultats de nos études sont présentes dans le tableau du texte ukrainien dont on peut tirer les conclusions suivantes:

1. La quantité d'érythrocytes et d'hémoglobine accroît au cours du choc anaphylactique; la quantité des leucocytes tombe.
2. La quantité de glutathion réduit s'accroît, la quantité de la forme oxydée tombe d'une manière marquée.
3. La quantité de SH et SS-glutathion du foie, de la rate, des reins et des glandes surrénales diminue. Selon le degré de perte en glutathion les organes peuvent être disposés dans l'ordre descendant suivant: glandes surrénales, rate, foie et reins.
4. La quantité du SH et SS-glutathion dans le coeur et le muscle squelettique augmente pendant le choc.

РОЛЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ В РОЗВИТКУ АЛЕРГІЙ

РОЛЬ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ АЛЛЕРГИЙ

LE RÔLE DU SYSTÈME NERVEUX DANS LE DÉVELOPPEMENT DE L'ALLERGIE

Нервовий і гуморальний фактори в явищах анафілактичного шоку

Проф. А. М. Мелік-Меграбов (Одеса)

Функціональні зміни в клітинах і тканинах при анафілаксії супроводяться відповідними порушеннями в крові і в вегетативній нервовій системі.

Кафедра фізіології Одеського медінституту вивчає зміни в морфологічному і функціональному стані крові. Ми досліджуємо газовий обмін, криві дисоціації кисню, зв'язуючу здатність крові щодо CO_2, діяння м'язових екстрактів сенсибілізованих тварин на роботу ізольованого і in situ серця жаби, а також на секреторні і моторні процеси в сенсибілізованих тварин, якім уводився антиген. У моїх дослідах провадиться паралель між анафілаксією і асфіксією у кроликів. Явища асфіксії при анафілаксії мають деякі спільні між собою риси, різнячися в той же час одні від одних своєю природою. Картина, схожа з асфіксією при анафілактичному шоку, здавна примушувала припускати однакові зміни газового складу крові при обох цих станах. На думку Ріше, щоб з'ясувати це питання, „треба довести, що, не зважаючи на штучне дихання, кров асфіктична, тобто вона немає кисню". У кролика при спонтанному диханні і під час анафілактичного шоку спостерігається зменшення кисню в артеріальній крові до 50% поряд з падінням кров'яного тиску і зменшенням кількості вуглекислоти в тій самій крові. Між концентрацією кисню в артеріальній крові і тиском спостерігається прямий паралелізм: після повернення кров'яного тиску до нормального рівня кількість кисню в артеріальній крові збільшується до норми.

Цього не можна відмітити щодо вуглекислоти, концентрація якої падає разом з падінням кров'яного тиску і установлюється на низьких цифрах навіть при підвищенні кров'яного тиску.

Кров, взята на висоті шоку, не втрачає здатності зв'язувати кисень, як показує визначення методом Баркрофта, при вільному доступі кисню повітря.

Інші результати дають досліди на сенсибілізованих кроликах, у яких застосовувалося штучне дихання. Вищенаведена теза Ріше про асфіктичність крові під час шоку заперечується нами, бо, не зважаючи на штучне дихання, концентрація кисню артеріальної крові не зменшена. Ці суперечливі дані про кількість кисню в артеріальній крові при натуральному і штучному диханні можна зрозуміти, якщо взяти на увагу кількість вуглекислоти крові під час шоку. Штучне дихання в умовах наших дослідів вело до вимивання великої кількості вуглекислоти з легень. В дослідах з самостійним диханням падіння кількості вуглекислоти в артеріальній крові не перевищувало 50%, при штучному диханні воно доходило 80% первісної величини, а в деяких дослідах кількість кісню артеріальної крові перевищувала кількість вуглекислоти.

Первісні досліди Реріго (1892) з вентиляцією одної легені воднем, а другої киснем показали, що кисень має здатність витісняти вуглекислоту крові з її сполук. Те ж саме показали Bohr і Habberstadt, а саме —

кількість вуглекислоти, віддавана з повітря легенями, більша, якщо є кисень. Легеня, вентильована киснем, давала вуглекислоти щось на 50% більше, ніж легеня, вентильована воднем. Твердження, що оксидаційні процеси відбуваються в самій легеневій тканині, видимо, неправильне, бо Evans довів, що цих процесів у легенях немає.

В наших дослідах вентиляція в легенях створювала умови, які ведуть до асарпіа. При самостійному диханні тварини, вентиляція легень достатня, бо характерним порушенням дихання є поверхове дихання в формі polypnoë, яке не дає достатнього вбирання кров'ю кисню.

Іншим ускладненням, яке настає при штучному диханні, є не тільки повніше насичення киснем крові, а й стійкіше сполучення Hb з киснем, ніж це спостерігається при самостійному диханні тварини.

Кількість вуглекислоти знижена не тільки в легенях, але і в усьому організмі тварини, через що немає фактора, який виганяє кисень з його сполук з Hb, і настає аноксемія (Haldane), хоч кров має яркочервоний колір, тобто колір насиченої артеріальної крові. Отже в організмі під час анафілактичного шоку спостерігається феномен Бора в наслідок відсутності депресуючого діяння вуглекислоти на оксигемоглобін крові.

Штучне дихання в нормальних тварин, як показав Haldane, дає велике підвищення концентрації кисню артеріальної крові. А це почасти залежить від феномену Бора, почасти від збільшеної кількості кисню в легенях. Якщо в нормальної тварини кількість кисню зростає з 95% до 100%, то в стані шоку ми спостерігаємо ширшу амплітуду цього насичення. Так, артеріальна кров, що має під час шоку близько 50% кисню, здатна насититися киснем до 100%. Зменшення тканинного дихання, яке проявляється зменшенням споживання кисню і утворенням вуглекислоти, стає зрозумілим у світлі учення Богомольця про анафілаксію, за яким реакція під час шоку відбувається не в крові, а всередині самих клітин. Якщо антиген преципітується і веде до адсорбції інтрецелюлярних ферментів, то ця інактивація найбільше, видимо, повинна стосуватися дихальних ферментів. Досліди Радзімовської, дійсно, показують, що тканинне дихання ізольованих органів при анафілаксії зменшене. З погляду порушення клітинного обміну зміни, які настають у крові, є вторинними. Нас цікавило простежити дальші зміни дихальної функції крові при шоку. Були поставлені досліди для визначення швидкості відновлення окисненої крові, а також швидкості оксидації відновленої крові за принципом Баркрофта і Гілла. Ці досліди ставилися на крові нормальних кроликів, підданих асфіксії, а також на крові, взятій під час анафілактичного шоку. Швидкість відновлення окисненої крові при пропусканні через неї вуглекислоти збільшена в середньому удвоє при обох указаних станах. Швидкість окиснення в обох випадках сповільнена порівняно з нормою.

Функціональні зміни під час шоку в серцево-судинній системі у великій мірі залежать від збільшеного опору в легеневому крузі кровообігу у кроликів, що веде до підвищення венозного тиску і падіння артеріального в великому крузі кровообігу. У випадку блискавичної смерті при анафілактичному шоку це підвищення венозного тиску круто наростає. Досліди Занчевського з вимірянням венозного тиску підтверджують це припущення. Прохідність ізольованих легень для рідини зменшена в середньому в чотири рази порівняно з нормою.

Ми вважаємо, що ця непрохідність легеневого кровообігу в значній мірі залежить від аглютинації лейкоцитів і множинної емболії легеневих капілярів, що створює умови для асфіксії при анафілаксії.

За це говорить відсутність лейкоцитів в артеріальній системі крові під час шоку, а також мікроскопічна картина легень, промитих через легеневу артерію сироваткою або рінгерівським розчином.

Мікроскопічне дослідження показало наявність емболів в гілках навіть великих артерій. Цей факт разом з іншими треба взяти на увагу в картині анафілактичного шоку.

В дослідах Гаврільмана вивчається серцево-судинний рефлекс Герінга і депресорний рефлекс на фоні анафілактичного шоку. В дослідах Занчевського вивчаються порушення кровообігу, переважно венозної системи, під час шоку. Досліди Маевського мають метою з'ясувати зміни рефлекторної збудливості секреторних клітин на фоні шоку в собак із хронічною фістулою слинних залоз.

Розенберг досліджує реакцію серцево-судинної системи сенсибілізованих жаб. Вайнштейн вивчає реакцію гладкого м'яза в сенсибілізованих пацюків на введення антигену.

Крайновіч досліджує реакцію білих кров'яних елементів у білих пацюків в інкубаційному періоді і при реіньекції чужорідної сироватки. Куркудим вивчає газообмін морських свинок при введенні агентів, які підвищують і знижують оксидаційні процеси в організмі.

Досліди Гаврільмана показують, що рефлекс Герінга з каротидного синуса услід за реіньекцією сироватки сенсибілізованих кроликів підвищений як при незміненому кров'яному тиску, так і при падінні його. При механічному стисненні каротидного синуса брадикардія і відносне падіння кров'яного тиску виражені сильніше, ніж у нормі.

Чи треба шукати причину падіння тиску на периферії (параліч периферичних судин), як припускають Бідль і Краус, чи в центрі, як думає Сахаров, або досить визнати перерозподіл крові, а саме переповнення кров'ю венозної системи і збіднення нею артеріальної (принаймні у кроликів), — питання це потребує дальших досліджень.

Що тонус парасимпатичної нервової системи в інкубаційному періоді, а також під час шоку у кроликів підвищений, про це можна судити до деякої міри по тих результатах, які в нас одержуються при аналізі діяння екстрактів з скелетних м'язів сенсибілізованих кроликів на серце жаби.

В дослідах з ізольованим серцем жаби стається сповільнення або навіть тривале спинення серця в залежності від концентрації екстракту. Цей вплив ми приписуємо діянню речовин, які утворюються в м'язах і які подібні до Vagusstoff Loewi. Атропін знімає це хроно- та інотропне діяння екстрактів М'язи нормальних кроликів цього діяння не виявляють.

Жаби, сенсибілізовані сироваткою теплокровної тварини, при діянні на їх серце антигену, виявляють таку саму реакцію. В дослідах Розенберга, проведених за методом Граменіцького, серце також давало хроно- та інотропні зміни під впливом антигену, чого не спостерігалось у контрольних дослідах на нормальних жабах. Таксамо при зустрічі антигену з м'язовою речовиною серця на знекровленій жабі при пропусканні рінгерівського розчину з сироваткою можна було зняти атропіном ваготропне діяння сироватки.

Місцем прикладення специфічної отрути, якщо визнати існування її, є м'язова клітина — гладка, скелетна і серцева. Для гладкого м'яза це було доведено Dale на ізольованій матці морської свинки. Він показав, що реакція є специфічною і що вона настає так само швидко, як і при діянні деяких фармакодинамічних речовин (пілокарпін, пітуітрин, гістамін). Навіть в тих випадках, коли тварину не удається сенсибілізувати так, щоб спричинити смертельний шок, як це спостерігається в випадках анафілаксії білих пацюків, проте можна на ізольованих органах легко одержати явища, які свідчать про сенсибілізацію. Так, в дослідах Вайнштейна, проведених за методом Магнуса, на ізольованій кишковій петлі сенсибілізованого білого пацюка ми одержали збільшення тонічних і ритмічних скорочень кишки під впливом мінімальної кількості антигену (1 : 200 000).

Подібна, порівняно сильно виражена, рефракторність білих пацюків до чужорідного білка тепер не може найти собі задовільного пояснення. Щоб перевірити наш погляд на механізм шоку в результаті емболії судин малого круга кровообігу лейкоцитами, ми почали експерименти з визначенням зрушень у лейкоцитарній формулі сенсибілізованих пацюків при реіньекції сироватки.

В дослідах Крайновіч білі пацюки в підготівному періоді відповідали прогресивним лімфоцитозом на дробні іньекції сироватки. Відмінно від кроликів і морських свинок білі пацюки не виявляють характерної для анафілактичного шоку лейкопенії поліморфноядерних форм: В періоді антианафілаксії у кроликів кожне нове впорскування сироватки супроводиться лімфоцитозом. Аналогічне явище спостерігається і в нормальних пацюків. Ось чому лімфоцитоз доводиться вважати за один із характерних проявів антианафілаксії. При цьому довелося б прийняти погляд, що білі пацюки мають природну антианафілаксію і що інтенсивна реакція лімфоцитів спрямована на знешкодження чужорідного білка. Недостатність наших знань про роль лімфоцитів в нормальних умовах не дає змоги задовільно пояснити лімфоцитоз при анафілаксії.

Для вивчення клітинної реакції в сенсибілізованих тварин, можливо, найціннішим є такий класичний об'єкт, як слинна залоза. Хронічні досліди на фістульних собаках у Маєвського дали повчальні результати для міркування про порушення клітинної функції під час анафілаксії. Рефлекторна секреція слини при анафілактичному шоку значно падає на їстивні і відкидувані речовини. Ця знижена секреція може держатися цілу добу, поступово повертаючись до норми. Дальший аналіз показує, що діянню антигену підпадають переважно секреторні клітини, бо пілокарпін нездатний викликати збільшення секреції на фоні анафілактичного шоку, який розвивається.

Методика дослідження на тваринах з хронічними фістулами травних залоз повинна бути широко використана для з'ясування багатьох питань про порушення клітинних функцій у сенсибілізованих тварин.

У дослідах цього роду треба керуватися схемою Сіротиніна для урахування, опріч імунобіологічних властивостей, реактивності організму.

Нервный и гуморальный факторы в явлениях анафилактического шока

Проф. А. М. Мелик-Меграбов (Одесса)

Функциональные изменения в клетках и в тканях при анафилаксии сопровождаются соответствующими нарушениями в крови и в вегетативной нервной системе.

При анафилаксии явления асфиксии имеют общие между собой черты, отличаясь в тоже время друг от друга по своей природе. Картина, сходная с асфиксией при анафилактическом шоке, издавна заставляла предполагать одинаковые изменения газового состава крови при обоих этих состояниях. По мнению Рише, для выяснения этого вопроса „необходимо показать, что, несмотря на искусственное дыхание, кровь асфиктична, т. е. что она не содержит кислорода". У кролика при спонтанном дыхании во время анафилактического шока наблюдается уменьшение кислорода в артериальной крови до 50% наряду с падением кровяного давления и уменьшением количества углекислоты в той же крови. Между содержанием кислорода в артериальной крови и давлением замечается

прямой параллелизм: по возвращении кровяного давления к нормальному уровню наблюдается увеличение содержания кислорода в артериальной крови до нормы.

Этого нельзя отметить по отношению к углекислоте, количество которой падает вместе с падением кровяного давления и устанавливается на низких цифрах даже при повышении кровяного давления.

Кровь, взятая на высоте шока, не теряет способности к связыванию кислорода, как показывает определение по методу Баркрофта при свободном доступе кислорода воздуха.

Иные результаты дают опыты на сенсибилизированных кроликах, у которых применялось искусственное дыхание. Вышеприведенный тезис Рише об асфиктичности крови во время шока решается нами в отрицательном смысле: мы полагаем, что, несмотря на искусственное дыхание, насыщение кислородом артериальной крови не уменьшено. Эти противоположные данные относительно содержания кислорода артериальной крови при натуральном и искусственном дыхании можно понять, если принять во внимание количество углекислоты крови во время шока. Искусственное дыхание в условиях наших опытов вело к вымыванию больших количеств углекислоты из легких. В опытах с самостоятельным дыханием падение количества углекислоты в артериальной крови не превышало 50%; при искусственном дыхании это падение доходило до 80% первоначальной величины и в некоторых опытах количество кислорода артериальной крови превышало количество углекислоты.

Опыты Радзимовской и Абдергальдена действительно показывают, что тканевое дыхание изолированных органов при анафилаксии уменьшено. С точки зрения нарушения клеточного обмена изменения, наступающие в крови, являются вторичными. Нас интересовало проследить дальнейшие изменения дыхательной функции крови при шоке. Были поставлены опыты для определения быстроты восстановления окисленной крови, а также быстроты окисления восстановленной крови по принципу Баркрофта. Эти опыты ставились на крови нормальных кроликов, подвергнутых асфиксии, а также на крови, взятой во время анафилактического шока.

Скорость восстановления окисленной крови при пропускании через нее углекислоты увеличена в среднем вдвое при обоих указанных состояних. Скорость окисления замедлена в обоих случаях по сравнению с нормой. При этом проходимость изолированных легких для жидкости уменьшена в среднем в четыре раза по сравнению с нормальными.

Мы считаем, что эта непроходимость легочного круга кровообращения в значительной мере зависит от агглюцинации лейкоцитов и множественной эмболии легочных капилляров, создающих условия асфиксии при анафилаксии.

В пользу этого взгляда говорит отсутствие лейкоцитов в артериальной крови во время шока, а также микроскопическая картина легких, промытых через легочную артерию сывороткой или рингеровским раствором.

Микроскопическое исследование показывает наличие эмболов в ветвях даже более крупных артерий. Этот фактор в числе других необходимо принимать во внимание при оценке картины анафилактического шока.

Что тонус парасимпатической нервной системы в инкубационном периоде, а также во время шока у кроликов повышен, об этом можно судить до некоторой степени по тем результатам, которые у нас получаются при анализе действия экстрактов из скелетных мышц сенсибилизированных кроликов на сердце лягушки.

В опытах с изолированным сердцем лягушки получается замедление сокращений сердца и даже длительная остановка его в зависимости от

концентрации экстракта. Это влияние мы приписываем действию веществ, образующихся в мышцах и сходных с Vagusstoff Loewi. Атропин снимает это хроно-и инотропное действие экстрактов. Мышцы нормальних кроликов этого действия не обнаруживают.

Для изучения клеточной реакции у сенсибилизированных животных, быть может, наиболее ценным является такой классический объект, как слюнная железа.

Рефлекторная секреция слюны при анафилактическом шоке значительно падает на съедобные и отвергаемые вещества. Эта пониженная секреция может держаться целые сутки, постепенно возвращаясь к норме. Дальнейший анализ показывает, что действию антигена подвергаются, главным образом, секреторные клетки, поскольку пилокарпин не способен вызывать увеличение в секреции на фоне развившегося анафилактического шока.

Facteurs nerveux et humoraux dans le phénomène du choc anaphylactique

Prof. A. Mélik-Mégrabov (Odessa)

Les changements fonctionnels dans les cellules et les tissus pendant l'anaphylaxie sont accompagnés de troubles correspondants dans le sang et le système nerveux végétatif.

Dans l'anaphylaxie les phénomènes d'asphyxie présentent des traits communs tout en se distinguant l'un de l'autre par leur nature.

Le tableau rappelant l'asphyxie dans le choc anaphylactique faisait supposer depuis longtemps que des changements identiques ont lieu dans la composition gazeuse du sang dans les deux états.

D'après Richet „il faut, — pour éclaircir cette question, — prouver que malgré la respiration artificielle le sang est asphyxié c.-à.-d. qu'il ne contient pas d'oxygène".

Dans la respiration spontanée pendant le choc anaphylactique on remarque chez le lapin une diminution d'oxygène qui atteint jusqu'à 50% dans le sang artériel en même temps qu'un abaissement de la pression sanguine et une diminution de la quantité d'acide carbonique dans ce même sang.

On observe un parallélisme direct entre la quantité d'oxygène dans le sang artériel et la pression; lorsque la pression artérielle revient à son niveau normal, la quantité d'oxygène contenu dans le sang artériel augmente jusqu'à la norme.

Il n'en est pas de même en ce qui concerne l'acide carbonique dont la quantité tombe avec la diminution de la pression artérielle et s'arrête à des chiffres très bas alors même que la pression remonte.

Comme il est démontré par les examens faits selon Barcroft le sang pris à l'acmé du choc continue de fixer l'oxygène si son apport est normal.

On obtient des résultats différents dans les expériences sur des lapins sensibilisés, avec une respiration artificielle.

Nous résolvons la thèse de Richet mentonnée plus haut sur l'asphyxie du sang dans un sens négatif: nous présumons que malgré la respiration artificielle la saturation en oxygène du sang artériel n'est pas diminuée. On peut comprendre ces données contraires sur la teneur en oxygène du sang artériel dans la respiration naturelle et artificielle si l'on considère la quantité d'acide carbonique du sang pendant le choc. La respiration artificielle dans les conditions de nos expériences provoquait une élimination de grandes quanti-

tés d'acide carbonique des poumons. Dans les expériences avec une respiration indépendante la diminution de la quantité d'acide carbonique dans le sang artériel ne dépassait pas 50%; avec la respiration artificielle cette diminution atteignait jusqu'à 80% de la valeur initiale et dans quelques expériences la quantité d'oxygène du sang artériel dépassait celle de l'acide carbonique.

Les expériences d'Abderhalden et de Radzimovska montrent en effet que dans l'anaphylaxie la respiration tissulaire des organes isolés est diminuée.

Au point de vue des troubles dans les échanges cellulaires, les changements qui se produisent dans le sang sont des phénomènes secondaires. Ce qui nous intéressait c'était de suivre plus loin les changements de la fonction respiratoire du sang dans le choc. Des expériences furent faites pour déterminer la rapidité de réduction du sang oxydé de même que la rapidité de l'oxydation du sang réduit d'après le principe de Barcroft.

Ces expériences furent faites sur le sang de lapins normaux soumis à l'asphyxie, ainsi que sur le sang pris pendant le choc anaphylactique.

La rapidité de réduction du sang oxydé quand on y faisait passer de l'acide carbonique était augmentée en moyenne deux fois dans les deux états susmentionnés. La rapidité de l'oxydation comparée à la normale est ralentie dans les deux cas.

De plus la perméabilité aux liquides des poumons isolés est en moyenne quatre fois moindre comparée à la perméabilité normale.

Nous considérons que cette imperméabilité du cercle pulmonaire de la circulation dépend en grande partie de l'agglutination des leucocytes et de l'embolie multiple des capillaires pulmonaires qui donnent lieu à des conditions d'asphyxie dans l'anaphylaxie.

L'absence de leucocytes dans le sang artériel au moment du choc parle en faveur de ce point de vue, de même que le tableau microscopique des poumons lavés avec un sérum ou une solution de Ringer par l'artère pulmonaire.

L'investigation microscopique décèle la présence d'embolies même dans les branches d'artères plus grosses.

Il est nécessaire de considérer ce facteur avec les autres pour apprécier justement le tableau du choc anaphylactique.

Que le tonus du système nerveux paralymphatique des lapins est surélevé pendant la période d'incubation ainsi que pendant le choc, on en peut juger à un certain point par les résultats obtenus à l'analyse de l'action des extraits tirés des muscles squelettiques de lapins sensibilisés sur le coeur d'une grenouille.

Dans les expériences faites sur le coeur isolé d'une grenouille, il se produit un ralentissement dans la contraction du coeur et même un long arrêt de celui-ci, suivant le degré de concentration de l'extrait. Nons attribuons cette influence à l'action des substances formées dans les muscles et qui ressemblent au Vagusstoff Loewi.

L'atropine supprime l'action chrono-inotropique des extraits. Cette action ne se fait pas sentir sur les muscles des lapins normaux.

Ce qui a le plus de valeur pour l'étude de la réaction cellulaire chez les animaux sensibilisés c'est peut-être la glande salivaire, — organe le mieux adapté à ce genre d'expériences.

La sécrétion réflexe de la salive dans le choc anaphylactique diminue considérablement vis-à-vis des substances tant appétissantes que rebutantes. Cet affaiblissement de sécrétion peut durer un jour entier ne revenant que peu à peu à la normale. Plus loin l'analyse montre que l'antigène agit surtout sur les cellules sécrétoires puisque la pilocarpine n'est pas capable d'amener une augmentation de sécrétion dans le choc anaphylactique.

Роль нервової системи в патогенезі судинних розладів при анафілактичному шоку

М. М. Горев (Київ)

З часів робіт Richet і Portier підвищена чутливість організму є предметом численних досліджень клінічної і теоретичної медицини. Проте, не зважаючи на багатосторонність і ретельність робіт, присвячених цьому питанню, патогенез анафілаксії лишається ще далеко нез'ясованим. Участь тих або інших систем, органів і тканин у механізмі анафілактичної реакції по-різному трактується різними авторами і нерідко діаметрально протилежно. Це насамперед стосується нервової системи в цілому і вегетативної зокрема. Якщо деякі автори (Bezredka, Lumière та інші) вважають, що центральна нервова система відограє провідну роль в анафілактичному шоку, то є автори, які додержуються протилежного погляду (Pearce і Aisenbrey, Zunz і La Barre, Heymans і Delsace, Hermann і Morin). Багато досліджень присвячено ролі вегетативної нервової системи. Ряд авторів (Gay і Southard, Schittenheim, Witkower, Tonietti та інші) припускають, що анафілактичний шок є результатом збудження парасимпатичної системи, доказом чого служать, на їх думку, падіння кров'яного тиску, зменшення концентрації Ca крові, еозинофілія, превентивне діяння атропіну, знеправлена реакція на адреналін. Проте результати дослідів з двосторонньою перерізкою n. vagi, наростання ультрафільтрабельного Ca, первісний підйом артеріального тиску, зміни в надниркових залозах при шоку скоріше можуть говорити за симпатичну природу шоку.

Стан периферичної нервової системи був предметом неодноразових досліджень (Jamanouchi, Gay і Southard, Kling), якими установлено, що збудливість нервів в анафілактизованих тварин знижується після подіяння на них антигеном; перша сенсибілізуюча (молоко в дослідах Kling-а) іньекція веде до підвищення збудливості.

Безперечно, нервова система так само, як і інші тканини організму, зазнає в більшій чи меншій мірі функціональних і морфологічних змін після сенсибілізації і розв'язуючої іньекції. Проте виникає питання, чи є ці зміни первинними і в якій мірі вони обумовлюють розвиток тих або інших симптомів шоку?

В даній роботі ми спробували вивчити роль центральної нервової системи в патогенезі розладів кровообігу — найхарактернішого і напостійнішого явища — при анафілактичному шоку в собак. Класичні роботи Richet, Biedl-я, Pearce-а і Aisenbrey-я, Nolf-а, Manvaring-а та інших авторів установили, що іньекція антигену сенсибілізованим тваринам викликає у них гострі розлади кровообігу, які характеризуються глибоким (до 30—40 *мм* Hg) і тривалим (до одної години і більше) падінням артеріального тиску, безпосередньо перед яким у ряді випадків спостерігається короткочасне підвищення тиску, як результат звуження периферичних судин (Artus, Schürer, Friedberger, Löwit та інші). Розлад кровообігу при шоку більшість авторів пояснює змінами, які спостерігаються в самій судинній системі. Вперше Schultz показав, що гладка мускулатура судин сенсибілізованої тварини відповідає спазмом на реіньекцію антигену. В дальшому ці дані були

підтверджені дослідженнями на ізольованих органах. При анафілактичному шоку в собак найрізкіше виражені розлади циркуляції в спланхнічній ділянці, які спричиняють застій та переповнення кров'ю печінки і системи v. portae; одночасно з цим спостерігається збідніння кров'ю інших ділянок судинної системи (Pearce і Aisenbrey, Mautner і Pick, Weil).

Якщо розлади кровообігу при анафілактичному шоку залежать насамперед від змін тонусу гладкої мускулатури судин, то питається, в якій мірі ця реакція залежить від вазомоторної іннервації? Щоб з'ясувати це питання, була поставлена серія дослідів, у яких вивчалася судинна реакція ряду органів в умовах цілковитої денервації останніх. Денервацію роблено можливо периферичніше, щоб роз'єднати органи від вазомоторних центрів довгастого та спинного мозку і від периферичних гангліозних вузлів (пара- і превертебральних).

Ці досліди (57) були поставлені на собаках, двічі сенсибілізованих нормальною кінською сироваткою (підшкірно і внутрішньовенно) з проміжками в три дні з розрахунку 0,5 *см*³ на 1 *кг* ваги. Шок спричинявся на 18—24 день внутрішньовенним уведенням антигену по 1,0—2,0 *см*³ на 1 *кг* ваги. Тварини під час досліду перебували під морфійно-хлороформовим наркозом. Реєструвався кров'яний тиск в art. femoralis і art carotis commun. (ртутний манометр) і одночасно з цим об'єм відповідного органа (нирка, селезінка, печінка). Записувано онкометричну криву з допомогою пістон-рекордера або мареївського барабанчика. Досліджений орган перебував під постійним тиском водяного стовпа рідини в 10—15 *см*.

Переходячи до розгляду одержаних нами даних, ми дозволимо собі насамперед спинитися на методиці застосованої нами денервації. Нирка, звільнена від черевного покриву, очищался тупим способом від жирової клітковини; старанно відсепаровувалися сечоводи, ниркові артерія і вена; всі видимі нервові стовбури перерізалися; адвентиція здиралась і навколо судин на кілька хвилин накладалась ватна муфточка, змочена алкоголем або 5% розчином карболової кислоти. Денервацію селезінки провести далеко трудніше через велику варіабельність судинних стовбурів, що підходять до неї, і масивність підвішувального апарату. В силу викладеного ми лишали її на судинній ніжці (art. і v. lienales), розсікаючи між лігатурами вес зв'язковий апарат. В іншому ми робили так само, як і на нирці. Орган клався в онкометр, при чому до і після досліду провадився контроль на прохідність судин затискуванням артерії і вени.

При такій постановці досліду ми могли переконатися, що денервація не справляла помітного впливу на реакцію нирки і селезінки при шоку. Зменшення об'єму, що наставало після введення антигену і майже одночасно з падінням кров'яного тиску, не різнилось як величиною, так і тривалістю від того ефекту, який давали органи із збереженим нервовим зв'язком. Не зважаючи на індивідуальні відміни в реактивності сенсибілізованих тварин, в усіх дослідах з денервацією були одержані онкографічні криві в основному того ж типу, що і для нормальних органів (рис. 1).

Установивши, що при анафілактичному шоку зменшується об'єм нирки та селезінки і що для розвитку цього явища цілість нервових зв'язків не є необхідною, ми поставили питання: який же механізм порушення кровообігу в указаних органах? В основі його можуть лежати два фактори: перший — активне, первинне звуження судин і другий — пасивне, вторинне зменшення кровонаповнення, як наслідок загального падіння кров'яного тиску. Для розв'язання цього питання ми спробували поставити досліди так, щоб на момент початку зменшення об'єму органа тиск у судині, що живить його, не падав, а щоб по можливості був у межах норми або навіть підвищеним. Для цього, коли спостерігались ознаки падіння кров'яного тиску, затискувано з допомогою шовкових лігатур,

раніш підведених, art. coeliaca і art. mesenterica sup. (art. mesenterica infer. перев'язувалася). Результат був такий: крива об'єму нирки злегка знижувалася; потім при застосуванні лігатур вона підвищувалася разом з підвищенням кров'яного тиску, але незабаром знову почала падати, перетинаючи криву високого тиску; після зняття лігатур різко падав кров'яний тиск і разом з тим трохи зменшувався об'єм нирки (рис. 2)

Одержані онкограми дозволяють зробити висновок, що механізм ниркового спазму при анафілактичному шоку подвійний: з одного боку, є безперечне первинне самостійне звуження судин нирки, а з другого,— вторинне пасивне зменшення кровонаповнення, як наслідок загального

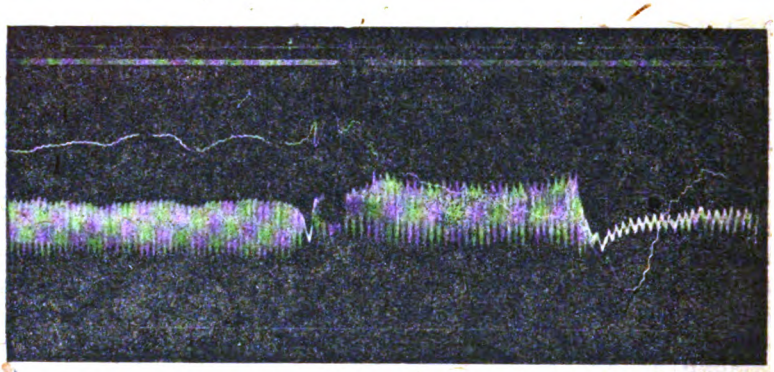


Рис. 1. Рахуючи зверху: перша крива: Б—затиск art. coeliacae і mesentericae sup. С—зняття затискачів з артерій; друга крива—відмітка часу (1,5 сек.); третя крива — об'єм нирки; четверта крива— тиск в art. carotis commun.

падіння кров'яного тиску. Для обліку можливих різниць у часі з'явлення, інтенсивності і тривалості судинного спазму між органами нормальним і денервованим були поставлені досліди, в яких на тому самому собаці провадилась одночасна реєстрація об'єму двох нирок (нормальної та денервованої) і записувався кров'яний тиск. Як показує приведена кімограма (рис. 3), криві об'єму нормальної і денервованої нирок дещо різняться одна від одної. В останньої значно різкіше виражені пульсаторні хитання в наслідок звільнення її від тонізуючого діяння нервової системи і збільшення кровопостачання, що настало після цього. Уведення тварині антигену веде до зменшення об'єму обох нирок і одночасно з цим до глибокого і тривалого падіння кров'яного тиску при різкому зменшенні амплітуди хитань. Онкометричні криві як часом з'явлення спазму, так і глибиною його не різняться одна від одної. Якщо припустити, що спазм судин при шоку центрального походження, то слід було б сподіватися деякої різниці в реакції судинної системи органа нормального і денервованого. Проте ні в одному з дослідів нам не вдалося зареєструвати скількинебудь помітної різниці в реакції того і другого органа щодо часу її з'явлення і тривалості.

Дальша серія дослідів була поставлена на сенсибілізованих собаках, яким за 5—10 хвилин до розв'язуючої інекції антигену внутрішньовенно вводився нікотин (nicotinum purum Kahlbaum-a) від 0,1 до 0,25 *мг* на 1 *кг* ваги. Ми виходили з того, що нікотин, уведений внутрішньовенно або нанесений на якийнебудь ганглій, перериває проходження імпульсу з прегангліонарного волокна на постгангліонарне (Landley, Dikon, Starling, Краков). А якщо взяти на увагу, що анафілактичний шок у собак характеризується насамперед розладом кровообігу, особливо різко вираженим

у спланхнічній ділянці, то зрозуміло, що використання нікотину для „фармакологічної денервації“ становило певний інтерес і могло разом з іншими дослідами в більшій чи меншій мірі дати відповідь на питання, в якій мірі судинні зміни при шоку центрального або периферичного походження.

Приведена кімограма (рис. 4) показує, що зараз же після введення нікотину (А) настає короткочасне падіння кров'яного тиску і сповільнення серцебиття, яке переходить в різкий підйом тиску з тахікардією. Поступово кров'яний тиск знову падає і установлюється на рівні, звичайно нижчому, ніж нормальний. В наших дослідах таке вторинне падіння кров'яного тиску досягало в деяких випадках 30—40% вихідного. Об'єм нирки після введення нікотину різко зменшується через розширення судинного русла. Дальше введення антигену (А) в усіх без винятку дослідах дало падіння кров'яного тиску і зменшення об'єму нирки.

Вперше Pearce і Aisenbrey спостерігали з допомогою онкометрії зменшення об'єму нирки, селезінки, мозку і кінцівки при анафілактичному шоку в собак. Ми у своїх дослідах мали змогу підтвердити дані вказаних авторів щодо перших двох органів і разом з тим установили, що падіння об'єму органів залежить насамперед від самостійного звуження судин, до якого приєднується вторинне зменшення кровонаповнення.

Зміна тонусу гладкої мускулатури судин при анафілактичному шоку (собаки) веде до різкого порушення розподілу крові в різних судинних ділянках і характеризується глибоким падінням артеріального тиску, яке, як показали спостереження Pearce-а і Aisenbrey-я, Zunz-а і La Barre, Heymans-а і Dalsacea, Авер'янова, Herman-а і Morin-а, настає у тварин після денервації, декапітації і перерізки спинного мозку, тобто після виключення вазомоторних центрів довгастого і спинного мозку. Роблячи можливо периферичніше денервацію окремих органів і спостерігаючи в них судинну реакцію, ми не могли відзначити помітної різниці в реактивності органа нормального і денервованого, що дозволяє нам висловитися разом з вищенаведеними авторами за периферичний вплив антигену.

Щоб мати ще одне підтвердження такому висновкові був поставлений ряд дослідів на ізольованому органі (нирки). Ми відмовилися від звичайно вживаного в таких випадках методу з підрахуванням відтікаючих капель і перейшли на реєстрацію об'єму органа, пересадженого на судинну систему донера, бо, як відомо, при перфузії органів розчином Ringer—Locke-а або Tyrode-а, порівняно швидко розвивається набряк. Останній, звичайно, не може не вплинути на скорогливість судинної стінки, а в результаті цього реакція судин на додання до поживної рідини антигену може бути в значній мірі стушована.

Нирка сенсибілізованого собаки видалялася звичайним способом, промивалася протягом 5—10 хвилин розчином Tyrode-а, підогрітим до 38°C і при допомозі пайерівських канюль пересаджувалася на art. i v. femoralis або art. carotis commun. i v. jugularis ext. несенсибілізованого собаки-донера. Останній звичайно добирався по можливості тої самої ваги, що й собака, у якого ізолювалася нирка. Через деякий час (10—15 хвилин) після пересадки і старанної перевірки прохідності судинної системи трансплантованого органа останній вміщався в онкометр для реєстрації об'єму, одночасно з якою записувався кров'яний тиск собаки-донера в art. carotis commun. або art. femoralis (ртутний манометр).

Як показує рис. 5, введення у кров донера антигену при незміненому кров'яному тиску супроводилося більш-менш глибоким і тривалим зменшенням об'єму нирки. З семи поставлених дослідів п'ять дали позитивний результат. У двох випадках ми не могли констатувати судинного спазму, при чому в тому і в другому випадку шок у сенсибілізованих

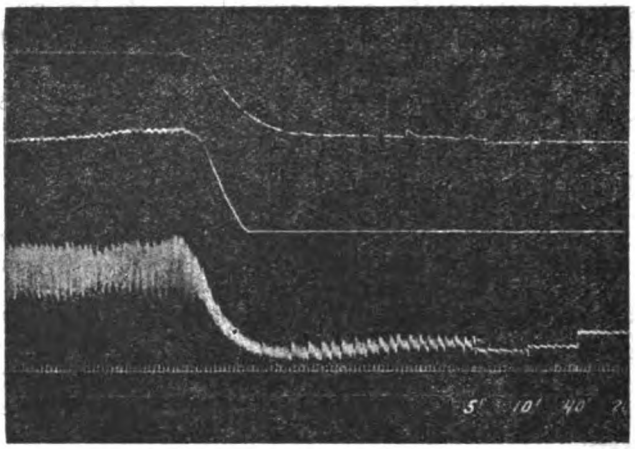


Рис. 2. Рахуючи зверху: перша крива—об'єм нормальної нирки; друга крива—об'єм денервованої нирки; третя крива—тиск в art. femoralis; четверта крива — відмітка часу (3 сек.); п'ята крива—сигнал введення антигену.

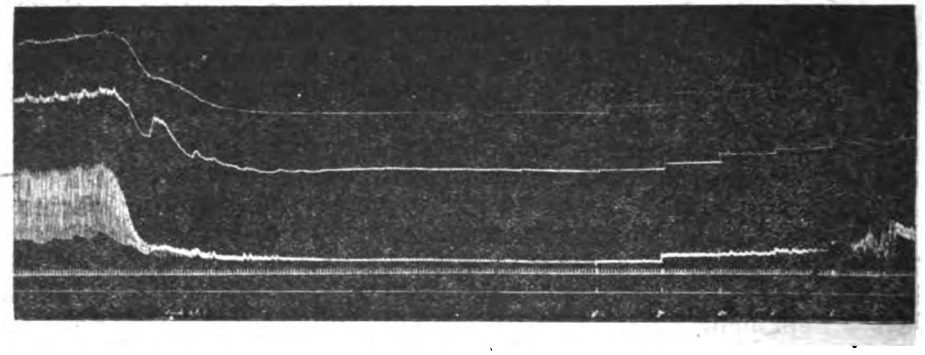


Рис. 3. Рахуючи зверху: перша крива — об'єм нормальної нирки; друга крива — об'єм денервованої нирки; третя крива тиск в art. femoralis; четверта крива — відмітка часу (3 сек.); п'ята крива — сигнал введення антигену.

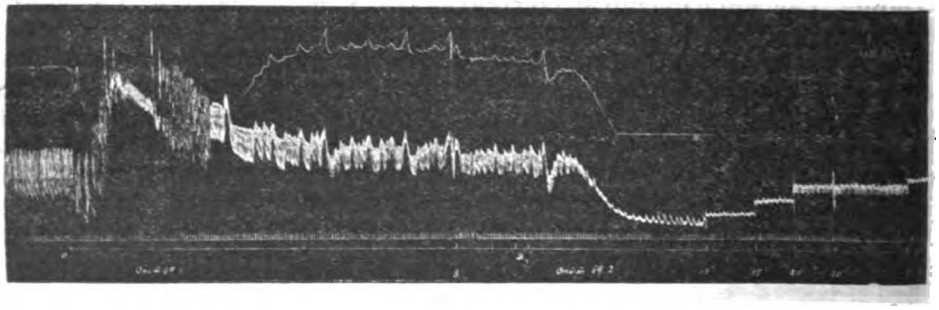


Рис. 4. Рахуючи зверху: перша крива — об'єм нирки; друга крива — тиск в art. femoralis; третя крива — відмітка часу (3 сек.); четверта крива—сигнал введення нікотину (A) і антигену (A_1).

собак, від яких були взяті нирки, був нерізкий. Дані, одержані на ізольованій нирці, ще раз підтверджують периферичне походження судинної реакції при анафілактичному шоку і самостійне, не зв'язане з загальним падінням кров'яного тиску, зменшення кровопостачання в нирці, а також разом з цим ще раз говорять за клітинну природу анафілактичної реакції.

Спостеріганий при анафілактичному шоку застій крові в печінці і в системі воротної вени Mautner і Pick пояснюють скороченням кільцевої мускулатури печінкової вени, яка особливо різко виражена в м'ясоїдних

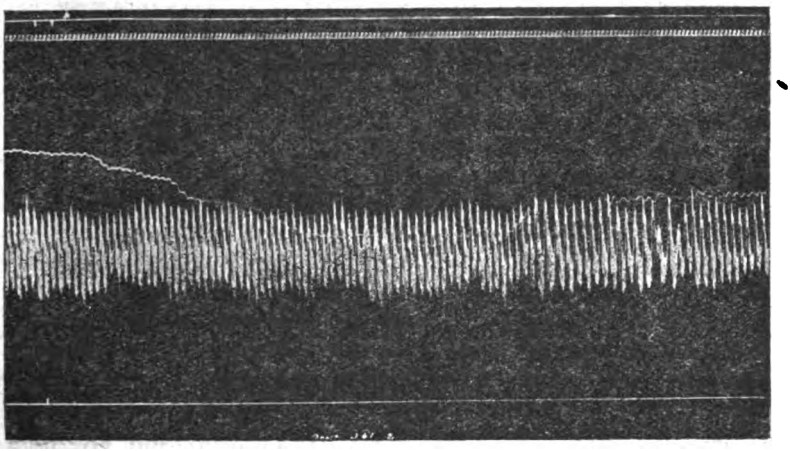


Рис. 5. Рахуючи зверху: перша крива — сигнал введення антигену; друга крива — відмітка часу (1,5 сек.); третя крива — об'єм ізольованої нирки сенсибілізованої тварини, пересадженої на судинну систему нормальної тварини-донера; четверта крива — тиск в art. femoralis донера.

і яка має (це показали дальші роботи) вегетативну іннервацію (Arey і Simonds, Arnoldi, Burton—Opitz, Mautner і Pick). У зв'язку з цим заслужують уваги досліди Simonds-а і Brandes-а, які при затискуванні печінкових вен одержали криві артеріального тиску, похожі на криві при анафілактичному шоку. Штучне порушення кровообігу в печінці давало зниження кров'яного тиску на 26—42% при різкому підвищенні тиску в портальній вені.

Якщо печінка відограє істотну роль при анафілаксії і дозволяє виділити її як „Stockorgan" у собак, то був особливий інтерес вивчити судинну реакцію цього органа (нормального та денервованого) і відповідно цьому вивчити характер кривої кров'яного тиску.

Для цього була поставлена серія дослідів, у яких одночасно з реєстрацією тиску в art. carotis commun. вимірювався об'єм нормальної або денервованої печінки спеціально сконструйованим онкометром і записувався на ленті кімографа писчиком мареївського барабанчика.

Перед тим, як перейти до одержаних результатів, опишемо техніку застосованої нами денервації.

Безпосередньо перед розв'язуючою іньєкцією під морфійно-хлороформовим наркозом черевна порожнина тварини розтиналася розрізами по linea alba і додатковими по обох сторонах уздовж реберної дуги. Ретельно спинялаея кровотеча. Двома пальцями лівої руки печінка обережно відтягалася донизу, перерізалися lig. falciforme і lig. coronarium. В дальшому між лігатурами розсікалися lig. hepatogastricum, lig. hepato-duodenale (після видалення d. choledochus і art. hepatica) і lig. hepato-renale.

Адвентиція печінкової артерії і портальної вени очищалася, а на судини накладалась на три хвилини ватна муфточка, змочена 96° спиртом. Аналогічній обробці піддавався d. choledochus. Ми припускаємо, що застосований нами метод дає право говорити про денервацію органа, бо крім

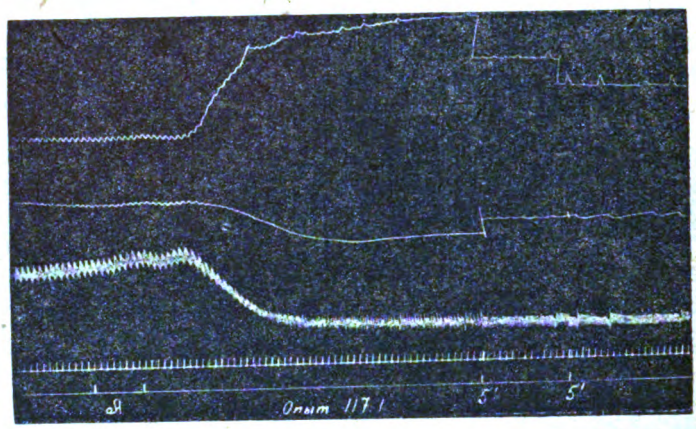


Рис. 6. Рахуючи зверху: перша крива — об'єм нормальної печінки; третя крива — тиск в art. carotis commun.; четверта крива — відмітка часу (3 сек.); п'ята крива — сигнал введення антигену (А).

тих шляхів, по яких ідуть симпатичні і парасимпатичні волокна (lig. hepato-gastricum і lig. hepato-duodenale), і обробки за Leriche — Разумовським судин і спільної жовчної протоки, перерізався весь зв'язковий апарат печінки, в якому могли б проходити, як виняток, окремі нервові гілочки.

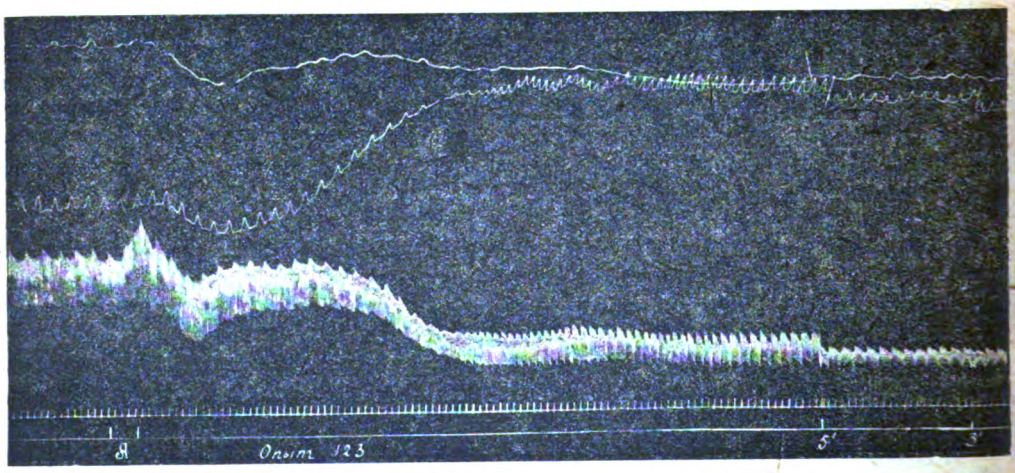


Рис. 7. Рахуючи зверху: друга крива — об'єм денервованої печінки; третя крива — тиск в art. carotis commun.; четверта крива — відмітка часу (3 сек.); п'ята крива — сигнал введення антигену (А).

Співставляючи результати, одержані на тваринах з інтактною іннервацією печінки і на тваринах після порушення іннервації, ми не могли відмітити істотної різниці в судинній реакції печінки до і після нашого втручання. Такий же висновок можна зробити щодо кривої артеріального тиску. Іллюстрацією сказаному можуть служити рис. 6, 7, 8.

Характерною особливістю кривої об'єму печінки при анафілактичному шоку є крутий підйом її, одночасно з яким починається падіння артеріального тиску і швидке наростання тиску в портальній вені. В усіх дослідах звертає на себе увагу певна закономірність, яка виражається в тому, що крива кров'яного тиску являє собою (в певному розумінні) дзеркальне відображення кривої об'єму печінки. Чим крутіший і вищий підйом онкометричної кривої печінки, тим різкіше і глибше виражене падіння артеріального тиску.

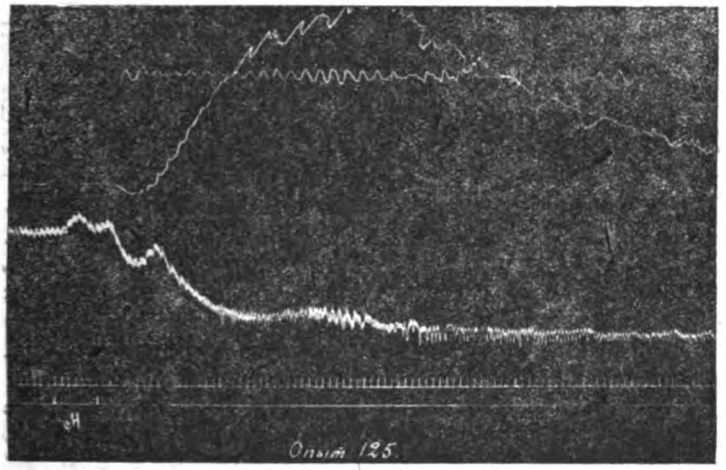


Рис. 8. Рахуючи зверху: друга крива — об'єм денервованої печінки; третя крива — тиск в art. carotis commun.; четверта крива — відмітка часу (3 сек.); п'ята крива — сигнал введення антигену (А).

Не спиняючися спеціально на патогенезі розладів кровообігу при анафілактичному шоку, що є предметом нашої дальшої роботи, ми проте дозволимо собі на підставі викладених вище даних висловитися за те, що розлади кровообігу при шоку (собаки) зобов'язані своїм походженням насамперед скупченню величезної маси крові в печінці і в портальній системі в наслідок перешкоди, яка виникає на шляху відтікання крові і з печінки у великий круг кровообігу (Mautner і Pick, Simonds і Brandes), при чому це явище з неменшою інтенсивністю розвивається і в тому випадку, коли орган (печінка) позбавляється нервових зв'язків з вазомоторними центрами довгастого і спинного мозку, іа також з периферичними ганґліозними вузлами (пре- і паравертебральними).

Одержані результати дозволяють зробити такі висновки:

1) Гострі судинні розлади при анафілактичному шоку виникають в результаті периферичного діяння антигену на судинну стінку, спричиняючи різке і тривале скорочення її гладком'язових елементів.

2) Судинний спазм при шоку характеризується зокрема зменшеним кровонаповненням нирки, селезінки й утрудненим відтіканням крові з печінки у великий круг кровообігу, що веде до переповнення і застою крові в печінково-портальній системі.

3) Денервація органів не міняє вищевказаної типової відповіді судинної системи нирки, селезінки і печінки на реіньекцію антигену.

4) Клітинна теорія анафілактичної реакції (Богомолець, Doerr та інші) найповніше пояснює механізм ряду порушень при шоку, зокрема тих порушень, які були під нашим спостереженням.

Роль нервной системы в патогенезе сосудистых расстройств при анафилактическом шоке

Н. Н. Горев (Киев)

Патогенез анафилактического шока, несмотря на большое количество работ, посвященных этому вопросу, остается далеко еще невыясненным. Участие тех или других систем, органов и тканей в механизме развития этой сложной реакции организма на повторное введение антигена по-разному трактуется различными авторами и нередко в диаметрально противоположном направлении. Это в первую очередь относится к нервной системе. Одни авторы (Besredka, Lumière и другие) считают, что центральная нервная система играет основную роль в патогенезе анафилактического шока, тогда как другие (Pearce и Aisenbrey, Zunz и La Barre, Heymans и Delsace, Hermann и Moria) придерживаются противоположной точки зрения.

В серии работ мы попытались выяснить роль нервной системы в патогенезе расстройств кровообращения — наиболее постоянного и характерного явления — при анафилактическом шоке собак.

С этой целью изучалась сосудистая реакция ряда органов (почка, селезенка и печень) в условиях полной денервации их (перерезка нервов, связочного аппарата и обработка сосудов по Leriche-у—Разумовскому).

Все опыты были поставлены на собаках, сенсибилизированных нормальной лошадиной сывороткой. Шок вызывался на 18—24 день внутривенным введением антигена. Регистрировалось кровяное давление в art. femoralis или art. carotis commun. и одновременно с ним объем почки, селезенки и печени.

При реинъекции антигена сенсибилизированным животным наступало глубокое (до 30—40 *мм* Hg) и длительное (до одного часа и более) падение артериального давления, резкое уменьшение объема почки и селезенки и значительное увеличение объема печени.

Опыты, поставленные с денервированными органами, показали, что денервация не оказывала влияния на сосудистую реакцию почки, селезенки и печени при шоке: развивающееся после введения антигена и почти одновременно с падением кровяного давления уменьшение (почка и селезенка) или увеличение (печень) объема как по величине, так и по продолжительности не отличалось от того эффекта, который давали органы с интактной иннервацией. Несмотря на индивидуальные различия в реактивности сенсибилизированных животных, во всех опытах с денервацией были получены онкографические кривые, в основном того же типа, что и для нормальных органов (рис. 6, 7 и 8 украинского текста).

Для выяснения механизма сосудистого спазма при анафилактическом шоке были поставлены опыты с искусственным повышением давления в основном сосуде, питающем орган, которые показали, что уменьшение объема почки зависит от первичного, самостоятельного сужения ее сосудов, к которому вторично присоединяется уменьшение кровонаполнения, как результат общего падения кровяного давления (рис. 1 украинского текста).

При одновременной регистрации объема двух почек (нормальной и денервированной) установлено, что сосудистый спазм в том и другом случае протекает одинаково. Если допустить, что изменение сосудистого тонуса при анафилактическом шоке центрального происхождения, то следовало бы ожидать некоторого различия в реакции сосудистой системы органа нормального и органа денервированного. Однако, ни в од-

ном из опытов не удалось зарегистрировать сколько-нибудь заметной разницы в реакции между нормальной почкой и денервированной как в отношении времени ее появления, так и продолжительности (рис. 2 и 3 украинского текста).

С целью нарушения проведения импульса с преганглионарного волокна на постганглионарное в ряде опытов за 5—10 минут до разрешающей инъекции сенсибилизированным животным внутривенно вводился никотин в количестве 0,1—0,25 *мг* на 1 *кг* веса. Последующая инъекция антигена давала во всех опытах типичную картину шока с глубоким падением артериального давления и резким уменьшением объема почки (рис. 4 украинского текста).

Наиболее отчетливо периферическое действие антигена выступает при использовании метода изолированных органов. Изучая сосудистую реакцию изолированной почки сенсибилизированного животного, которая после десятиминутного промывания подогретым до 38,0°C раствором Tyrode-а пересаживалась с помощью пайеровских канюль на art. и v. femorales или art. carotis commun. и v. jugularis ext. несенсибилизированной собаки, мы могли наблюдать, что введение в ток крови доннера антигена, при неизмененном кровяном давлении у него, вызывает уменьшение объема трансплантированной почки и спазм сосудов (рис. 5 украинского текста).

Полученные результаты позволяют сделать следующие выводы:

1) Острые сосудистые расстройства при анафилактическом шоке возникают в результате периферического воздействия антигена на сосудистую стенку, вызывая резкое и длительное сокращение ее гладкомышечных элементов.

2) Сосудистый спазм при шоке характеризуется в частности уменьшением кровонаполнения почки, селезенки и затруднением оттока крови из печенки в большой круг кровообращения, что ведет к переполнению и застою крови в печеночно-портальной системе.

3) Денервация органов не изменяет вышеуказанного типичного ответа сосудистой системы почки, селезенки и печени на реинъекцию антигена.

4) Клеточная теория анафилактической реакции (Богомолец, Doerr и другие) наиболее полно объясняет механизм ряда нарушений при шоке и, в частности, тех, которые были под нашим наблюдением.

Rôle du système nerveux dans la pathogénie des troubles vasculaires après le choc anaphylactique

N. Gorev (Kiev)

La pathogénie d'un choc anaphylactique est loin d'être éclaircie malgré les nombreux travaux qui lui ont été consacrés. La participation de tel ou autre système, de même que celle des organes et des tissus dans le mécanisme du développement de cette réaction compliquée de l'organisme à l'injection répétée d'un antigène est traitée d'une manière différente par divers auteurs, souvent même d'une manière diamétralement opposée.

Ceci se rapporte tout d'abord au système nerveux. Certains auteurs (Bezredka, Lumière et autres) considèrent que le système nerveux central joue le rôle principal dans la pathogénie du choc anaphylactique, alors que d'autres (Pearce et Aisenberg, Zunz et La Barre, Heymans et Delsace, Hermann et Marin) soutiennent un point de vue contraire.

Dans une série de travaux (Journ. Méd. 1935, 1 et 3) nous avons tenté d'éclaircir le rôle du système nerveux dans la pathogénie des troubles circula-

toires, toujours présents et caractéristiques pour le choc anaphylactique chez les chiens.

Dans ce but nous avons étudié la réaction vasculaire de toute une série d'organes — reins, rate et foie — dans des conditions de complète énervation, (section des nerfs de l'appareil ligamenteux et traitement des vaisseaux d'après Leriche-Razoumovsky).

Toutes les expériences furent faites sur des chiens sensibilisés avec du sérum normal de cheval.

Le choc était provoqué du 18e au 24e jour par une injection intraveineuse de l'antigène. Nous avons enregistré la pression artérielle dans l'artère fémorale ou dans la carotide commune, le volume du rein, de la rate et du foie.

A la réinjection de l'antigène aux animaux sensibilisés il survenait un abaissement de la pression artérielle, profond (jusqu'à 30 et 40 mm.) et prolongé (d'une heure et plus), ainsi qu'une diminution sensible du volume des reins et de la rate et une grande augmentation de celui du foie.

Les expériences faites sur les organes énervés montrèrent que dans le choc l'énervation n'influait pas sur la réaction vasculaire du rein, de la rate et du foie. La diminution de volume (rein et rate) et son augmentation (foie) qui survenait après l'injection de l'antigène et presque en même temps que l'abaissement de la pression artérielle ne différaient en rien de l'effet observé dans les organes à innervation normale. Malgré les différences individuelles dans la force réactive des animaux sensibilisés, toutes les expériences avec énervation nous donnèrent des courbes oncographiques qui par leurs traits essentiels étaient du même type que celles données par des organes normaux (fig. 6, 7 et 8 du texte ukrainien).

Pour expliquer le mécanisme du spasme vasculaire dans le choc anaphylactique, des expériences furent faites avec une élévation artificielle de la pression dans le vaisseau principal nourrissant l'organe. Ces expériences montrèrent que la diminution de volume du rein dépend d'un rétrécissement primitif de ses vaisseaux, auquel vient s'ajouter encore une diminution de la circulation comme résultat de la pression artérielle abaissée (fig. du texte ukrainien).

A la notation simultanée du volume des deux reins (normal et énervé) il fut établi que le spasme vasculaire se produit de la même manière dans les 2 cas. Si l'on admet que les changements du tonus vasculaire dans le choc anaphylactique sont d'origine centrale, on pourrait alors s'attendre à rencontrer une certaine différence entre la réaction du système vasculaire de l'organe normal et celle de l'organe énervé. Et pourtant dans aucune des expériences il ne nous a été donné de noter la moindre différence de réaction entre le rein normal et le rein énervé soit dans le temps de l'apparition de la réaction, soit dans sa durée (fig. 2 et 3 du texte ukrainien).

Dans le but d'amener un dérangement dans le passage de l'impulsion de la fibre préganglionnaire dans la fibre postganglionnaire une injection intraveineuse de nicotine (0,1 à 0,25 mg. par kg. de poids) fut faite aux animaux sensibilisés 5 ou 10 minutes avans l'injection déclenchante. L'injection subséquente d'antigène donna dans toutes les expériences un tableau de choc avec forte dépression de pression artérielle et forte diminution de volume du rein.

L'action périphérique de l'antigène se présente dans une forme plus nette dans la méthode des organes isolés. Nous avons étudié la réaction vasculaire du rein isolé d'un animal sensibilisé; le rein après un lavage de 10 minutes avec une solution de Tyrode chauffée à 38°C. était transplanté à l'aide de la canule Payer sur l'artère et la veine fémorales ou sur l'artère carotide commune et la veine jugulaire ext. d'un chien non sensibilisé, et nous avons pu voir comment l'injection d'un antigène dans le sang du donneur amenait, sans qu'il y eût chez celui-ci un changement dans la pression artérielle, une diminution du volume du rein transplanté et un spasme des vaisseaux.

Des résultats obtenus nous tirons les conclusions suivantes:

1. Les troubles vasculaires aigus dans le choc anaphylactique sont le résultat de l'action périphérique d'un antigène sur les parois vasculaires, action qui entraîne une contraction forte et prolongée des parois vasculaires.

2. Le spasme vasculaire dans le choc est caractérisé en particulier par une diminution de la circulation rénale, de la rate, et par un passage ralenti du sang du foie vers la grande circulation, ce qui amène une hyperhémie dans le système hépato-portal.

3. L'énervation des organes ne change pas la réaction typique susmentionnée du système vasculaire du rein, de la rate et du foie à la réinjection d'un antigène.

4. La théorie cellulaire de la réaction anaphylactique (Bogomoletz, Doerr et d'autres) explique le plus complètement le mécanisme de toute une série de troubles dans le choc et en particulier ceux qui ont été soumis à notre observation.

Про патогенез порушень кровообігу при різних видах шоку

Проф. І. Р. Петров (Ленінград)

Як відомо, ряд патологічних процесів, що виникають під впливом різних етіологічних факторів, до цього часу об'єднується в одну групу під назвою „шоку". Проблема шоку в цілому дуже складна і мало вивчена. До того ж і термін „шок" не можна вважати вдалим. Різні дослідники під цим терміном розуміють різні симптомокомплекси. Порушення кровообігу є одним з істотних проявів шоку. Переважно на підставі цих змін і об'єднуються в одну групу „шок" різні патологічні процеси. Проте патогенез порушень кровообігу і їх значення при патологічних процесах, які належать до шоку, мало вивчені. Тому у своєму повідомленні я коротко викладу патогенез порушень кровообігу при гемолітичному і анафілактичному шоках. На жаль, обмеженість часом не дозволяє мені подати весь свій експериментальний матеріал, зокрема я не маю змоги більш-менш докладно висвітлити механізм порушень кровообігу при електричному, панкреатичному і травматичному шоках.

Патогенез порушень кровообігу при гемолітичному шоку до останнього часу лишався зовсім не вивченим. Як показали Гессе і Філатов, після трансфузії несумісної крові настає зниження артеріального тиску і зменшення об'єму нирки. Аналіз зміни кровообігу, проведений мною, Філатовим, Богомоловою і Стройковою, Весьолкіним, Лінденбаумом та Карташевським показав, що після трансфузії несумісної крові у тварин знижується артеріальний і венозний тиск у великому та малому кругах кровообігу. Об'єм нирки і селезінки зменшується, а об'єм головного мозку і задньої кінцівки, не зважаючи на падіння артеріального тиску, майже не міняється. Ці експериментальні спостереження дозволили думати, що при гемолітичному шоку стаються порушення капілярного кровообігу. І справді, в спеціальних дослідах із спостереженням кровообігу на брижі in vivo, ми переконалися, що під час падіння артеріального тиску стається різке розширення капілярів і дрібних артерій, а вени, навпаки, звужуються. Мікроскопічне дослідження показало, що розширення капілярів різкіше виражене в підшкірній клітковині і в м'язах, ніж у внутрішніх органах. В результаті розширення капілярів у них скупчуються значні кількості крові і зменшується приплив по венах, падає венозний тиск, зменшуються ударний і хвилинний об'єм серця і падає артеріальний тиск. Одночасно з розширенням капілярів стається деякий спазм артерій і вен. Отже ослаблення серцевої діяльності в цій стадії виникає через порушення периферичного кровообігу. Досліди з функціональним навантаженням переконали нас також у тому, що серцевий м'яз при шоку первинно не ушкоджується.

Щоб з'ясувати роль центральної і нервової системи в розвитку наведених порушень кровообігу при гемолітичному шоку, була проведена велика серія дослідів, у яких виключалися різні відділи вегетативної нервової системи шляхом а) децеребрації, б) високої перерізки спинного

мозку, в) перерізки n. n. splanchnici, г) вирізання обох черевних пограничних симпатичних стовбурів і д) денервації печінки.

Всі названі втручання, як показали численні досліди, не усували розвитку характерних порушень кровообігу після трансфузії несумісної крові. Зокрема, зменшення об'єму нирки при шоку спостерігалось і після виключення різних відділів вегетативної нервової системи.

Отже наведені дані дозволяють зробити висновок, що центральна нервова система і сегментарні рефлекторні дуги в патогенезі судинних розладів при гемолітичному шоку істотної ролі не відограють. З наведеного, звичайно, не можна зробити висновку, що ми цілком виключаємо роль нервової системи в патогенезі гемолітичного шоку; ми тільки вважаємо, що в судинні розлади центральна нервова система втягується вторинно в порядку рефлекторно-регуляторного взаємодіяння з тими порушеннями кровообігу, які мають периферичне походження.

Дальші спостереження з безперечністю підтвердили зроблений висновок про роль центральної нервової системи і показали, що зміни кровообігу при гемолітичному шоку виникають в наслідок безпосереднього, гуморального, діяння токсичних продуктів несумісної крові на стінку артерій, вен і капілярів. В цьому ми переконались як у дослідах з промиванням судин кишкової петлі із збереженими нервовими зв'язками, так і в дослідах з перехресним кровообігом.

При промиванні судин кишкової петлі із збереженими нервовими зв'язками було відмічено різке зменшення витікання рінгер — локівської рідини після додання до неї гемолізованої крові. У протилежність цьому під час гемолітичного шоку, спричиненого введенням несумісної крові, витікання рінгер — локівської рідини, якою промивалися судини кишкової петлі, зменшувалося лише небагато. В останній постановці дослідів ми спостерігали зміни тонусу судин кишки, які відбувалися при участі нервової системи, бо нервові зв'язки промиваної петлі кишки лишилися збереженими. Ця реакція судин кишки виникла, мабуть, в результаті рефлекторного діяння з рецепторних зон судинної системи, як наслідок зниження артеріального тиску після трансфузії несумісної крові.

Зіставляючи результати цих дослідів, легко переконатися в тому, що при безпосередньому діянні гемогенізованої крові на стінки судин стаються різкіші порушення кровообігу, ніж при діянні її на нервову систему. При цьому пряме діяння ми повинні виключити.

Результати дослідів з перехресним кровообігом також переконали нас у правильності проведених дослідів. Після трансфузії несумісної крові в собаки розвивався різко виражений шок, але об'єм нирки, живленої кров'ю від іншого собаки, не мінявся, між тим як друга нирка тої самої тварини, живлена власною кров'ю, давала звичайне зменшення свого об'єму. Введення кількох капель несумісної гемолізованої крові безпосередньо в art. renalis перехресно живленої нирки так само зразу ж дало різке зменшення об'єму нирки.

Аналізуючи природу токсичних субстанцій, які спричиняють порушення кровообігу, ми разом з д-ром Богомоловою відмітили, що зниження артеріального тиску спостерігається після введення еритроцитів, плазми, сироватки і навіть окремих білкових фракцій (глобуліни, фібриноген, альбумін). Природа депресорних субстанцій крові, звичайно, складна. Указаний вплив може залежати від діяння продуктів обміну речовин і гормонів, але, як показали наші досліди, певне значення також мають продукти розпаду нуклеопротеїдів, зокрема аденозин-фосфатна кислота.

Відмічені нами зміни в функції серцево-судинної систем розвиваються зразу ж після введення несумісної крові і в гострій стадії, в результаті чого може настати смерть. Проте летальний кінець в наших експери-

ментах ми спостерігали в порівняно невеликому числі дослідів; при цьому смерть наставала в результаті паралічу дихання. У величезній більшості дослідів тварини навіть після великих доз несумісної крові гинули не в перші години, а через 1—2—3 доби. Порушення кровообігу, відмічені зразу ж після трансфузії навіть у великій кількості несумісної крові, через 2—4 години зникали і артеріальний тиск повертався до норми. В цій стадії спостерігалося прогресивне порушення функції нирок; при цьому залишковий шар крові різко зростав (Ільїн). Цим змінам, видимо, належить істотна роль в наслідках гемолітичного шоку.

Отже при експериментальному гемолітичному шоку порушення кровообігу в великому і малому кругу мають периферичний характер. При цьому стається розширення капілярів, спазм артерій і вен в результаті безпосереднього діяння токсичних субстанцій крові на їх стінки. Центральна нервова система бере участь порядком рефлекторно-регуляторного взаємовідношення з порушенням кровообігу, які мають периферичне походження.

Не зважаючи на велику літературу по анафілактичному шоку, патогенез порушень кровообігу при ньому не можна вважати розв'язаним. Можна вважати установленим, що при анафілактичному шоку стається зниження артеріального тиску. Численними дослідженнями установлено, що при анафілактичному шоку є спазм судин. Правда, цей висновок зроблено на підставі дослідів з ізольованими органами. Але ці результати, як відомо, слід з великою обережністю переносити на цілий організм, бо нерідко є розходження між реакціями судин на ізольованому органі і на цілому організмі. До того ж, і при анафілактичному шоку не всі дослідники відмічали спазм судин ізольованих органів. Деякі спостерігали відсутність реакції судин ізольованих органів від сенсибілізованих тварин при промиванні поживною рідиною з антигеном.

Отже механізм зниження артеріального тиску і досі не ясний, бо більшість дослідників відмічає спазм судин. Правда, окремі автори вказують, що зниження артеріального тиску зв'язане із змінами кровообігу в легенях і печінці. До того ж треба додати, що і роль центральної нервової системи в розвитку порушень кровообігу не цілком з'ясована. Найкращим доказом цьому є те, що інститут акад. О. О. Богомольця, який багато займався вивченням проблеми анафілаксії, знову звернувся до вивчення механізму порушень кровообігу при анафілактичному шоку.

Наш дослід по аналізу порушень кровообігу при анафілактичному шоку ще малий, і тому можна говорити тільки про враження, які створились у нас на підставі попередніх дослідів, поставлених разом з д-ром Богомоловою. Аналіз порушень кровообігу при різних шоках, взагалі, трудний, але анафілактичний шок щодо цього завдає виключних труднощів. Найбільшою з них є неможливість повторити цей патологічний процес в тої самої тварини за короткий час, щоб зіставленням реактивних змін розв'язати питання про механізм порушень кровообігу.

Наші досліди ми вели в трьох напрямках. У двох дослідах ми застосували методику перехресного кровообігу. Для цього бралися два сенсибілізовані собаки. В одного з них (А) реєструвався об'єм обох нирок, при чому ліва нирка живилася кров'ю від другого (Б) собаки (анастомоз art. renalis з art. carotis commun. і анастомоз renalis з v. jugularis). Після іньекції сироватки собаці А ми відмітили типову картину шоку — артеріальний тиск у неї знизився, об'єм правої нирки різко зменшився. Цікаво, що об'єм лівої нирки, живленою кров'ю собаки Б, також зменшився, між тим як артеріальний тиск у собаки Б лишився незміненим. Зменшення об'єму лівої нирки могло статися в результаті спазму її судин. Цей спазм судин стався при участі нервової системи, бо антиген прямого діяння на

судини цієї нирки не справляв. Отже ці досліди вказують, що центральна нервова система бере участь у розвитку порушень кровообігу. Проте на підставі цих дослідів немає змоги розв'язати, чи є указані порушення кровообігу наслідком прямого впливу антигену на клітини відповідних центрів, чи вони виникають рефлекторно.

Після введення 1,0 *см*³ сироватки безпосередньо в art. renalis собаці з перехресно живленою ниркою ми відмітили зменшення об'єму нирки без зміни артеріального тиску. Отже цей дослід показує, що і без участі центральної нервової системи при безпосередньому діянні на стінки судин виникають характерні зміни периферичного кровообігу. В дальших дослідах ми також переконались у справедливості нашого висновку про участь центральної нервової системи в механізмі порушень кровообігу при анафілактичному шоку.

Дійсно, в дослідах з промиванням рінгер — локівською рідиною судин кишки із збереженими нервовими зв'язками ми відмітили, що після введення сироватки у кров собаці зменшилося витікання рідини з вени кишки одночасно із зниженням артеріального тиску. В цій постановці досліду вплив на просвіт судин кишки міг проявитися тільки через нервову систему. Цікаво, що після додання сироватки до поживної рідини в концентрації 1 : 1000 ми не відмітили ніякої реакції судин нирки. Відсутність реакції при безпосередньому діянні антигену на судини сенсибілізованої тварини, можливо, пояснюється порівняно малою концентрацією сироватки, а можливо, що значення має середовище, в якому діє антиген.

І дальші досліди також підтвердили висловлені вище припущення про те, що центральна нервова система має певне значення у виникненні порушень кровообігу. У двох дослідах ми випробовували функціональний стан вазомоторного центру у стадії зниження артеріального тиску при шоку. При цьому було відмічено, що підвищення артеріального тиску при анафілаксії дуже мале, а при подразненні центрального кінця n. ischiadici підвищення артеріального тиску або зовсім не було, або ставалося зниження його. Виходить, результати цих дослідів дозволяють думати про те, що функція вазомоторного центра при анафілактичному шоку дещо порушується.

Отже наші дані створюють враження, що центральна нервова система бере участь у розвитку порушень кровообігу при анафілактичному шоку. В той же самий час характерні зміни кровообігу можуть розвиватися на периферії і при виключенні центральної нервової системи. Приведені результати не суперечать, а навпаки, гарно можуть бути пояснені з погляду теорії клітинної анафілаксії, яку розвиває акад. О. О. Богомолець. Під час анафілактичного шоку виникають відповідні зміни в різних клітинних елементах, в тому числі і в клітинах головного мозку. Звідси і зрозумілі деякі поразки функції вазомоторного центра, відмічені нами, і наявність характерних для шоку змін кровообігу в органах, позбавлених нервових зв'язків з центральною нервовою системою.

Отже, зіставляючи механізм порушень кровообігу при гемолітичному і анафілактичному шоках, ми бачимо деякі відміни. Ще істотнішу різницю я міг би показати на прикладі інших шоків, а саме на прикладі травматичного, електричного і панкреатичного. Але, на жаль, обмежений час не дозволяє мені подати фактичний матеріал, що є в моєму розпорядженні; тому обмежуся коротенькими основними висновками про механізм порушень кровообігу.

При травматичному шоку порушення кровообігу, як показали досліди д-рів Весьолкіна, Лінденбаума, Депп і Тахібекова, мають переважно центральний характер. Провідна роль в розвитку порушень кровообігу

належить центральній нервовій системі. Велика кількість дослідів, проведених в нашій лабораторії, показує, що зниження судинного тонусу при травматичному шоку зв'язане з перезбудженням вазомоторного центра. Можливо, певне значення мають нервово-гуморальні і токсичні подразнення, які впливають безпосередньо на судинну стінку.

При електричному шоку картина змін ще складніша. Зниження артеріального тиску стається переважно в результаті гальмування або навіть спинення серцевої діяльності. Але цікаво, що одночасно з поразкою серця при проходженні електричного струму через ділянку серця виникає різке звуження судин. Указані порушення кровообігу виникають, поперше, в результаті рефлекторних впливів на серцево-судинну систему, а подруге, в наслідок безпосереднього діяння електричного струму на серце і судини. При електричному шоку виключно важливе значення мають порушення функції серця. Нерідко під впливом струму виникає трепетання серцевого м'яза.

Нарешті, при панкреатичному шоку порушення кровообігу (зниження артеріального тиску) виникає в результаті розширення дрібних артерій, вен і капілярів, а також від безпосереднього впливу на стінку судин депресорних субстанцій панкреатичного шоку.

Зіставляючи наведені мною експериментальні матеріали, можна бачити, що механізм порушення при різних видах шоку дуже різниться. В той час, як при деяких патологічних процесах, що належать до цієї групи, порушення кровообігу виникають через безпосереднє діяння токсичних субстанцій на стінки судин (гемолітичний, панкреатичний шок), при інших процесах переважає діяння на центральну нервову систему (травматичний шок), яке супроводиться перезбудженням центрів довгастого мозку. Проміжне положення щодо ролі нервової системи в механізмі порушень кровообігу займає анафілактичний шок. Під час цього шоку порушення кровообігу, видимо, виникають від місцевих і центральних впливів на судинну стінку.

Нарешті, при електричному шоку істотну роль в розвитку порушень кровообігу відограє поразка серцевої діяльності. Одночасно з цим стаються і зміни судинного тонусу. І тут також центральна нервова система відограє істотну роль у змінах судинного тонусу. Але разом з тим електричний струм справляє і місцевий вплив на судинну систему.

Отже, на прикладі судинних розладів ми бачимо, що механізм порушень кровообігу при різних шоках істотно різниться. Ще більшу різницю можна було б виявити на прикладі зміни інших функцій, зокрема функції нирок.

Наведені експериментальні матеріали переконують в тому, що в інтересах теоретичної і практичної медицини пора переглянути проблему шоку в цілому, умовитися, який симптомокомплекс слід розуміти під терміном „шок" і нарешті розв'язати питання, які патологічні процеси доцільно віднести до проблеми „шок".

О патогенезе нарушения кровообращения при различных видах шока

Проф. И. Р. Петров (Ленинград)

В своем сообщении я кратко остановлюсь на патогенезе нарушений кровообращения при гемолитическом и анафилактическом шоках и очень кратко — при электрическом, панкреатическом и травматическом.

Гемолитический шок. У животных после трансфузии несовместимой крови снижается артериальное давление и наступает уменьшение объема почки (Гессе и Филатов); снижается артериальное и венозное давление в большом и малом кругу кровообращения (Петров, Филатов, Богомолова, Стройкова, Веселкин, Линденбаум, Карташевский); объем почки и селезенки уменьшается; объем головного мозга и задней конечности почти не изменяется. Можно думать, что при гемолитическом шоке происходят нарушения капиллярного кровообращения. Опыты с наблюдением кровообращения на брыжейке in vivo показали, что во время падения артериального давления происходит резкое расширение капилляров и мелких артерий, сужение вен и стаз артерий. Благодаря расширению капилляров в них скопляются значительные количества крови и уменьшается проток ее по венам; падают венозное давление, ударный и минутный объем сердца и артериальное давление. Следовательно, ослабление сердечной деятельности в этой стадии возникает благодаря нарушению периферического кровообращения. Опыты с функциональной нагрузкой показали, что сердечная мышца при шоке первично не страдает.

Децеребрация, высокая перерезка спинного мозга, перерезка n. n. splanchnici, иссечение обоих брюшных пограничных симпатических стволов и денервация почки не устраняли развития нарушений кровообращения после трансфузии несовместимой крови. Поэтому центральная нервная система и сегментарные рефлекторные дуги в патогенезе сосудистых расстройств при гемолитическом шоке существенной роли не играют. Мы полностью не исключаем роли нервной системы в патогенезе гемолитического шока; мы считаем, что центральная нервная система вовлекается вторично в порядке рефлекторно-регуляторного взаимодействия с теми нарушениями кровообращения, которые имеют периферическое происхождение.

Опыты с промыванием сосудов петли кишки с нервными связями и опыты с перекрестным кровообращением показали, что изменения кровообращения при гемолитическом шоке возникают главным образом вследствие непосредственного воздействия токсических субстанций несовместимой крови на стенку артерий, вен и капилляров.

Природа токсических субстанций сложна. Мы совместно с д-ром Л. Г. Богомоловой отметили, что понижение артериального давления наблюдается после введения эритроцитов, плазмы, сыворотки и даже отдельных белковых фракций (глобулины, фибриноген, альбумин). Указанное влияние могут оказывать продукты обмена веществ и гормоны, но, как показали наши опыты, известное значение также имеют продукты распада нуклеопротеидов, в частности аденозин-фосфорная кислота.

Отмеченные сердечно-сосудистые расстройства развиваются сразу же после введения несовместимой крови, и в острой стадии вследствие этого может наступить смерть. Смертельные исходы у нас были в сравнительно небольшом числе опытов (паралич дыхания). В большинстве опытов животные даже после больших доз несовместимой крови гибли не в первые часы, а через 1—2—3 суток. Нарушения кровообращения, отмечен-

ные сразу после трансфузии даже больших количеств несовместимой крови, через 2—4 часа исчезали и артериальное давление восстанавливалось. В этой стадии отмечалось прогрессирующее нарушение функции почек, при этом остаточный слой крови резко возрастал (Ильин). Этим изменениям, повидимому, принадлежит существенная роль в исходе гемолитического шока.

Анафилактический шок. Наши опыты мы вели в трех направлениях. В двух опытах мы применили методику перекрестного кровообращения. Для этого брались две сенсибилизированные собаки. У одной из них (А) регистрировался объем обеих почек, при этом левая почка питалась кровью от другой (Б) собаки (анастомоз art. renalis с art. carotis communis и анастомоз v. renalis с v. jugularis). После инъекции сыворотки собаке А мы отметили типичную картину шока — артериальное давление у нее снизилось, объем правой почки резко уменьшился. Интересно, что объем левой почки, питаемой кровью собаки Б, также уменьшился, между тем как артериальное давление у собаки Б оставалось неизмененным. Уменьшение объема левой почки могло произойти вследствие спазма сосудов ее. Этот спазм сосудов произошел при участии нервной системы, так как антиген прямого действия на сосуды этой почки не оказывал. Эти опыты указывают, что центральная нервная система принимает участие в развитии нарушений кровообращения. Но нет возможности решить, являются ли эти нарушения следствием прямого влияния антигена на клетки соответствующих центров, или же они возникают рефлекторным путем.

После введения 1,0 *см*³ сыворотки непосредственно в art. renalis собаке с перекрестно питаемой почкой уменьшается объем почки, артериальное давление не меняется. Следовательно и без участия центральной нервной системы возникают характерные изменения периферического кровообращения.

Дальнейшие опыты (2) с испытанием функционального состояния вазомоторного центра в стадии снижения артериального давления при шоке подтвердили высказанные выше предположения о том, что центральная нервная система имеет известное значение в возникновении нарушений кровообращения. Повышение артериального давления при асфиксии было выражено очень слабо, а при раздражении центрального конца n. ischiadici совершенно не отмечалось, а наоборот произошло понижение его. Это позволяет думать, что функция вазомоторного центра при анафилактическом шоке несколько страдает.

Наши данные говорят, что при анафилактическом шоке нарушения кровообращения и центрального, и периферического происхождения хорошо объясняются теорией клеточной анафилаксии акад. А. А. Богомольца. Во время анафилактического шока развиваются соответствующие изменения в разнообразных клеточных элементах, в том числе и в клетках головного мозга. Отсюда и понятны некоторые поражения функции вазомоторного центра, отмеченные нами, и наличие характерных для шока изменений кровообращения в органах, лишенных нервных связей с центральной нервной системой.

Итак, сопоставляя механизм нарушений кровообращения при гемолитическом и анафилактическом шоке, мы видим некоторые различия. При гемолитическом шоке нарушения кровообращения происходят главным образом вследствие непосредственного воздействия токсических субстанций на стенки артерий, вен и капилляров; в противоположность этому, при анафилактическом шоке нарушения кровообращения связаны преимущественно с воздействием на центральную нервную систему. Еще более существенные различия при других шоках.

При *травматическом шоке* нарушения кровообращения имеют преимущественно центральный характер. Понижение сосудистого тонуса при этом шоке связано с перевозбуждением вазомоторного центра.

При *электрическом шоке* понижение артериального давления происходит, главным образом, благодаря торможению или даже остановке сердечной деятельности. Одновременно с поражением сердца при прохождении электрического тока через область сердца возникает резкое сужение сосудов. Указаные нарушения кровообращения возникают, с одной стороны, благодаря рефлекторным воздействиям на сердечно-сосудистую систему, а с другой стороны, вследствие непосредственного действия электрического тока на сердце и сосуды.

При *панкреатическом шоке* понижение артериального давления возникает благодаря расширению мелких артерий, вен и капилляров вследствие непосредственного воздействия на стенку сосудов депрессорных субстанций панкреатического сока.

Итак, на примере сосудистых растворов мы видим, что механизм нарушения кровообращения при различных шоках существенно различен. Еще более резкие различия можно было бы выявить на примере изменения других функций, в частности почек.

Приведенные экспериментальные материалы убеждают в том, что в интересах теоретической и практической медицины пора пересмотреть проблему шока в целом, условиться, какой симптомокомплекс следует понимать под термином „шок" и, наконец, решить вопрос, какие патологические процессы целесообразно относить к проблеме „шока".

On the Pathogenesis of Circulatory Disturbance in Various Forms of Shock

by I. Petrov (Leningrad)

The author discusses briefly the pathogenesis of circulatory disturbance in hemolytic and anaphylactic shock; and more briefly discusses electric, pancreatic and traumatic shock.

Hemolytic shock. After transfusion of incompatible blood in animals, arterial blood-pressure is reduced and a decrease of kidney volume sets in (Hesse and Filatov); arterial and venous blood-pressure in the systemic and pulmonary circulations is reduced (Petrov, Filatov, Bogomolova, Stroikov, Veselkin, Lindenbaum, Kartashevsky); the kidney and spleen volumes are decreased; the size of the brain and hind leg is unchanged. There is reason to think that disturbances of capillary circulation occur during hemolytic shock. Observation of circulation in the mesentery in vivo has shown, that during reduction of arterial blood-pressure an abrupt dilatation of the capillaries and small arteries takes place, as well as constriction of veins and stasis of the arteries. Because of the dilatation of the capillaries, considerable quantities of blood are accumulated in them and the flow of blood in the veins is decreased. Venous blood pressure, heart volume and arterial blood pressure are reduced. Consequently, a weakening of cardiac action sets in at this stage thanks to disturbance of peripheral circulation. Testing of functional capacity showed that the cardiac muscle did not suffer initially during shock.

Decerebration, a high severing of the spinal cord, severing of n. n. splanchnici, the section of both abdominal sympathetic nerve trunks and denervation of the kidney fail to stop the development of circulatory disturbance after

infusion of incompatible blood. Therefore, the central nervous system and segmentary reflex arc do not substantially affect the pathogenesis of vascular disturbance during hemolytic shocks. The author does not absolutely exclude the fact of the nervous system taking part in the pathogenesis of hemolytic shock; he considers that the central nervous system is involved secondarily, on the basis of reflex-regulatory interaction in those circulatory disturbances which are of peripheral origin.

Experiments on the irrigation of blood vessels of the bowel loop with nerve connections, and experiments with cross circulation showed that circulatory changes during hemolytic shock set in, chiefly, as a result of the direct action of the toxic substances of the incompatible blood on the walls of arteries, veins and capillaries.

The nature of the toxic substances is complicated. The author and Dr. L. Bogomolova jointly observed that reduction of arterial blood pressure is found after introduction of erythrocytes, plasmas, serum, and sometimes even certain albuminous fractions (globulin, fibrinogen, albumin). The same effect may be produced by metabolism products and hormones; but as our experiments showed, products of nucleoproteids and in particular, adenosinphosphoric acid also have a certain effect.

The observed cardio-vascular disturbances develop immediately after introduction of incompatible blood; and, in the acute stage, death may result therefrom. Fatalities occurred in a comparatively small number of experiments (respiratory paralysis). In most experiments the animals died, not within a few hours, but within 1, 2 or 3 days—even after introduction of large doses of incompatible blood. Circulatory disturbances, observed immediately after transfusion, disappeared within 2—4 hours, and arterial blood-pressure was restored, even when the amount of incompatible blood was large. At this stage, a progressive disturbance of the renal function was observed, the residual layer of blood abruptly increasing at the same time (Ilyin). These changes seem to have an important influence on the outcome of hemolytic shock.

Anaphylactic shock. Experiments were conducted in three directions. In two of them the author applied the method of crossed circulation. Two sensitized dogs were used for this purpose. The volume of both kidneys of one of the dogs (A) was recorded. The left kidney of dog A was supplied with blood of dog B (anastomosis art renalis with art. carotis communis and anastomosis v. renalis with v. jugularis). After injecting serum into dog A, we found the typical shock picture — arterial blood pressure reduced and volume of right kidney sharply contracted. It is interesting to note that the volume of the left kidney, supplied with blood from dog B, also decreased while the arterial blood-pressure of dog B remained unchanged. Decrease in volume of the left kidney may have occurred as a result of spasm of its blood vessels. The nervous system was involved in this vascular spasm, since antigens did not directly affect the vessels of the kidney. These experiments show that the central nervous system participates in the development of circulatory disturbances. But there is no possibility of deciding whether these disturbances are the result of direct action of antigens on the cells of the involved centres or whether they originate reflexively.

After the direct introduction of 1.0 c. c. of serum into art. renalis of the dog with the cross-circulation-supplied kidney, the volume of the kidney is reduced; but the arterial blood pressure remains unchanged. Consequently, characteristic changes in the peripheral circulation occur even without the participation of the central nervous system.

Two additional experiments, testing the functional condition of the vasomotor center during arterial blood pressure reduction produced by shock, con-

firmed the supposition that the central nervous system plays a certain part in the origin of circulatory disturbances. Increase of arterial pressure was very inconsiderable during asphyxia; and during irritation of the central termination of n. ischiadicus no increase was observed — there occurred, on the contrary, a decreased arterial pressure. This suggests the possibility that the function of the vasomotor center suffers to some extent in anaphylactic shock.

Our data show that circulatory disturbances of central or peripheral origin during anaphylactic shock are explained very well by A. Bogomoletz's theory of cell anaphylaxis. During anaphylactic shock corresponding changes occur in various cellular elements including the brain cells. Hence, one can understand the disturbances in the function of the vasomotor center, observed by the author, and the presence of circulatory changes, in organs having no nerve connections with the central nervous system — which is characteristic for shock.

So that, comparing the mechanism of circulatory disturbances during hemolytic and anaphylactic shocks, we find several points of difference. During hemolytic shock, circulatory disturbances occur, chiefly, as a result of the direct action of toxic substances on the walls of arteries, veins and capillaries; during anaphylactic shock, on the other hand, circulatory disturbances are chiefly connected with the action on the central nervous system. During other forms of shock the difference is even more considerable.

During *traumatic shock*, circulatory disturbances are chiefly of a central character. Lowering of vascular tone is here connected with overexcitement of the vasomotor center.

During electric shock the reduction of arterial pressure occurs, chiefly, because of the inhibition or even stopping of heart action. Together with the heart affection, an acute vascular constriction occurs when the electric current passes through the region of the heart. These circulatory disturbances occur, on the one hand, because of reflexive action on the cardiovascular system; and on the other, as result of direct action of the electric current on heart and blood vessels.

During *pancreatic shock*, reduction of arterial blood-pressure results from dilatation of small arteries, veins, and capillaries due to the direct action of the depressants in the pancreatic juice on the vascular walls.

So that, considering vascular disturbances, it can be seen that the mechanism of circulatory disturbance is essentially different for the various types of shock. Should one consider other functional changes — for example, changes of renal function—still greater differences would be found.

The experimental data given here indicate that the interests of theoretical and practical medicine demand a review of the whole problem of shock. We should establish the symptom-complex to be understood by the term **shock** and finally, decide the question as to which pathological processes may expediently be included in the problem of **shock**.

Феномен Шварцмана і феномен Артюса в умовах денервації

Є. В. Колпаков (Київ)

Питання про роль і значення нервової системи в запаленні, зокрема гіперергічному (феномен Артюса) і гетероалергічному (феномен Шварцмана) ще й досі мало опрацьоване і тому спірне.

Безперечно, нервова система в організмі вищої тварини бере участь в усякому патологічному процесі, в тому числі і в запаленні, але чи роль її в запальному процесі провідна, як це думали Henle, Schilling, Bouchard, Spiess, а пізніше Ріккер і його школа, Сперанський та інші, чи її роль регуляторна, як це припускають більшість дослідників (Küss, Conheim, Lubarsch, Rössle, Fischer—Vasels) — це питання при всій переконливій аргументації останніх авторів не може вважатися безспірним.

Література про роль нервової системи в запаленні клінічного та експериментального характеру висвітлює переважно запалення вульгарне. Щодо гіперергічного запалення (феномен Артюса) і гетероалергічного (феномен Шварцмана), то література про роль нервової системи цих видів запалення дуже бідна. Loi і Cardia, які дослідили розвиток феномену Шварцмана в умовах денервації, приходять до висновку про можливість розвитку цього феномену на денервованому органі.

Як відомо, феномен Шварцмана по суті є запаленням переважно геморагічним. Підготовлена внутрішньошкірним введенням фільтрату деяких мікробів геморагічна реакція виявляється на другий день через три-чотири години після внутрішньовенного введення того самого фільтрату. Вона починається припливом крові до місця шкірної ін'єкції; потім в результаті розриву судин утворюється багато дрібних розсіяних крововиливів, які збільшуються в числі і розмірах, зливаються і в той час, як кров продовжує виливатися, вони перетворюються в широкий і твердий суцільний крововилив, який захоплює і субкутанний шар до м'язів і супроводиться невеликим набряком. Ця гіперемія і дальша геморагія є характерними явищами феномену Шварцмана.

Неврогенний же момент запальної гіперемії з часу відкриття (1840) Henle і Schilling-а у стінках судин нервових закінчень, розглядається названими авторами і рядом інших, як основна причина її. Тому феномен Шварцмана є досить гарним тестом для перевірки цього припущення. Gratia і Linz, які багато вивчали феномен Шварцмана, подають факти симетричного одержання цього феномену, подібно реакції Пірке, на підготовленому усі кролика і на іншому непідготовленому. Цей факт примушує запідозріти участь нервової системи в цій трансмісії і, взагалі, в реакції Шварцмана.

Вплив нервової системи на виникнення і розвиток феномену Артюса досліджував Klinge (1927). Названий автор вивчав розвиток феномену Артюса на усі кролика, перерізаючи n. auricularis або n. sympathicus, або обидва нерви разом. Він не найшов істотної різниці в перебізі гіперергічного запалення на піддослідному і контрольному ушах. Виявилося, що для розвитку запалення не важить, чи денервацію зроблено до сенсибі-

лізації, чи безпосередньо перед реіньекцією. Klinge відмічає навіть, що на денервованому усі запалення було сильніше і триваліше після перерізки n. sympathici, ніж на контрольному нормальному.

До поглядів Klinge приєднується Kaiserling, Helmut і Walter Mathies, які вивчали перебіг гіперергічного запалення на денервованій нирці і які прийшли до висновку, що нервова система затримує розвиток названого запалення. З другого боку Лозовський, Коган, Юрман, Виропаєв (1933—1935) пояснюють саму гіперергію в запальному процесі впливом нервової системи. В цих роботах, як доказ впливу, виставляється пошкоджуваність і переродження нервів при повторних введеннях антигену, хоч такий доказ є лише непрямим. Крім того, роботи названих авторів показали, що на перебіг гіперергічного запалення можна впливати механічним або електричним подразненням відповідних нервів задньої кінцівки. Ці досліди також не можуть вважатися прямим доказом впливу нервової системи, бо тут вводиться сторонній фактор, в результаті діяння якого стається тільки природний наслідок.

Виропаєв вивчав розвиток феномену Артюса на денервованій задній кінцівці кролика. Грунтуючися на даних нервово-гуморального напряму сучасної фізіології, названий автор думає, що нервові закінчення, виділяючи особливі речовини, які, впливаючи на інтимні процеси хемічних перетворень речовин та обміну тканин, впливають і на запальний процес. За Разенковим і його школою, нервові волокна не перестають виділяти названі субстанції і в початкових стадіях валерівського переродження. Виропаєв переносить дані Разенкова і на умови, в яких розвивається запалення в денернованому органі.

Саму гіперергію запального процесу він пояснює впливом нервової системи. Поступове ослаблення гіперергічного запалення, перехід його в нормергічне та анергічне в умовах денервації органів Виропаєв пояснює постійною дегенерацією, валерівським переродженням переживаючих периферичних нервових відрізків. При відокремленні від центральної нервової системи дегенерація цих відрізків, за даними Bürgner-a, Poscharisky, Boethe та Mönkeberg-a, Bücke та інших, починається приблизно через 24 години і закінчується протягом 15—20 днів.

Експериментуючи з задньою ногою кролика, автор перерізав n. ischiadicus і n. femoris, вважаючи денервацію литкового м'яза задовільною, а денервацію шкіри неповною. До цього його приводить думка, що „практично повна денервація будьякої тканини в живому організмі при експерименті не можлива". Крім того, основне поле його досліджень — литковий м'яз — є менш придатним об'єктом, ніж шкіра. Ajo у своїй роботі одержав цілковитий розвиток феномену Артюса на шкірі задньої денервованої кінцівки в різні строки (до 15—20 днів) після перерізки n. ischiadicus, хоч і були дистрофічні зміни. В результаті своїх досліджень названий автор заперечує провідну роль нервової системи в цьому запаленні.

Треба відмітити ще роботу Бодилькеса і Фьодорова (1935), які вивчали виникнення феномену Артюса в умовах перерізки сідничного, аурикулярного, блукаючого і шийносимпатичного нервів. Денервацію вони робили до сенсибілізації в окремих місцях, а не в районі гіперергічного запалення.

Така постановка дослідів пояснюється своєрідними теоретичними поглядами авторів на зв'язок частини і цілого організму. В результаті своїх дослідів автори прийшли до мало обгрунтованого висновку, що перерізка шийносимпатичного нерва гальмує розвиток феномену Артюса у 80% випадків, сідничного—57,2%, а перерізка блукаючого нерва—у 0%.

При денервації уха ми резекували гілки таких нервів: n. facialis, n. vagus, n. trigeminus, n. n. cervicales II і III. Видалявся також верхній

симпатичний вузол. Денервоване ухо кролика дуже гіперемоване, позбавлене чутливості і моторної функції. Воно безсило звисає, і в усіх кроликів, починаючи з кінця денервованого уха, утворюються дефекти в результаті травми. Ухо кролика є прекрасним полем для виникнення і розвитку геморагічного феномену Шварцмана у протилежність феномену Артюса, який на усі дає тільки набряк. Проте ухо не являє собою органа, на якому можна було б досягти можливо повної денервації; завжди є підозра, що лишилися найтонші нерви, які йдуть по стінках дрібних судин уха. Тому, шукаючи орган, на якому можна було б досягти найбездоганнішої денервації, ми спинилися на передній кінцівці. Передня нога може бути легко відокремлена разом з лопаткою від тіла і залишена на судинній ніжці, яка складається з art. і v. brachiales. Отже, виключивши судинну стінку обробкою за Leriche-ом, ми маємо тут до деякої міри ніби „ізольований" орган, який в той же час одержує природне живлення кров'ю і безпосередній зв'язок якого з рештою організму припиняється, а тільки лишається гуморальний.

Техніка операції така: роблено розріз шкіри, межі якого визначаються загальними обрисами передньої кінцівки разом з лопаткою; по цих же лініях розсікаються фасції і м'язи. Судини перев'язуються і обробляються семипроцентною карболовою кислотою, спиртом або десятипроцентним формаліном. При операціях треба уникати оголення м'язів при зрушенні шкіри. В міру збільшення розрізу шкіра кругом затискується пеанами. Нерви або резекуються або перерізаються і центральні відрізи їх підшиваються в напрямах, протилежних з первинними. М'язи і шкіра або підшиваються на попереднє місце (повного співпадіння тут немає), або окрема кінцівка вся обгортається шкірою; навколо ж судин (art. і v. brachiales) робиться шкірном'язовий футляр. Шкіра на тулубі стягується швами. В цьому випадку кінцівка зв'язана з тілом тільки цією трубкою, в середині якої проходять артерія і вена, що живлять її. В обох випадках після операції передня нога забинтовується і держиться в такому вигляді весь час дослідів. Дана операція триває 35—40 хвилин. Щоб запобігти зростанню, в частині дослідів з феноменом Шварцмана робилася друга операція, через 5—20 днів, яка полегшувалася при операції за другим способом.

Феномен Шварцмана спричинявся фільтратом шестиденної бульйонної культури при 37°C Bact. coli communis певних штамів. Підготівну, сенсибілізуючу, іньекцію роблено в шкіру в кількості 0,3—0,5 *см*³, розв'язуючу — в кількості 1,0 *см*³ на 1 *кг* ваги — в вену уха через 20—24 години після підготівної. В одних серіях дослідів на ушах і передніх кінцівках кроликів підготівна іньекція робилася до операції (в дослідах при операції на усі в два прийоми після симпатикотомії перед перерізкою всіх інших нервів), а розв'язуюча або через відповідний час після підготівної або ж підготівну і розв'язуючу іньекції роблено в різні строки після операції (до 20 днів).

Досліди, поставлені нами на ушах 30 кроликів, показали, що на денервованому органі реакція Щварцмана перебігає в перші дні після денервації, особливо після денервації в один прийом, трохи інтенсивніше, ніж на контрольному (розміром геморагічна пляма більша), і її вилікувати тяжче. Цей результат в значній мірі може бути пояснений великою гіперемією уха, яка виникає після денервації, особливо після симпатикотомії. В дослідах з тривалими строками після денервації уха ставалося ніби вирівнювання, а в дальшому зниження інтенсивності реакції на денервованому усі порівняно з нормальним контрольним, що може бути пояснене зменшенням гіперемії уха, а також загальним зниженням трофіки уха в умовах денервації при великих строках (20 днів).

Як уже було сказано вище, ухо кролика не можна вважати, навіть при удалій перерізці всіх перечислених нервів, денервованим цілком. Тому ми перейшли до дослідів на передній нозі, яку легко мож-

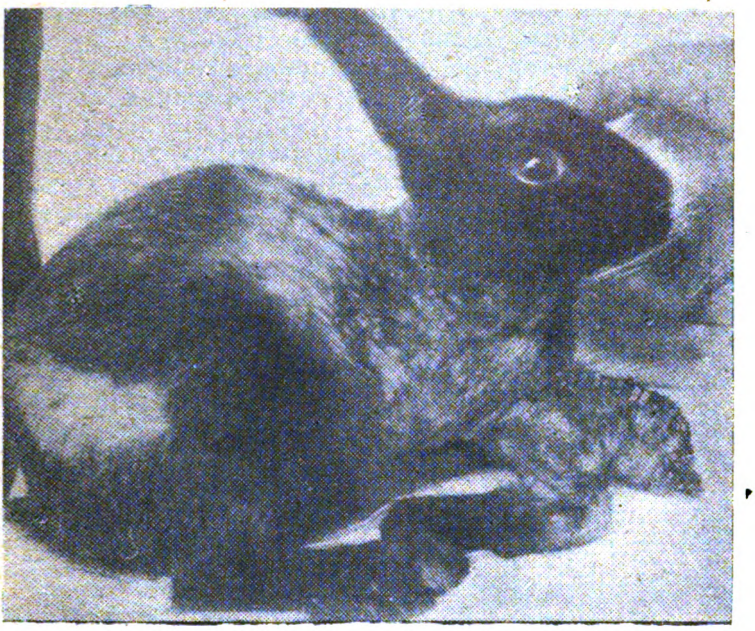


Рис. 1. Кінцівка кролика, залишена на судинній ніжці (art. i v. brachiales), яка проходить всередині шкірно-м'язової трубки.

на було цілком ізолювати від тіла за першим або другим способом. Дану серію дослідів проведено на 54 кроликах. Розвиток фено-

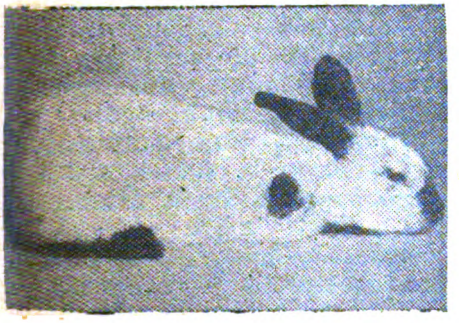


Рис. 2. Феномен Шварцмана на нормальній передній нозі кролика.

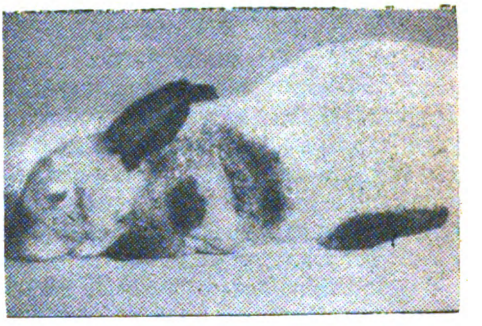


Рис. 3. Феномен Шварцмана на денервованій передній нозі кролика.

мену Шварцмана на передній нозі в умовах незрівняно повнішої денервації був в цілому таким же, як і на усі (рис. 2 і 3). При малих строках після денервації запальний процес проявляється трохи швидше на денервованій кінцівці, ніж на нормальній. Розміри геморагічної плями були більші, ніж на здоровій кінцівці. Весь запальний процес був ніби розлитим. В дальшому при триваліших строках після операції (5—10—15—20

днів) ця різниця в інтенсивності зменшувалася і через 15—20 днів феномен був уже на оперованій нозі слабший, ніж на нормальній.

В усіх вищенаведених дослідах кількість кроликів з позитивною реакцією Шварцмана приблизно відповідала звичайним для цього феномену межам: 70% кроликів дали позитивну реакцію, 20—10% негативну і 20—10% були понадчутливими (вони загинули). Близько 20% всіх підданих дослідам кроликів загинуло від різних причин (операції, повторні операції, кахексія), і вони не взяті на увагу у вичисленнях поданих процентних співвідношень.

Феномен Артюса спричинявся введенням під шкіру 5,0 *см*³ кінської сироватки через 5—6 день на четвертій, п'ятій, шостій і сьомій іньекціях. Для цих дослідів обов'язково повинні вибиратися годовані міцні кролики.

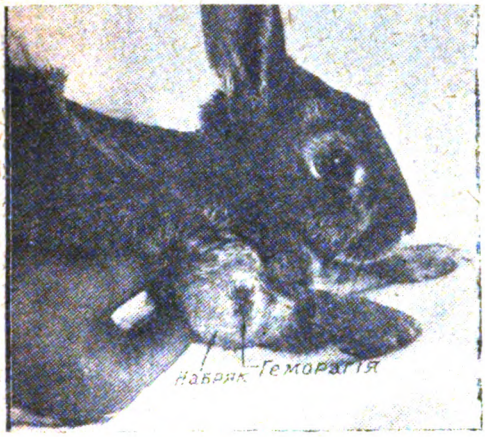


Рис. 4. Феномен Артюса на нормальній передній нозі кролика.

Рис. 5. Феномен Артюса на денервованій передній нозі кролика.

В дослідах з феноменом Артюса денервацію уха і кінцівки роблено всередині сенсибілізації і після неї. Як відомо з повідомлення самого Артюса, ухо кролика не є цілком придатним полем для розвитку цієї запальної реакції. Феномен Артюса на усі кролика лише набряк. Поставлені нами досліди на ушах 15 кроликів показали, що інтенсивність розвитку набряку на денервованому усі кролика з тривалими строками після операції була приблизно однакова з інтенсивністю на нормальному усі. Виміри об'ємів уха набряклого денервованого й уха з нормальною іннервацією не показали певної різниці. В дослідах же з малими строками після денервації, зробленої в один прийом, набряклість була більша на денервованій стороні.

В дослідах з феноменом Артюса на денервованій передній кінцівці (56 кроликів) ми одержали типовий розвиток феномену Артюса з некротичною стадією включно, ступінь якого залежав від кількості підготівних, сенсибілізуючих іньекцій (рис. 4 і 5). Такий результат удається одержати протягом 15—20 днів після операції. В дальшому стається ослаблення реакції, і некрозу вже не буває, набряк стає меншим, що, видимо, зв'язане з атрофією органа.

В дослідах з феноменом Артюса процент кроликів, які дали позитивну реакцію, був близько 55. Щось із 45% кроликів не давали реакції. Із загальної кількості кроликів не всіх удалося зберегти під час сенсибілізації і дальшої операції: близько 30—35% гинуло від кахексії (вони не входять у число). При великих строках після денервації (15—20 днів) феномен менше виражений на денервованій стороні і іноді запізнюється

у своїй появі на одну—дві іньекції, але зберігає при цьому всі ознаки типового гіперегічного запалення.

Про одержані нами експериментальні дані не можна, виходить, сказати, що вони зобов'язані збереженій гуморальній функції перероджуваних нервових волокон, бо феномен Артюса і феномен Шварцмана ми одержували в типовому вигляді і близько строку остаточної дегенерації периферичних нервових відрізків. Не можна також через те саме пояснювати одержані нами результати установленим Бейлісом антидромним діянням задньокінцевих нервів, про яке Старлінг, грунтуючися на роботах Майєра і Бруса, що вивчали вульгарне запалення при перерізі цих нервів, думає, що тут справа йде про аксонні рефлекси, які є, може бути, єдиними залишками місцевих рефлексів примітивної периферичної нервової системи. В умовах перерізки цих нервів дистально від гангліїв зберігається аксонрефлекс тільки на короткий порівняно строк. Восьмого-дев'ятого дня судинна реакція починає зникати.

Висновки

1. На денервованому органі (ухо і нога кролика) можна одержати феномен Шварцмана і феномен Артюса в типовому розвитку в різні строки після денервації: для феномену Шварцмана—до 20 день, для феномену Артюса—до 15—20 днів.

2. В перший час після денервації (до 3—4 дня) запальний процес перебігає іноді трохи інтенсивніше на денервованому усі, ніж на нормальному; це, видимо, пояснюється великою гіперемією цього органа.

3. Ослаблена форма запалення на денервованому усі і кінцівці через 15—20 днів після операції порівняно з контролем пояснюється, мабуть, загальним зниженням обміну в денервованому органі протягом такого тривалого строку.

4. Видимо, нервова система не відограє в даних випадках запалення провідної ролі.

Феномен Шварцмана и феномен Артюса в условиях денервации

Е. В. Колпаков (Киев)

Вопрос о роли и значении нервной системы в воспалении, в частности гиперергическом (феномен Артюса) и гетероаллергическом (феномен Шварцмана), мало разработан и поэтому спорен.

Loi и Cardia (1934), исследовавшие развитие феномена Шварцмана в условиях денервации, приходят к выводу о возможности развития этого феномена на денервированном органе.

Влияние нервной системы на возникновение и развитие феномена Артюса исследовалось Klinge (1927). Названный автор изучал развитие феномена Артюса на ухе кролика, перерезая или n. auricularis, или n. sympathicus или оба нерва вместе. Он не нашел существенной разницы в течении гиперергического воспаления на опытном и контрольном ухе. Для развития воспаления оказалось безразличным, производилась ли денервация до сенсибилизации или непосредственно перед реинъекцией. Klinge отмечает даже, что на денервированном ухе воспаление было сильнее и длительнее после перерезки n. sympathicus, чем на контрольном нормальном ухе.

К Klinge примыкают Kaiserling, Helmut и Walter Mathies, изучавшие течение гиперергического воспаления на денервированной почке. Они

пришли к выводу, что нервная система производит задерживающее влияние на развитие воспаления. С другой стороны, Лозовский, Коган, Юрман, Выропаев (1933—1935) объясняют возникновение гиперергии в воспалительном процессе влиянием нервной системы. В этих работах, как доказательство указанного влияния, подчеркивается повреждение и перерождение нервов при повторных введениях антигена. Такое доказательство, конечно, является лишь косвенным.

Постепенное ослабление гиперергического воспаления, переход его в нормергическое и анергическое в условиях денервации органов Выропаев объясняет постепенной дегенерацией, валеровским перерождением переживающих периферических нервных отрезков. Экспериментируя с задней ногой кролика, автор производил перерезку только n. ischiadicus и n. femoris. Автор считает удовлетворительной денервацию икроножной мышцы и неполной денервацию кожи. К такому заключению его приводит мысль, что „практически полная денервация какой-либо ткани в живом организме при експерименте невозможна". Кроме того, основное поле его исследований—икроножная мышца—является менее подходящим объектом, чем кожа.

Ajo в своей работе получил полное развитие феномена Артюса на коже задней денервированной конечности в разные сроки (до 15—20 дней) после операции (перерезка n. ischiadicus), хотя при этом наблюдались дистрофические изменения. В результате своих исследований названный автор отрицает ведущую роль нервной системы в этом виде воспаления. Нужно отметить еще работу Бадылькеса и Федорова (1935), изучавших возникновение феномена Артюса в условиях перерезки седалищного, аурикулярного, блуждающего и шейного симпатического нервов. Денервация производилась ими до сенсибилизации в отдельных местах, а не в районе гиперергического воспаления. Такая постановка опытов объясняется своеобразными теоретическими взглядами авторов на связь части и целого в организме. В результате авторы пришли к выводу, что перерезка шейного симпатического нерва тормозит развитие феномена Артюса в 80% случаев, седалищного — в 57,2%, а блуждающего — в 0%.

При денервации уха мы производили резекцию ветвей следующих нервов: n. facialis, n. vagus, n. trigeminus, n. n. cervicales II и III (операция в один прием). Удалялся также верхний симпатический узел (операция в два приема).

Денервированное ухо кролика сильно гиперемировано, лишено чувствительности и двигательной функции (оно бессильно свисает), и у всех кроликов, начиная с конца денервированного уха, образуются дефекты вследствие травмы.

Ухо кролика является прекрасным полем для возникновения и развития геморрагического феномена Шварцмана в противоположность феномену Артюса, который развивается на ухе лишь в виде отека. Все же ухо не является органом, на котором можно достигнуть полной денервации; всегда остается сомнение относительно тончайших нервов, идущих по стенкам мелких сосудов уха. Поэтому в поисках органа, на котором можно было бы достигнуть более безупречной денервации, мы остановились на передней конечности. Передняя нога может быть легко отделена вместе с лопаткой от тела и оставлена на сосудистой ножке, состоящей из art. и v. brachiales. Следовательно, за исключением сосудистой стенки, которая обрабатывается по Leriche'у, мы здесь имеем до некоторой степени как бы „изолированный" орган, получающий в то же время естественное кровяное питание (с остальным организмом прекращается непосредственная нервная связь и остается гуморальная).

Операция производится следующим образом: делается разрез кожи, границы которого определяются общими очертаниями передней конечности вместе с лопаткой; по этим же линиям рассекаются фасции и мышцы. Сосуды перевязываются, остаются лишь art. и v. brachiales, которые денудируются; оба сосуда обрабатываются 7% карболовой кислотой, спиртом или 10% формалином. При операциях нужно избегать обнажения мышц при сдвигании кожи; поэтому, по мере увеличения разреза, кожа зажимается кругом пинцетами. Нервы или резецируются, или перерезаются, а центральные их отрезки подшиваются в противоположных сравнительно с первоначальными направлениях. Мышцы и кожа или подшиваются на прежнее место (первый способ), или же отделенная конечность обертывается вся кожей, вокруг же сосудов (art. и v. brachiales) делается кожно-мышечный футляр (второй способ). Кожа на туловище стягивается швами. В этом случае конечность представляется связанной с телом лишь при помощи образованной трубки, внутри которой проходят питающие ее артерии и вена. В обоих случаях после операции передняя нога забинтовывается и содержится в таком виде все время опыта. Данная операция длится 35—40 минут. Для предупреждения срастания в опытах с феноменом Шварцмана производилась повторная операция через пять-десять дней, которая облегчалась при операции в два приема.

Феномен Шварцмана вызывался фильтратом шестидневной бульонной культуры (при 37°C) Bact. coli communis определенных штаммов. Подготовительная, сенсибилизирующая, инъекция производилась в кожу в количестве 0,3—0 5 *см*³, разрешающая в количестве 1,0 *см*³ на 1 *кг* веса в вену уха через 20 — 24 часа после подготовительной. В одних сериях опытов на ушах и передних конечностях кроликов подготовительная инъекция производилась до операции (в опытах при операции на ухе в два приема, после симпатикотомии перед перерезкой всех остальных нервов), а разрешающая или через соответствующий срок после подготовительной, или же подготовительная и разрешающая инъекции производились в различные сроки после операции (до 20 дней).

Опыты, поставленные нами на ушах 30 кроликов, показали, что на денервированном органе реакция Шварцмана протекает в первые дни после денервации, в особенности после денервации в один прием, несколько интенсивнее, чем на контрольном (геморрагическое пятно больше) и труднее излечивается. Этот результат в значительной мере может быть объяснен сильной гиперемией уха, которая возникает после денервации, в особенности после симпатикотомии. В опытах с длительными сроками после денервации уха получалось как бы выравнивание, а в дальнейшем понижение интенсивности реакции на денервированном ухе сравнительно с нормальным контрольным, что может быть объяснено уменьшением гиперемии уха, а также общим понижением его трофики в условиях денервации при длительных сроках (20 дней).

Как уже было сказано выше, ухо кролика нельзя считать, даже в случае удачной перерезки всех перечисленных нервов, денервированным полностью. Поэтому мы перешли к опытам на передней ноге, которую легко можно было изолировать от тела. На данную серию опытов было употреблено 54 кролика. Развитие феномена Шварцмана на передней ноге в условиях несравненно более полной денервации оказалось в общем таким же, как и на ухе. При малых сроках после денервации размеры геморрагического пятна были большими, чем на здоровой конечности. Весь воспалительный процесс имел как бы разлитой характер. В дальнейшем при более длительных сроках после операции (5—10—15—20 дней) эти различия в смысле интенсивности сглаживались, и после 15—20 дней феномен был уже слабее выражен на оперированной ноге, чем на нормальной.

Во всех вышеприведенных опытах количество кроликов, давших положительную реакцию Шварцмана, приблизительно соответствовало обычным для этого феномена границам (70% кроликов давали положительную реакцию, 20—10% отрицательную и 20—10% оказывались сверхчувствительными—они погибали). Около 20% всех употребленных для опытов кроликов погибли от разных причин (операции, повторные операции, кахексия); они не входят в расчет приведенных процентных соотношений.

Феномен Артюса получался введением под кожу 5,0 *см*³ лошадиной сыворотки через 5—6 дней на четвертой, пятой, шестой и седьмой инъекциях. Для этих опытов обязательно должны выбираться упитанные крепкие кролики.

В опытах с феноменом Артюса денервация уха и конечности производилась в середние сенсибилизации и после сенсибилизации. Как известно из сообщения самого Артюса, ухо кролика не представляет собой вполне подходящее поле для развития этой воспалительной реакции. Феномен Артюса на ухе кролика выражается лишь в виде отека. Поставленные нами опыты на ушах 15 кроликов показали, что интенсивность развития отека на денервированном ухе кролика с длительными сроками после операции была приблизительно такая же, как и на нормальном ухе. Измерения объемов отечных денервированного и с нормальной иннервацией ушей не показало определенной разницы в пользу той или другой стороны. В опытах же с короткими сроками после денервации, произведенной в один прием, отечность была более выражена на денервированной стороне.

При постановке опытов с феноменом Артюса на денервированной передней конечности (56 кроликов) мы получили типичное развитие феномена Артюса до некротической стадии включительно (степень некроза зависит от количества сенсибилизирующих инъекций). Такой результат удается получить в течение 15—20 дней после операции; в дальнейшем происходит ослабление реакции, отек становится меньше, что, повидимому, связано с атрофией органа.

В опытах с феноменом Артюса процент кроликов, давших положительную реакцию, был около 55; около 45% кроликов не дали реакции. Не всех кроликов удавалось сохранить во время сенсибилизации и последующей операции; около 30%—35% погибло от кахексии (они не входят в расчет).

При длительных сроках после денервации (15—20 дней) феномен слабее выражен на денервированной стороне и иногда запаздывает в своем появлении на 1—2 инъекции, но все же он сохраняет при этом все признаки типичного гиперергического воспаления.

Относительно полученных нами экспериментальных данных нельзя, следовательно, сказать, что они обязаны сохранившейся гуморальной функции перерождающихся нервных волокон, так как феномены Артюса и Шварцмана получались нами в типичном виде и близь срока окончательной дегенерации периферических нервных обрезков. Нельзя по той же причине полученные нами результаты объяснить установленным Бейлисом антидромным действием заднекорешковых нервов. Старлинг, основываясь на работах Майера и Брюса, изучавших вульгарное воспаление при перерезке этих нервов, думает, что в последнем случае мы имеем дело с аксонными рефлексами, которые являются, может быть, единственными остатками местных рефлексов примитивной периферической нервной системы. В условиях перерезки этих нервов дистально от ганглия аксонрефлекс сохраняется только на сравнительно короткий срок. С девятого дня сосудистая реакция начинает исчезать.

Выводы

1. На денервированном органе (ухо и нога кролика) можно получить типичное развитие феномена Шварцмана и Артюса в различные сроки после денервации: для Шварцмана до 20 дней, для Артюса до 15—20 дней.

2. В первое время после денервации (три—четыре дня) воспалительный процесс протекает несколько интенсивнее на денервированном ухе, чем на нормальном. Это, повидимому, объясняется сильной гиперемией денервированного органа.

3. Ослабление воспаления на денервированной конечности через 15—20 дней после операции по сравнению с контролем объясняется, вероятно, общим понижением обмена в денервированном органе в течении такого длительного срока.

4. Нервная система в данных случаях воспаления, повидимому, не играет ведущей роли.

The Shwartzman and the Arthus Phenomena in Denervation

by E. Kolpakov (Kiev)

The problem of the rôle and value of the nervous system in inflammations and particularly in the hyperergic (Arthus phenomenon) and in the heteroallergic (Shwartzman phenomenon) has been insufficiently investigated and is therefore ambiguous.

Loi and Cardia (1934) investigated the development of the Shwartzman phenomenon in denervation and came to the conclusion that the development of this phenomenon in a denervated organ is possible.

The effect of the nervous system upon the appearance and development of the Arthus phenomenon was investigated by Klinge (1927). This author studied the development of the Arthus phenomenon on the rabbit's ear by sectioning either the n. auricularis or the n. sympathicus or both nerves together. He found no essential difference between the experimental and the control ears during the course of the hyperergic inflammation. As far as the development of the inflammation was concerned, it was immaterial whether the denervation was done before the sensitization or directly before the reinjection. Klinge even pointed out the fact, that the inflammation was stronger and lasted longer on the denervated ear after sectioning of the n. sympathicus than on the control normal ear.

Klinge's observations are supported by those of Kaiserling, Helmut, and Walter Mathies, who investigated the course of the hyperergic inflammation on the denervated kidney. These authors came to the conclusion that the nervous system exerts a retarding influence upon the development of the inflammation. On the other hand Losovsky, Kohan, Urman and Vyrypayev, (1933—1935) explain the appearance of hyperergia in the inflammation process by the effect of the nervous system. These authors point out the destruction and degeneration of the nerves on repeated administration of the antigen as a proof of the effect of the nervous system upon the appearance of hyperergia. Such a proof is however only indirect.

The gradual weakening of the hyperergic inflammation, its change to normergetic and to anergetic ones in degenerated organs, Vyrypayev ascribes to the gradual destruction, to the Wallerian degeneration of the surviving peripheral stumps of the nerves. Thus while experimenting with the hind extremity of the rabbit, the author sectioned only the n. ischiadicus and the n. femoris. He considers the denervation of the calf muscle as satisfactory and the

denervation of the skin as incomplete. The author reaches this conclusion on the basis of his idea that „in reality the complete denervation of any tissue in the living organism in experimental work is impossible". In addition to this, the calf muscle which was the basic field of his investigations, is a less suitable object than the skin.

Ajo obtained a complete development of the Arthus phenomenon on the skin of the denervated hind extremity in different periods (within 15—20 days) after the operation (section of n. ischiadicus), although dystrophic changes were present.

As a result of his investigations, the author contends that the leading rôle in this inflammation belongs to the nervous system.

The work of Badylkes and Feodorov (1935) is also of interest. These authors studied the appearance of the Arthus phenomenon after the sectioning of the sciatic, the auricular, the vagus and the cervical sympathetic nerves. The denervation was carried out until the appearance of sensitization in separate places and not in the region of the hyperergic inflammation. The authors carried out the experiments in such a way because of their unique theoretical views upon the relation between the whole and its parts in the organism. As a result of this work, the authors came to the conclusion that the sectioning of the cervical sympathetic nerve retards the development of the Arthus phenomenon in 80% of all the cases, of the sciatic nerve—in 57.2% and of the vagus in 0% of all the cases.

The author of the present work in denervating the ear, carried out a resection of the branches of the following nerves: n. facialis, n. vagus, n. trigeminus, n. n. cervicales II and III. The superior cervical ganglion was also removed.

The denervated ear of the rabbit is highly hyperemic, devoid of sensitivity and of motor functions (it hangs down); and, in all the rabbits, defects due to trauma form on the end of the denervated ear and spread over it towards the base of the ear.

The rabbit's ear forms an excellent field for the appearance and the development of the hemorrhagic Shwartzman phenomenon in contrast to the Arthus phenomenon which develops on the ear only in the form of an edema. Still the ear is not an organ in which a complete denervation can be attained; an uncertainty always remains about the finer nerves that run over the walls of the fine vessels of the ear. Therefore, in looking for an organ on which a more complete denervation could be attained, the author decided to use the fore-extremity The fore-leg may easily be severed together with the scapula from the rest of the body and be left only on a blood vessel pedicle which consists of the art. and v. brachiales. Therefore, this limb presents to a certain degree a, so to speak, „isolated" organ, except for the walls of the blood vessels which are treated by Leriche's method. This „isolated" organ continues to receive, however, its natural blood nutrition (the direct nervous connection with the rest of the organism is severed and only the humoral remains).

The operation is done in the following way: the skin is slit; the borders of the slit are determined by the general contours of the fore-leg together with the scapula; the facia and the muscles are cut along the same line. The blood vessels are ligated and only the art. and v. brachiales are left; these vessels are denudated; they are treated with a 7% phenol solution, with alcohol or with a 10% formalin solution. In this operation, one has to avoid laying the muscles bare while the skin is being moved; therefore, as the slit grows bigger, the skin around the immediate point of operation has to be pulled together by pincers. The nerves are either resected or cut and their central segments are sewed up in a direction opposite

to their original one. The muscles and the skin are either sewed up in their previous place (first method) or the whole severed extremity is wrapped by the skin, and a skin- muscle sheath is made around the blood vessels art. and v. brachiales (second method). The skin on the torso is pulled together by stitches. In this case the extremity presents an organ which is connected with the rest of the body only through the tube which has thus been formed and through which the nutrient artery and vein of the extremity pass. In both cases the latter is bandaged up and is kept in such a state all through the experiment. The operation lasts 35—40 minutes. In order to prevent concrescence during the experiments with Shwartzman phenomenon, a second operation was performed five to ten days later, which was carried out more easily when done in two stages.

The Shwartzman phenomenon was induced by a filtrate of a six days old broth culture (at 37° C) of Bact. coli communis of definite strains. The preparatory sensitizing injection was made intradermally in doses of 0.3 to 0.5 cc. while the resolving one was 1 cc. per kilogram of body weight into the vein of the ear 20 to 24 hours after the preparatory one. In some series of experiments on the ears and the fore- limbs of the rabbits the preparatory injections were made before the operation (in those experiments in which the operation on the ear was done in two stages the preparatory injection was made after sympathectomy, but before the sectioning of all the other nerves), while the resolving injection was made after an adequate period of time had elapsed since the preparatory injection; in other series of experiments the preparatory and resolving injections were both made at various periods of time following the operation (up to twenty days).

The experiments which were carried out by the author on the ears of 30 rabbits showed that the Shwartzman reaction takes a somewhat more intensive course and heals more slowly in the denervated organ than in the control one during the first few days following denervation (the hemorrhagic spot is bigger); this difference is especially marked in those cases in which denervation was performed in one operation. This result may to a considerable extent, be explained by the strong hyperemia of the ear, which takes place after denervation and especially after sympathectomy. In experiments with prolonged periods after the denervation of the ear something like a leveling up of the two ears was observed; this period was later followed by a diminution in the intensity of the reaction on the denervated ear as compared with the normal, control one. These changes may be explained by a diminution in the hyperemia of the ear and also by the general diminution of its trophis under the conditions of denervation for long periods of time (20 days).

As has already been mentioned above, the rabbit's ear cannot be considered as completely denervated even in those cases when all the nerves enumerated above have been successfully sectioned. That is the reason why the author transferred his experiments to the fore-leg, which may easily be completely isolated from the rest of the body by an one-stage or by a two-stage operation. Fifty-four rabbits were used for the present series of experiments. The development of the Shwartzman phenomenon on the fore-leg under the conditions of a much more complete denervation gave, in the main, the same results as in the ear. At short periods of time following denervation, the size of the hemorrhagic spot was greater on the experimental than on the healthy limb. The whole inflammatory process is of a diffuse character. Further on, at greater periods of time after the operation (5—10—15—20 days), this difference in intensity was leveled and after 15 to 20 days the phenomenon was less marked on the operated limb than on the normal one.

The number of rabbits which gave a positive Shwartzman reaction was, in the experiments described above, approximately within the limits that are

usually encountered in this phenomenon (70% of the rabbits gave a positive reaction, 20 to 10% a negative one and 20 to 10% were hypersensitive and succumbed). About 20% of all the rabbits which were used in these experiments perished from various causes (operation, repeated operations, cachexia); they are not included in the calculation of the percentage relationships given above.

The Arthus phenomenon was obtained by subcutaneous injection of 5 cc. of horse serum within 5 to 6 days following the fourth, fifth, sixth, and seventh injections. Strong and well-fed rabbits have to be used for these experiments.

The denervation of the ear and limb in the experiments with the Arthus phenomenon was performed during sensitization or after it. As is well known from the communication of Arthus himself, the rabbit's ear presents an entirely suitable field for the development of this inflammatory reaction. The Arthus phenomenon on the rabbit's ear takes the form of an edema only. The experiments on the ears of 15 rabbits which were carried out by the author showed that the intensity of the development of the edema on the denervated rabbit's ear after prolonged periods of time following the operation was approximately the same as on the normal ear. A measurement of the volume of the edematic denervated and normally innervated ears did not show any definite difference in favour of one side or the other. On the other hand in experiments with short periods of time after the denervation, which was done in one operation, the edema was more clearly expressed on the denervated side.

As a result of the experiments with the Arthus phenomenon on the denervated extremity (56 rabbits) the author obtained a typical development of the Arthus phenomenon up to and including the necrotic stage (the degree of necrosis depends upon the number of the sensitizing injections). Such results are obtainable for 15—20 days after the injection. After this period of time the reaction becomes weaker, and the edema smaller, which is evidently connected with the atrophy of the organ.

In experiments with the Arthus phenomenon the percentage of rabbits which gave a positive reaction was about 55; about 45% of the rabbits gave no reaction. The author was not able to preserve all the rabbits during sensitization and the following operation: about 30 to 35% of them perished of cachexia (these are not included in the number). With prolonged periods of time after denervation (15 to 20 days) the phenomenon is less pronounced on the denervated side and is sometimes delayed in its appearance by 1 or 2 injections; it preserves, however, in this case all the signs of a typical hyperergic inflammation.

On the basis of the experimental data which were obtained by the author, it is impossible, therefore, to state that they are due to the preserved humoral function of the degenerating nerve fibers, since the Arthus and Shwartzman phenomena were also obtained by the author in their typical form close to the period of the final degeneration of the peripheral nerve sections. For the same reason it is impossible to explain the above results obtained by the author, by the antidromic action of the posterior root nerves which was established by Beyliss. Starling, on the basis of the work of Meyer and Bruce, who studied the spontaneous inflammation resulting from the sectioning of these nerves, considers that in the last case we are dealing with axon reflexes, which are probably the only remnants of the local reflexes of the primitive peripheral nervous system. When these nerves are sectioned distally from the ganglion the axon reflex is preserved only for a comparatively short period of time. The reaction of the blood vessels begins to disappear on the eighth or on the ninth day.

Conclusions:

1. It is possible to obtain a non-typical development of the Shwartzman and Arthus phenomena on the denervated organ (ear and limb of the rabbit) at various periods of time following the denervation: for the Shwartzman phenomenon up to 20 days and for the Arthus up to 15—20 days.

2. During the period of time directly following the denervation (three to four days) the inflammatory process takes a somewhat more intensive course in the denervated ear than in the normal one. This must evidently be explained by the strong hyperemia of the denervated organ.

3. The weakening of the inflammation in the denervated limb 15 to 20 days following the operation as compared with the control extremity can probably be explained by the general decrease in the metabolism of the denervated organ during such a prolonged period of time.

4. The nervous system evidently plays no leading rôle in the given cases of inflammation.

Вплив центральної нервової системи на запальний процес

Вплив екстирпації кори півкуль і перерізки спинного мозку на гіперергічне запалення

Н. В. Лауер (Київ)

Об'єктом нашого вивчення є феномен Артюса — патологічний процес, уперше одержаний названим автором у 1903 р. шляхом підшкірного введення кроликам кінської сироватки.

Досить строга специфічність цього запального процесу щодо свого алергену і можливість пасивної передачі його, уперше одержана Nicoll-ем, дає підставу вважати феномен Артюса місцевим проявом алергічної реакції, близької до анафілаксії.

Вивчення стадії розвитку феномену Артюса і мікроскопічне дослідження тканини говорить про те, що ні одна з закономірностей у розвитку і перебізі феномену Артюса не специфічна для даного виду запалення.

Щодо впливу центральної нервової системи на розвиток гіперергічного запалення, то треба сказати, що в тих випадках, де алергія наближається до конституціональної, нервова система набуває великого значення; при цьому домінуюча роль може належати не тільки периферичній і вегетативній нервовій системі, але і центральній нервовій системі, а саме корі головного мозку.

Так, були описані випадки запобігання алергічним явищам шляхом гіпнозу і навпаки — випадки алергічних явищ під впливом психогенних причин, умовного рефлексу і т. д., наприклад, з'явлення кропивниці під час різких емоцій або симетрична поява туберкулінової проби на обох руках при введенні туберкуліну в одну з них.

Для вивчення експериментального алергічного запалення були пророблені дослідження Adlersberg-ом і Perutz-ом, які спостерігали гіпертрофічне запалення, спричинене підшкірним введенням свинкам кінської сироватки. Перед розв'язуючою іньекцією названі автори піддали тварину уретановому наркозові. Adlersberg і Perutz відмітили, що після реіньекції сироватки тварині, що перебуває під наркозом, картина гіперергічного запалення мінялася в результаті зменшення або цілковитої відсутності геморагії та гіперемії і незначного зменшення набряку.

Беручи на увагу, що уретан діє на кору головного мозку, автори трактували це явище як наслідок виключення кори наркозом. На думку їх, для цілковитого розвитку гіперергічної реакції неодмінною умовою є нормальна функція центральної нервової системи. Проте, за Koraczewsky-м, уретан, міняючи поверхневе натягнення, має десенсибілізуючу властивість; тому, можливо, Adlersberg і Perutz одержали пригнічення феномену Артюса в результаті десенсибілізації.

У зв'язку з такою неясністю ми поставили досліди на децереброваних тваринах. Під хлороформовим або ефірним наркозом перев'язувалися обидві сонні артерії на рівні щитовидного хряща. Потім після подовжнього шкірного розрізу по сагітальному черепному шву відкривалася трепаном

кісткова порожнина по обидві сторони сагітального синуса. Кровотеча тампонувалася гарячим воском. Перев'язувалися судини під dura mater і гострою ложечкою вичерпувалася мозкова тканина — біла і сіра речовина півкуль — до corpora quadrigemina.

Подібну операцію роблено через чотири дні після іньекції кінської сироватки, що давала феномен Артюса третього ступеня. Після операції роблено останню іньекцію сироватки. Через 24 години читалося запалення. Усього ми проробили 20 дослідів над децереброваними кроликами. Результати їх подані в таблицях.

Таблиця 1

Феномен Артюса при децеребрації у кроликів першої серії

№ досліду	Після якої іньекції кінської сироватки	Ступінь феномену Артюса		Примітка
		до операції	після операції	
1	4	ГІ	ГІ	Температура до операції 39—40°С
2	5	ГІ	Гі	
3	5	ГІН	гі кр.	Температура після операції 33- 34°С
4	4	ГІ	О	
5	4	ГІН	О	
6	5	ГІН	гі	
7	5	ГІ	гі	
8	4	ГІ	гі	
9	4	ГІН	Гі кр.	
10	5	ГІ	гі	
11	5	ГІН	Гі кр.	
12	5	ГІ	Гі	
13	4	ГІН	Гі	
14	3	ГІ	гі	
15	3	ГІ	—	
16	3	Гі	ГІ	
17	4	ГІН	гі кр.	
18	4	ГІН	гі	
19	3	ГІ	гі	
20	4	ГІ	гі	

Умовні позначення (і для дальших таблиць): Н — некроз; Г, г — гіперемія; І, і — інфільтрат; кр. — крововилив у підшкірній клітковині.

Читання феномену: ГІН — феномен Артюса першого ступеня; ГІ — феномен Артюса другого ступеня; Гі — феномен Артюса третього ступеня; гі — феномен Артюса четвертого ступеня.

З таблиці випливає, що з 20 випадків ми одержали після децеребрації феномен Артюса: другого ступеня — у двох випадках (таким він був і до операції); третього ступеня — у п'яти; четвертого ступеня —

у десяти (в усіх цих випадках після операції він був менший, ніж до операції, переважно через зменшення набряку); у трьох тварин реакції не було ніякої.

У двох тварин з найкращим післяопераційним станом ми провели реіньекцію двічі: один раз тут же після операції, а другий — через п'ять день. Перша реіньекція дала дуже ослаблений феномен Артюса; при другій він був виражений далеко сильніше, інфільтрат був досить твердий, хоч і розлитий, геморагії в підшкірній клітковині були виражені гарно. Ці два досліди вказують на те, що ослаблення феномену Артюса в попередніх дослідах можна почасти зв'язати з наслідками самої операції, а не з виключенням кори.

Через те, що після операції температура падає на 5—6°С, то частину іньекції роблено після повернення температури до норми. Проте подібна модифікація досліду не змінила результатів.

Другим способом виключення передніх відділів центральної нервової системи була перерізка спинного мозку на рівні 6—7 шийних хребців.

Ми проробили 19 таких дослідів. В цій серії, як і в попередній, бралися кролики, у яких був одержаний феномен Артюса другого ступеня. Через 24 години після реіньекції в оперованих кроликів ми одержали такі результати.

У шести кроликів розвинувся феномен Артюса третього ступеня з розпливчастим інфільтратом і гіперемією, у шести кроликів ніякої реакції на місці введення сироватки не було, в решти семи кроликів набряк був виражений мало, хоч у підшкірній клітковині на секції можна було спостерігати гіперемію і геморагію. Хоч найповніше виключення периферичних ділянок від впливу церебральної іннервації досягається перерізкою спинного мозку на рівні 6—7 шийних хребців з дальшою перерізкою n. vagi на рівні щитовидного хряща, проте цей спосіб, описаний для операції на собаках Поповим, був мало придатний для застосування на кроликах — тварини гинули або під час операції, або в перші години після неї. Одначе в трьох випадках, коли тривалість життя тварин була достатня для розвитку феномену Артюса, ми змогли констатувати різке зниження реактивності організму і відсутність реакції на місці реіньекції.

І в цій серії дослідів, як і в попередній, ми одержали пригнічення феномену Артюса, яке могло залежати або від безпосереднього виключення верхніх відділів центральної нервової системи, або від зміни реактивності всього організму. Для розв'язання питання був поставлений такий контроль: піддослідним кроликам після такої ж операції вводилась сироватка під шкіру задньої лапи і одночасно під шкіру передньої, каудально від якої був перерізаний спинний мозок.

В цих дослідах ми не могли відмітити якоїнебудь різниці проявів феномену Артюса у тканині, що лежала вище, і у тканині, що лежала нижче перерізки спинного мозку.

Тому пригнічення феномену Артюса, видимо, слід зв'язати не з безпосереднім виключенням верхнього відділу центральної нервової системи, а з падінням загальної реактивності кроликів після такої операції.

Не виключена також можливість десенсибілізації в результаті зниження спинномозкового тиску (така десенсибілізація можлива для загальної анафілаксії). У зв'язку з цим був поставлений ще контроль на кроликах, у якому перед третьою і четвертою іньекцією сироватки у кроликів брано 1,5—2,0 *см*³ спинномозкової рідини. Проте це втручання не загальмувало помітно розвиток феномену Артюса. В чотирьох випадках ми одержали феномен Артюса першого ступеня з некрозом; у двох випадках феномен Артюса був другого ступеня.

Таблиця 2

Феномен Артюса при перерізці спинного мозку у кроликів другої серії (умовні позначення і читання, як і в таблиці 1)

№ досліду	Після якої іньекції кінської сироватки	Ступінь феномену Артюса		Примітка
		до операції	після операції	
1	4	ГІ	гі	Температура до операції 39—40°С
2	4	ГІН	Гі	
3	3	ГІ	—	Температура після операції 32—34°С
4	4	ГІН	—	Температура через 24 год. 31—30°С
5	3	ГІ	Гі	
6	4	ГІН	Гі	
7	3	ГІ	гі	
8	3	ГІН	Гі	
9	3	ГІ	Гі	
10	4	ГІ	гі	
11	3	ГІ	гі	
12	5	ГІН	Гі	
13	6	ГІН	Гі	
14	7	ГІ	гі	
15	4	ГІ	—	
16	5	ГІ	гі	
17	6	ГІН	—	
18	3	ГІ	—	
19	4	ГІ	—	

Додаткова серія дослідів була проведена нами, щоб з'ясувати вплив екстирпації кори великих півкуль і перерізки спинного мозку на розвиток феномену Шварцмана, який теж може бути віднесений до гіперергічного запалення, що виникає на місці внутрішньошкірної первинної іньекції фільтрату деяких бактерій після внутрішньовенного введення того ж фільтрату через 24 години. Першу внутрішньошкірну іньекцію фільтрату (0,6—0,8 *см*³) ми робили безпосередньо перед операцією. Внутрішньовенну реіньекцію роблено через 24 години (2,0 — 3,0 *см*³). Фільтрат кишкової палички, виділеної від черепахи, готувався на бульйоні і видержувався 2—3 тижні.

З дев'яти кроликів після видалення кори у шести ми одержали феномен Шварцмана з типовою геморагією і набряком. У трьох випадках на місці внутрішньошкірної іньекції реакції не було ніякої. Слід відмітити, що і в нормальних кроликів феномен Шварцмана не завжди виникає і буває ясно виражений в 70% досліджуваних тварин. Тому одержані нами наслідки перебувають у межах норми.

Таблиця 3

Феномен Артюса при перерізці спинного мозку у кроликів третьої серії (умовні позначення і читання, як і в таблиці 1)

№ досліду	Після якої іньекції кінської сироватки	Ступінь феномену Артюса до операції	Ступінь феномену Артюса після операції	
			краніально від місця перерізки спинного мозку	каудально від місця перерізки спинного мозку
1	4	ГІН	гі	гі
2	5	ГІН	Гі	Гі
3	3	ГІ	гі	Гі
4	4	ГІ	Гі	гі
5	4	ГІ	—	—
6	6	ГІН	—	—
7	5	ГІН	ГІ	ГІ
8	4	ГІН	гі	гі
9	3	ГІ	гі	гі

Якщо внутрішньошкірне введення фільтрату роблено за 24 години до операції, а внутрішньовенне зараз же після цього, то в таких видадках феномен Шварцмана був виражений менше, ніж при внутрішньовенному введенні фільтрту через 24 години після операції, що може бути пояснене наслідками застосування наркозу.

В серії дослідів (12 кроликів) з перерізкою спинного мозку феномен Шварцмана ми одержали у восьми кроликів з дванадцяти. Контролем служило паралельне введення фільтрату в ділянки шкіри вище місця перерізки спинного мозку. У восьми тварин, що дали феномен Шварцмана, ми ні разу не спостерігали зменшення реакції в ділянках нижче місця перерізки спинного мозку. У чотирьох тварин феномен Шварцмана не появлявся зовсім.

Підсумовуючи одержані дані, ми приходимо до таких висновків:

1. Децеребрація в значній більшості випадків пригнічує феномен Артюса в результаті зменшення набряклості. Це пригнічення зараз же після операції проявляється сильніше, ніж в дальші дні. Тому можна припустити, що воно є наслідок впливу самої операції на весь організм.

2. Перерізка спинного мозку пригнічує феномен Артюса як на місцях, роз'єднаних від передньої частини центральної нервової системи, так і на місцях, не зв'язаних з нею. Таке пригнічення залежить не від прямого виключення нервової системи, а від зміни реактивності цілого організму. Цю зміну реактивності не можна пояснити падінням спинномозкового тиску, бо відсмоктування спинномозкової рідини не впливає на перебіг феномену Артюса.

3. Децеребрація і перерізка спинного мозку не впливають на перебіг феномену Шварцмана, якщо внутрішньовенне введення зроблено пізніше як через 24 години після операції. При більш ранньому введенні спостерігається зменшення запальних явищ, що, мабуть, можна поставити у зв'язок з наслідками впливу самої операції на весь організм.

Влияние центральной нервной системы на воспалительный процесс

Влияние экстирпации коры полушарий и перерезки спинного мозга на гиперергическое воспаление

Н. В. Лауэр (Киев)

Работа ставит себе целью изучение влияния экстирпации коры полушарий и перерезки спинного мозга на гиперергическое воспаление (феномен Шварцмана, феномен Артюса).

Феномен Артюса автор получал у кроликов подкожным введением лошадиной сыворотки в количестве 4,0 *см*³ с интервалами в 4—5 дней, феномен Шварцмана — внутрикожным введением бульонного фильтрата Bact. coli (0,6—0,8 *см*³) с последующей внутривенной реинъекцией через 24 часа в количестве 3,0 *см*³.

Первая серия опытов проводилась на кроликах, у которых через четыре дня после инъекции сыворотки, давшей феномен Артюса второй степени (гиперемия, отек, кровоизлияния), удалялись полушария, после чего производилось последнее введение сыворотки и наблюдалось развитие феномена. Всего было проделано 20 исследований. У двух животных развился феномен Артюса второй степени, у пяти — третьей степени (гиперемия и отек), у десяти — четвертой степени (гиперемия), и у трех животных реакции не было никакой.

Вторая серия проводилась на кроликах, у которых через четыре дня после развития феномена Артюса перерезался спинной мозг на уровне 6—8 шейных позвонков, затем снова подкожно вводилась сыворотка и через 24 часа воспаление читалось. Контролем служило параллельное введение сыворотки в участки, лежащие выше перерезки спинного мозга. Всего было проведено 19 опытов. У шести кроликов развился феномен Артюса с сильной гиперемией и инфильтратом, у семи — со слабой гиперемией и инфильтратом и у шести кроликов он отсутствовал. В общем, после перерезки спинного мозга отмечалось явное угнетение гиперергического воспаления как на местах, разобщенных от передней части центральной нервной системы, так и на местах, находящихся с ней в связи (контроль). Поэтому такое угнетение стоит в связи не с прямым выключением нервной системы, а с изменением реактивности животного. Для выяснения вопроса, не зависит ли это изменение реактивности от падения давления спинномозговой жидкости, автор у контрольных кроликов отсасывал 1,5—2,0 *см*³ ее и при этом наблюдал ослабление феномена Артюса.

Автор поставил еще девять опытов для выяснения вопроса о влиянии децеребрации на течение феномена Шварцмана. Из девяти кроликов после удаления коры у шести феномен Шварцмана получился в типичной форме, у трех он отсутствовал. Следует отметить, что и у нормальных кроликов феномен Шварцмана получается не всегда и бывает выражен всего лишь в 70%. Если внутрикожное введение фильтрата производилось за 24 часа до операции, а внутривенное тотчас же после нее, то в таких случаях феномен Шварцмана был выражен слабее, чем при внутривенном введении фильтрата через 24 часа после операции, что может быть объяснено последствиями наркоза.

Аналогичные опыты были поставлены с перезкой спинного мозга. В этой серии опытов (12 кроликов) феномен Шварцмана получился у восьми животных как в участках кожи, разобщенных от передней части центральной нервной системы, так и в участках, непосредственно связанных с ней.

На основании полученных данных автор приходит к следующим выводам:

1. Децеребрация в значительном большинстве случаев ведет к угнетению феномена Артюса за счет уменьшения его отечности. Это угнетение сразу же после операции сказывается сильнее, чем в последующие дни. Поэтому, возможно, оно вызывается самой операцией.

2. Перерезка спинного мозга ведет к подавлению феномена Артюса как на местах, разобщенных от центральной нервной системы, так и на местах, находящихся с ней в связи. Это зависит не от прямого выключения нервной системы, а от изменения реактивности всего животного. Это изменение реактивности нельзя объяснить падением спинномозгового давления, ибо отсасывание спинномозговой жидкости не влияет на течение феномена Артюса.

3. Децеребрация и перерезка спинного мозга не влияют на течение феномена Шварцмана, если внутривенное введение сделано позже 24 часов после операции; при более раннем введении наблюдается уменьшение воспалительных явлений, что, вероятно, можно связать с последствиями самой операции.

Influence du système nerveux central sur les processus inflammatoires

Influence de l'extirpation de l'écorce des hémisphères et de la section de la moelle épinière sur l'inflammation hyperergique

N. Lauer (Kiev)

Ce travail a pour but d'étudier l'influence de l'extirpation de l'écorce des hémisphères et de la section de la moelle épinière sur une inflammation hyperergique (phénomènes de Shwartzman et d'Arthus).

L'auteur a obtenu le phénomène d'Arthus chez des lapins par une injection sous-cutanée de 4,0 cm³ de sérum de cheval faite à des intervalles de 4 à 5 jours; et le phénomène de Shwartzman par injection intradermique d'un filtrat de bouillon de Bact. coli (0,6—0,8 cm³) suivie d'une réinjection intraveineuse de 3,0 cm³ après 24 heures.

La première série d'expériences fut faite sur des lapins auxquels on injecta du sérum qui provoqua le phénomène d'Arthus du 2ème degré (hyperhémie, oedème, hémorragie); 4 jours après cette injection les hémisphères furent extirpées et la dernière injection de sérum fut pratiquée, après quoi on observa le développement du phénomène. En tout on fit 20 observations. Chez 2 des animaux il se développa le phénomène d'Arthus du 2ème degré; chez 5 — celui du 3ème degré (hyperhémie, oedème), chez 10 — celui du 4ème degré (hyperhémie); 3 ne donnèrent aucune réaction.

La deuxième série d'observations fut faite sur des lapins auxquels, 4 jours après le développement du phénomène d'Arthus, la moelle épinière fut sectionnée au niveau des 6—8 vertèbres cervicales, après quoi une nouvelle injection sous-cutanée de sérum fut faite; après 24 heures il y eut une inflammation.

Une injection parallèle de sérum faite dans des points situés au-dessus de la section de la moelle épinière servit de contrôle. 19 expériences en tout furent faites.

Chez 6 lapins le phénomène d'Arthus se développa avec forte hyperhémie et infiltrat; chez 7 avec faible hyperhémie et infiltrat et enfin chez 6 le phénomène ne se produisit pas du tout.

En général après la section de la moelle épinière on pouvait observer clairement l'inhibition de l'inflammation hyperergique, aussi bien aux points isolés de la partie antérieure du système nerveux central qu'aux points où la liaison nerveuse n'avait pas été rompue. C'est pourquoi l'inhibition ne dépend pas de l'isolation du système nerveux mais du changement dans la réactivité de l'animal. Afin d'éclaircir cette question et de savoir si ce changement dans la force réactive ne dépendait pas de l'abaissement de pression du liquide céphalo-rachidien, l'auteur préleva de 1,5 à 2,0 cm³ du liquide aux lapins de contrôle, ce qui donna un affaiblissement de phénomène d'Arthus.

L'auteur fit encore 9 expériences dans le but d'éclaircir l'influence de la décérébration sur le phénomène de Shwartzman. Après extirpation de l'écorce le phénomène se produisit chez 6 lapins dans la forme typique; chez 3 il fut absent. Il faut faire remarquer que chez les lapins à l'état normal le phénomène de Shwartzman ne se produit pas toujours et ce n'est que dans 70% des cas qu'il est vraiment marqué. Si l'injection intradermique du filtrat était pratiquée 24 heures avant l'opération, et l'injection intraveineuse la suivait immédiatement, le phénomène de Shwartzman était plus faiblement exprimé que lorsque l'injection intraveineuse du filtrat était pratiquée 24 heures après l'opération, ce qui peut être expliqué comme une conséquence de la narcose.

Des expériences analogues furent faites avec section de la moelle épinière. Dans cette série d'expériences (12 lapins) le phénomène de Shwartzman fut obtenu chez 8 lapins, aux points où la peau était isolée de la partie antérieure du système nerveux central et où elle ne n'était pas.

Sur la force des données obtenues l'auteur tire les conclusions suivantes:

1. La décérébration amène dans la grande majorité des cas l'inhibition du phénomène d'Arthus aux dépens d'une diminution de l'oedème. Cette inhibition se manifeste plus fortement immédiatement après l'opération que dans les jours suivants. C'est pourquoi il est possible qu'elle est le résultat de l'opération elle-même.

2. La section de la moelle épinière amène l'affaiblissement du phénomène d'Arthus aux points isolés du système nerveux central aussi bien qu'aux points dont la liaison nerveuse n'est pas rompue. Cette ginhibition ne dépend pas de l'isolation du système nerveux, mais des chanements dans la réactivité de tout l'animal. Ce changement dans la réactivité ne peut être expliqué par l'abaissement de la pression rachidienne puisque la succion du liquide céphalo-rachidien n'influe pas sur le phénomène d'Arthus.

3. La décérébration et la section de la moelle épinière n'influent pas sur le cours du phénomène de Schwartzman si l'injection intraveineuse est pratiquée 24 heures après l'opération; avec une injection faite plus tôt on observe une diminution des phénomènes inflammatoires ce qui, probablement, peut se rapporter aux conséquences de l'opération elle-même.

РОЛЬ АЛЕРГІЇ В ЕТІОПАТОГЕНЕЗІ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

(ТУБЕРКУЛЬОЗ, РЕВМАТИЗМ, ЕНДОКАРДИТ ТОЩО)

РОЛЬ АЛЛЕРГИИ В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(ТУБЕРКУЛЕЗ, РЕВМАТИЗМ, ЭНДОКАРДИТ И Т. Д.)

LE RÔLE DE L'ALLERGIE DANS L'ÉTIOPATHOGENÈSE DES MALADIES INFECTIEUSES

(TUBERCULOSE, RHUMATISME, ENDOCARDITE ETC.)

Про інфекційні механізми в алергізованому організмі

Доц. Б. М. Берман (Ленінград)

1. Одним з основних завдань експериментального вивчення алергічних станів є систематичне дослідження долі і поводження мікроба-збудника в алергізованому організмі в умовах його реінфекції.

2. Питання взаємовідношення між місцевим інфекційним фокусом, його тенденцією до генералізації і загальним інфекційним процесом в алергізованому організмі не може бути розв'язане без точного аналізу умов розповсюдження в організмі мікробів інфекту і реінфекту.

3. Висловлене в п. 2 твердження може бути розв'язане методикою маркованих штамів.

4. При використанні деяких біологічних властивостей туберкульозної палички принцип маркованих штамів удається застосувати і для розв'язання проблеми туберкульозної алергії.

5. Широке застосування розробленої нами методики дозволило вивчити і встановити окремі сторони інфекційного механізму в алергізованому організмі в умовах експериментальної туберкульозної інфекції і реінфекції.

6. Застосування указаного методичного принципу дало змогу з'ясувати умови та характер розповсюдження в органах і встановити перехід у загальний кровообіг мікробів інфекту і реінфекту.

7. Цією ж методикою були вивчені особливості участі мікробів інфекту в експериментальному перифокальному запаленні легеневої тканини в алергізованому організмі.

8. При вивченні алергічного шоку туберкульозних тварин удається визначити особливості перерозподілу в організмі мікробів інфекту, які (особливості) відбивають динаміку старих інфекційних фокусів.

9. Методичний принцип маркованих штамів дозволяє підійти до розв'язання питання про взаємовідношення між інфекційною алергією і імунітетом.

Об инфекционных механизмах в аллергизированном организме

Доц. Б. М. Берман (Ленинград)

1. Одной из основных задач экспериментального изучения аллергических состояний является систематическое исследование судьбы и поведения микроба-возбудителя в аллергизированном организме в условиях реинфекции его.

2. Вопросы взаимоотношения между местным инфекционным фокусом, его тенденцией к генерализации и общим инфекционным процессом в аллергизированном организме не могут быть решены без точного анализа условий распространения в организме микробов инфекта и реинфекта.

3. Высказанное в п. 2 положение может быть решено методикой маркованных штаммов.

4. При использовании некоторых биологических свойств туберкулезной палочки принцип маркованных штаммов удается применить и для решения проблемы туберкулезной аллергии.

5. Широкое применение разработанной нами методики сделало возможным изучение и установление отдельных сторон инфекционного механизма в аллергизированном организме в условиях экспериментальной туберкулезной инфекции и реинфекции.

6. Применение указанного методического принципа позволило выяснить условия и характер распространения в органах микробов инфекта и реинфекта и установить переход их в общее кровообращение.

7. С применением этой же методики были изучены особенности участия микробов инфекта и реинфекта в экспериментальном перифокальном воспалении легочной ткани в аллергизированном организме.

8. При изучении аллергического шока у туберкулезных животных удается определить особенности перераспределения в организме микробов инфекта, отражающие динамику старых инфекционных фокусов.

9. Методический принцип маркованных штаммов позволяет подойти к решению вопроса о взаимоотношении между инфекционной аллергией и иммунитетом.

The Infectious Mechanism in the Allergized Organism

by dozent B. M. Berman (Leningrad)

1. One of the basic problems of the experimental study of allergic conditions is the systematic investigation of the fate and behaviour of the microbe agent in the allergized organism under conditions of reinfection.

2. The problem of the relation between the local focus of infection, with its tendency to become generalized, and the general infectious process in the allergized organism cannot be solved without an exact analysis of the conditions under which microbes of infection and reinfection spread throughout the organism.

3. The proposition of paragraph 2 can be solved by the method of marked strains.

4. By making use of certain biological properties of the tubercular bacillus, one can apply the principle of marked strains in solving problems of tubercular allergy.

5. The wide applications of the procedure worked out by the author makes possible the study and definition of certain phases of the mechanism of infection in the allergized organism under the conditions of experimental tubercular infection and reinfection

6. The application of the said methodical principle enabled the author to ascertain the conditions and nature of the spreading of the microbes in the organ and establish their passage into the circulatory system.

7. Applying this method the author studied the particulars of the participation of infection and reinfection microbes in the experimental perifocal inflammations of the lung tissue in the allergized organism.

8. In studying allergic shock in tubercular animals, it is possible to determine the peculiarities of the redistribution of infectious microbes in the organism, which reflect the dynamics of the old infection foci.

9. The methodical principle of marked strains makes possible the approach to a solution of the problem of the relation between infectious allergy and immunity.

До питання про механізм алергії

Заслуж. проф. Д. Л. Меєрсон (Одеса)

Питання про алергію, про її механізм і про зв'язок її з імунітетом ще й до цього часу лишається одним з найскладніших, найзапутаніших і найтрудніших питань патології і клініки.

Питання алергії висвітлені в працях школи акад. О. О. Богомольця, особливо в роботах проф. М. М. Сіротініна.

У світовій літературі ми зустрічаємося в постановці розв'язання питання про механізм алергії з надзвичайною різноманітністю підходу і з надзвичайною розбіжністю в думках. І ми не беремо на себе сміливості твердити, що найшли цілком правильний шлях до розв'язання цього питання, хоч нам і здається, що обстоювана нами концепція задовільно розв'язує деякі, здавалося б, суперечливі і непримиренні пункти теорії та практики імунітету і співвідношення його з алергією. Ми маємо на оці переважно, насамперед, питання алергії *при туберкульозі*, але, як видно буде з дальшого, викладені нами принципи, думається нам, можна прикласти в значній мірі і до інших алергічних станів.

Відомо, що всякі чужорідні розчинні в соках і тканинах організму речовини, будучи введені в нього парентерально, не виділяються в тій формі, в якій вони були введені. Звичайно вони зазнають в організмі більш-менш складного циклу біохемічних перетворень до ступеня тих найпростіших речовин, які можуть бути виділені з нього з сечею та з іншими екскрементами. Видимо, найскладнішому і найдовшому, ланцюгові перетворень підпадають білкові речовини,—будь то речовини, що є в інъекованій під шкіру кінській сироватці, будь то тіла мікробів або продукти їх життєдіяльності—бактеріальні ендо- і ектотоксини.

Давно вже установлено, що повторне введення деяких, переважно білкових, речовин або парентеральне введення в організм тварини і людини, інфікованих певним видом бактерій, продуктів життєдіяльності цих останніх спричиняє комплекс алергічних явищ: підвищену чутливість шкіри, клінічно констатоване активування хворобливого фокуса і загальну реакцію всього організму (підвищення температури і загальне нездужання).

Jules Bordet в 1932 р. в Гаазі на восьмій міжнародній конференції по туберкульозу у своїй доповіді „Про взаємовідношення між алергією і імунітетом" указує, що *під алергією слід розуміти змінену форму реакції організму, яка полягає у підвищеній чутливості до певних отруйних речовин після того, як був перший вплив їх.*

Обробка здорової тварини туберкуліном не викликає підвищеної чутливості до нього. Для настання її потрібне проникнення в організм живого збудника і утворення туберкульозного фокуса, виникнення туберкульозної тканини. З цієї останньої і з туберкульозних бацил, що є в них, та з продуктів життєдіяльності бацил і походить підвищена чутливість до туберкуліну. Ця туберкулінова алергія поширюється від фокуса на *весь* організм через тканинні соки. Отже, безперечно, найчутливішими до туберкуліну є клітини фокусної зони. Проте не слід забувати і того,

що ті зміни морфологічні, фізико- і біохемічні, які відбуваються у фокусі, не можуть не позначитися на обміні у фокусній тканині і що продукти цього обміну поступово дифундують в сумежні здорові тканинні елементи і розносяться лімфо-гематогенним шляхом по всьому організму. Тому говорити про клітинні зміни, забуваючи про те, що їх супроводять завжди певні зміни гуморального характеру, буде не зовсім правильним.

Як би там не було, а тій перестройці організму, яка обумовлює алергічні реакції, передує інфекування організму, проникнення в нього туберкульозного збудника. В тісному зв'язку з такою перестройкою організму під впливом збудника, що проник у нього, і, виходить, з алергією перебуває і той або інший стан імунітету даного організму. Тут ми ніби заходим у конфлікт з тим фактом, що може бути високий імунітет до туберкульозу і в той же час алергії до туберкуліну спричинити не удається. Такого роду безсумівні факти суперечать загальноприйнятій ще до недавнього часу думці Краузе про те, що висота імунітету цілком відповідає ступеневі алергії: чим вищий імунітет, тим вираженіша алергія.

Я не спинятимуся тут на всіх тих трактуваннях питань про алергію, які приходять у суперечливість з клінічними фактами. Скажу тільки, що факти ці неодмінно треба пояснити як в інтересах правильної оцінки суті патологічних процесів, так і для визначення шляхів раціональної терапії.

Зовсім очевидно, що сам по собі туберкулін не здатний спричинити ні шкірної, ні загальної реакції; самої наявності його в організмі не досить для виникнення алергічного комплексу, бо в противному разі алергічні явища наставали б негайно після введення в організм туберкуліну. В дійсності ж алергічний комплекс виникає через кілька годин (12—24—36, а іноді і більше), а то й через кілька днів після введення туберкуліну. Ні в туберкульозної тварини, ні в інфікованої туберкульозним збудником людини не удається викликати ні одного з видів специфічних туберкулінових реакцій *безпосередньо* за введенням туберкуліну.

Немає ніяких підстав припускати, що кінцеві продукти біохемічного перетворення туберкуліну в організмі викликають алергічні явища, бо тоді ці явища виникали б в усіх випадках введення туберкуліну в інфікований організм.

Отже, якщо туберкулін є алергеном для інфікованого туберкульозом організму, то алергічний комплекс виникає на певному (точніше, на ще невідомому нам) проміжному етапі біохемічного метаморфозу введеного в організм туберкуліну. Виходить, алерген не тотожній з тією біохемічною субстанцією, яка безпосередньо спричиняє алергічний комплекс тих, по суті кажучи, явищ подразнення або запалення, які спостерігаються нами в експерименті та клініці і які характеризують алергічний стан інфікованого кохівською бацилою організму.

Алергічний комплекс при туберкульозі обумовлюється безпосередньо *не алергеном, а якимись алергогенними субстанціями*, які виникають у процесі біохемічного метаморфозу алергену. Тільки при такій концепції стає зрозумілим те, що алергічні явища настають через деякий більш-менш довгий час, потрібний для проходження дуже складного, видимо, шляху біохемічного перетворення алергену (туберкуліну) до ступеня алергогенних субстанцій.

Час від щеплення туберкуліну (алергену) до виникнення реакції на нього (алергічного комплексу) ми називаємо *прихованим періодом алергії*.

Прихований період алергії різний не тільки для різних алергенів; він не однаковий для того самого алергену (туберкуліну) в різних індивідуумів того самого виду. Більше того, прихований період алергії різний для того самого алергену в тих самих людей в різні періоди їх життя, в різних умовах їх життя, при різних конституціональних станах, при

різних станах їхнього ендокринно-вегетативного апарату, в різних фазах захворювань, при різних приєднаних інфекціях.

Піркетівська папула, як ми мали змогу у свій час переконатися в цьому на величезному матеріалі (близько 4000 випадків) [1]), інший раз виникає через 12—15 годин, здебільшого досягає вираженості через 24 години, дуже часто досягає максимального розвитку через 36 годин, але іноді тільки ледве починає проявлятися через 24 години, досягаючи максимального розквіту через 48, 60, 72 години (пізня реакція). Виникнення фокусної і загальної реакції теж досить хитається в часі: прихований період тут дорівнює 8—24 години.

Отже цей період алергії при туберкульозній інфекції хитається в дуже великих межах у різних осіб.

В той же час і ступінь вираженості (яскравості, інтенсивності) алергічного комплексу і тривалість реактивних явищ зазнають іноді великих хитань, а в різні періоди життя, в різних конституціональних станах в тої самої особи можуть бути різко відмінні.

В інфікованих туберкульозом дітей, що реагують на шкірне і внутрішньошкірне щеплення туберкуліну, реакція дуже зменшується, а нерідко і зовсім зникає на час під впливом корової, коклюшної, скарлатинозної інфекцій. В різні періоди вагітності в жінок туберкулінова реакція то меншає, то підсилюється. Її зовсім немає або вона яскрава і скороминуща в туберкульозних подагриків та хроніків-маляриків і в'яла та затяжна в туберкульозних діабетиків. Вона різко виражена і швидко вгасає в інфікованих здорових і в осіб з різко вираженими фіброзними доброякісними формами туберкульозу і запізнюється, мало виражена, в'яло, повільно і довго перебігає при екссудативних формах декомпенсованого туберкульозу.

Видимо, між тривалістю прихованого періоду і інтенсивністю та тривалістю туберкулінової алергії є певні закономірні співвідношення: тривалість прихованого періоду в більшості випадків перебуває у зворотному відношенні до сили та яскравості і в прямому до тривалості реакції, тобто чим коротший прихований період, тим вираженіший алергічний комплекс і тим менша його тривалість.

Як же пояснити всю цю різноманітність алергічних явищ, які, видимо, підлягають певним закономірностям?

Нам здавалося, що коли не сам туберкулін, а якісь проміжні продукти його біохемічного метаморфозу, є безпосередньою причиною виникнення алергічних явищ,—то було б дуже цікаво простежити аналогічне біохемічне перетворення туберкуліну *поза* організмом.

Ми уявляли собі, що в організмі це біохемічне перетворення туберкуліну відбувається за типом розщеплення його до простіших речовин. І хоч дуже імовірно, що в різних фазах цього метаморфозу продукти, які виникають при цьому, вступають у складні реакції з соками і тканинами організму, проте взагалі цей метаморфоз іде, видимо, за типом ферментного, зокрема протеолітичного розщеплення. Нашу увагу фіксували на собі саме процеси протеолітичного розщеплення туберкуліну, бо прийнято думати, що алергічні явища спричиняються переважно білковими речовинами.

Виходячи з вищевикладених міркувань, ми піддавали старий кохівський туберкулін (Meister und Luzius) послідовному діянню пепсину і трипсину (Мерк), при чому, час-від-часу беручи невеликі порції ферментованого таким способом туберкуліну, випробовували шкірною та інтраку-

---

[1]) Д. Л. Меерсон, Редакция Pirquet, ее диагностическое, прогностическое и епидемиологическое значение, монография, Госиздат Украины, 1921.

танною пробою алергогенні властивості їх на людях, що позитивно реагували на туберкулін. Нам здавалося, що таким чином можна, хоча б в деякій мірі, імітувати поза організмом ті процеси перетворення, яких туберкулін зазнає в самому організмі.

Треба відмітити, що туберкулін, підданий спершу діянню пепсину, а потім і трипсину, *спричиняє шкірну та інтрадермальну алергічні реакції, тим швидше, чим довшого ферментативного діяння він зазнав.*

Отже прихований період алергії тим коротший, чим довше туберкулін зазнавав ферментативного діяння.

Другий цікавий факт, спостережений нами такий: туберкулін, пробувши під діянням пепсину 48 годин і зазнавши потім діяння трипсину, виявляє спершу явну тенденцію до ще більшого скорочення прихованого періоду, ніж це спостерігалося після 48-годинного діяння пепсину; а потім, після 48-годинного діяння трипсину, здатність такого туберкуліну спричиняти реакції взагалі пропадає — такий туберкулін перестає бути алергеном для туберкульозно-інфікованого або туберкульозного хворого (таблиця 1).

Таблиця 1

Час послідовного діяння на туберкулін (години)	Тривалість прихованого періоду (години)								
пепсину	0	21	23	26	26	29	36	21	25
	2	24	21	24	23	25	29	18	24
	4	17	20	22	21	25	24	19	18
	6	12	16	17	21	22	19	14	16
	8	11	15	13	19	19	18	10	12
	24	8	4	11	11	12	16	7	6
	48	6	5	6	7	10	14	8	6
трипсину	2	6	4	7	7	12	15	7	6
	4	3	3	6	6	10	12	6	6
	6	3	3	5	5	9	8	6	4
	48	Реакції немає							

Як пояснити це вкорочення прихованого періоду туберкулінової алергії в міру збільшення часу ферментативного діяння на туберкулін? І яке можна найти пояснення тому, що дальше діяння приводить до того, що туберкулін перестає бути алергеном для носителів туберкульозних паличок, які раніш реагували на нього позитивно?

Ми маємо поставити ще дальші перевірні досліди, щоб уточнити цю справу і робимо цю доповідь, як попереднє повідомлення. Ми вважаємо потрібним ще поставити аналогічні досліди і з ферментами крові, і якщо б виявилось, що дані наших досліджень підтвердяться, то, нам думається, найправільнішим було б таке пояснення цим даним: в міру того, як алерген (туберкулін) розщеплюється *поза організмом* на простіші тіла (компоненти), скорочується час, потрібний для дальшого його біохемічного мегаморфозу в організмі до фази алергогенних субстанцій.

За даними Цінсера (J. Exp. Med. 1921—1924) і за ще новішими дослідженнями Лонга і Зейберта (Amer. Review of Tuberculosis, 1926) можна, видимо, вважати остаточно установленим, що активна складова частина

туберкуліну є справжнім білком. Вважаючи, що саме білкові тіла здатні спричиняти реакції імунітету, Цінсер находить підтвердження своїм поглядам у тому, що коли білок розкласти на його складові компоненти, коли спричинити будьяким способом розпад білкової молекули, то в цих комплексів названої молекули здатність спричинити реакцію імунітету зникає. Якщо ж з цих продуктів розпаду білка синтезувати білковоподібну молекулу, то ця сполука знову стає здатною спричиняти реакції імунітету.

Видимо, білкові речовини, що входять у склад туберкуліну, будучи введені парентерально, зазнають в організмі послідовного біохемічного розщеплення і перетворення. Цей біохемічний метаморфоз протеінової субстанції туберкуліну відбувається невідомими ще нам шляхами за більш-менш довгий час.

Проте ні туберкулін, ні найближчі продукти його метаморфозу, що виникають в процесі цього перетворення туберкуліну в організмі і, може бути, вступають в ньому у складні біохемічні зв'язки з елементами крові і тканин, — ці найближчі продукти метаморфозу не токсичні.

Лише на певній дальшій фазі цих перетворень виникають ті речовини, які є більш-менш різкими подразниками для тканин (шкіра) і клітин організму (клітини фокуса, туберкулоцити). Це і є фаза виникнення тих токсичних тіл, які безпосередньо викликають комплекс алергічних явищ, спостеріганих нами в експерименті і в клініці. Це і є *фаза виникнення алергогенних субстанцій.* Не туберкулін токсичний для туберкульозного організму, а деякі продукти його складного метаморфозу в цьому організмі.

Якщо частина цього метаморфозу алергену (утворення алергогенних субстанцій) відбулася поза організмом, то, природна річ, час, потрібний для проходження іншої частини цього процесу в організмі, скорочується і тим більше, чим далі зайшов метаморфоз. Нарешті, через довгий час діяння одного ферменту (пепсину), а потім і другого (трипсину), який має здатність глибше розщеплювати білки, ми маємо такий ступінь зміни протеінових тіл туберкуліну, що сліди білка не можуть бути відкриті не тільки хемічними реакціями, але і найтоншими з відомих нам реакціями — реакціями імунобіологічними. *Фаза виникнення алергогенних (видимо, протеінових) субстанцій пройдена поза організмом*, і алергія вже не може бути спричинена таким далекими продуктами метаморфозу туберкуліну, що втратили білкову природу. Туберкулін, що давав виразну біуретову реакцію в цій фазі, приходить в абіуретовий стан.

48-годинним діянням пепсину на туберкулін ми скоротили прихований період алергії з 21 години до 6, з 23 годин до 5, з 26 годин до 6 і т. д.

Дальше діяння трипсину скорочує його в більшості випадків ще більше (в деяких випадках до трьох годин). Але після 48-годинного діяння трипсину ні шкірної, ні внутрішньошкірної реакції одержати не удається.

В останні дні мені довелося натрапити ще на один не позбавлений інтересу факт. Ми мали змогу поставити невелике покищо (на дев'яти туберкульозних) випробовування алергогенних властивостей збродженого за Комісом туберкуліну. Зброджений протягом двох-трьох місяців дріжджами туберкулін, за даними Коміса, має високі терапевтичні якості, будучи в той же час позбавлений токсичних властивостей звичайного туберкуліну. З рентгенограм Коміса, знятих з хворих до і після лікування їх туберкуліном я при всьому бажанні не зміг убачити якихось особливо ефективних результатів, і тому з погляду терапії він мене спершу мало зацікавив. Мене цікавило питання, чи дійсно він атоксичний для туберкульозного хворого. Атоксичний туберкулін — це, за моїм уявленням, насамперед туберкулін, що не є алергеном для туберкульозного організму. Випробувати туберкулін Коміса саме для розв'язання цього питання було

спокусливим, бо в мене був досвід з підданим діянню протеолітичних, ферментів туберкуліном. По суті кажучи, ми одержали з туберкуліну кінець-кінцем атоксичний продукт, при чому атоксичність цю ми приписували розщепленню *білкових тіл* туберкуліну. Цікаво було з'ясувати, чи втрачав свою токсичність і, виходить алергогенність туберкулін, в якому були розщеплені не білки, а вуглеводи.

Туберкулін, зброджений за Комісом, видимо, позбавлений полісахаридів, які протягом останніх років находить ряд дослідників у деяких мікробах. Деякі полісахариди здатні давати імунобіологічні реакції, наприклад, полісахарид, виділений Гейдельбергером та Еверi (J. Exp. Med., 1923) з пневмокока. Андерсон виділив з туберкулезних бацил людського штаму полісахаридну фракцію, при випробуванні якої виявилося, що вона in vitro дає преципітацію сироваткою туберкульозного і здатна сенсибілізувати тварину.

Зброджений за Комісом туберкулін ми випробували в дев'яти випадках на туберкульозних хворих шкірним та інтрадермальним щепленням. Контроль був поставлений із старого кохівського туберкуліну. В усіх випадках щеплення старого кохівського туберкуліну дало позитивний результат, а зброджений туберкулін на тих же хворих не дав позитивної реакції ні в одному випадку.

Ця нова обставина, якби вона підтвердилася в дальшому, примусила б нас припустити, що полісахарид, який є у туберкуліні, становить необхідну складову частину того токсигенного біохемічного субстрату, який здатний спричиняти алергічні явища. Можливо, що туберкуліновий полісахарид Андерсона є гаптогеном тої метаморфозованої білкової субстанції, яка в поєднанні з ним і утворює алергогенні речовини. В такому випадку у зброджeному туберкуліні випадіння полісахариду позбавляє протеінові тіла, що є в туберкуліні, алергогенних властивостей.

Все це потребує дальшого дослідження, підтвердження, а для цього треба поширити наші досліди.

В усякому разі, на підставі викладених нами даних ми можемо дійти висновку, що туберкулінова алергія має в своїй основі не самий туберкулін, а виникнення з нього в результаті складного біохемічного метаморфозу деяких проміжних продуктів, що мають алергогенні, подразнюючі, токсичні властивості. В основному ці продукти мають білковий характер, хоч і не виключається можливість того, що їх алергогенність обумовлюється поєднанням їх з полісахаридом, що є в туберкуліні.

Тривалість алергічного туберкулінового комплексу, наростання інтенсивності піркетівської папули або інфільтрації при інтракутанному щепленні, загальних явищ (загальне нездужання і підвищення температури, фокусних явищ), розширення зони перифокального запалення у формі серозно-лімфоцитарного просочення його периферії і підсилення тенденції до казеозного переродження в центрі — все це залежить звичайно від ряду найістотніших факторів (реакція мезенхіми, загальний стан імунних сил організму, висота порога збудливості вегетативної нервової системи тощо). Проте основною і неодмінною умовою виникнення алергії є наявність алергогенних субстанцій. Таксамо неодмінною умовою затихання і припинення алергічних реакцій є зникнення цих субстанцій з організму, їх зв'язування, їх знешкодження тим чи іншим шляхом, або ж дальше біохемічне перетворення їх до атоксичних сполук.

Тривалість алергічних явищ після введення туберкуліну залежить переважно від тривалості затримки в організмі алергогенних речовин; від того, наскільки довго метаморфоз туберкуліну затримався на алергогенній фазі, наскільки повільно або швидко дійде метаморфоз алергогенних субстанцій до дальшої фази — до утворення тих продуктів, які вже не

токсичні для тваринного організму і які не порушують нормального ходу функцій його органів і тканин.

Ми не можемо тут спинитися на питанні про те, як відбувається перехід алергогенних субстанцій в індиферентні або атоксичні речовини — чи в результаті зв'язування їх специфічними антитілами, чи в наслідок знешкодження їх клітинними елементами, або якимось іншим способом.

Як можна, проте, пояснити те, що деякі люди — здорові носителі туберкульозної інфекції, а іноді в минулому і туберкульозні хворі часом з відкритими формами, часом з переміжним бациловиділенням, — не реагують на туберкулін, хоч вони є безперечними носителями кохівських паличок у своїх, правда, загаслих туберкульозних фокусах.

Очевидно, для розвитку алергічних явищ потрібна затримка на деякий час алергогенних речовин в організмі. Якщо ж ці речовини дуже швидко, зазнають дальшого метаморфозу і переходять у фазу атоксичних речовин, то алергічних явищ може не бути зовсім і даний організм може виявитися анергічним.

Безперечно саме така *позитивна анергія* і характеризує, звичайно, найвищий ступінь імунітету; вона буває нерідко в носителів гонівських фокусів, які клінічно цілком здорові і не дають туберкулінової реакції.

Але сам процес утворення алергогенних субстанцій шляхом біохемічного метаморфозу туберкуліну може перебігати по-різному: він може йти інтенсивно і швидко, так що організм зразу підпадає під діяння великої кількості їх; реакція тоді інтенсивна, різко виражена (папула або інфільтрат великі і яскраві), швидко досягає свого кульмінаційного пункту і потім згасає. Такий перебіг реакцій ми і спостерігали в осіб з великою опірністю, звичайно, клінічно і „практично" здорових, і в туберкульозних з найдоброякіснішими формами фіброзного туберкульозу.

З другого боку, той же процес виникнення алергогенних речовин може йти в'яло і поступово: біохемічний метаморфоз туберкуліну відбувається поволі, алергогенні субстанції виникають у невеликих кількостях і протягом довгого часу, їх нейтралізація стається теж поступово, і вся алергічна реакція в'яла та розтягнута в часі; папула бліда; шкірний інфільтрат невеликий і розпливчастий, зона його перифокального запалення зростає поволі і в'яло. Не яскраві, але довго держаться і інші прояви реакції. Вся реакція в цілому повільно досягає свого найвищого, але неяскравого, розвитку; зате вона буває іноді разючо стійкою, надзвичайно розтягнутою в часі і дуже повільно згасає.

Таке тлумачення явищ цілком виправдовується численними фактами: чим менш виражена токсемия, тим яскравіша реакція; чим більш вона виражена, тим реакція менша (таблиця 2).

Таблиця 2

Ступінь токсемії і реакції [1])

Pirquet	Реакція			
	—	+	++	+++
C	152	41	86	64
B	—	44	74	217
A	—	—	122	1 463

[1]) — реакції немає; + реакція мала; ++ реакція середня; +++ реакція різко виражена.

Чим сприятливіший перебіг туберкульозу, тим яскравіша реакція; чим він гірший, тим вона менша (таблиця 3).

Таблиця 3

Перебіг хвороби і реакція

Перебіг хвороби	Реакція			
	—	+	++	+++
Сприятливий	—	—	39	563
Без змін	1	19	27	139
Несприятливий	108	78	11	2

Тривалість алергічних явищ залежить насамперед від часу, який потрібен даному організмові для звільнення від алергогенних субстанцій шляхом дальшого метаморфозу їх до простіших атоксичних речовин.

Там, де організм втеряв здатність спричиняти біохемічний метаморфоз алергену (туберкуліну) до ступеня алергогенної субстанції, що звичайно буває у випадках термінального туберкульозу (sub finem vitae), там алергії немає, реакція відсутня, бо немає її безпосереднього збудника — алергогену. Справа тут іде про *негативну анергію.*

Там, де організм має різко виражену здатність швидко переводити алергогенні речовини в атоксичну фазу; там, де через це алергогенні речовини не встигають спричинити тих явищ подразнення, якими характеризується алергічний стан, — там алергічних явищ немає, реакція теж відсутня, але з зовсім іншої причини, ніж у попередньому випадку. Тут справа йде про *позитивну анергію,* яка є результатом найвищого ступеня імунітету.

Отже всі найрізноманітніші ступені вираженості алергічних реакцій, починаючи від найсильніших та короткочасних і кінчаючи найменшими тривалими, укладаються між двома полюсами, на одному з яких перебуває позитивна анергія, як результат найрізкіше вираженого імунітету, а на другому — негативна анергія, як результат катастрофічного стану організму, уже позбавленого всякої здатності реагувати на введення туберкуліну. За нашою концепцією, імунітет і алергія тісно зв'язані між собою. Алергія є не що інше, як функція імунітету, який у свою чергу являє собою мінливу результуючу складних імунобіологічних співвідношень між макро- і мікроорганізмом. Хоч викладені погляди є результатом вивчення алергічних реакцій переважно при туберкульозі, проте ми припускаємо, що вони можуть бути mutatis mutandis поширені в значній мірі на алергічні стани і всякого іншого походження.

Висновки

1. Алергія — результат біохемічного перетворення алергену до ступеня найпростіших речовин, здатних бути виділених з організму.

2. У процесі цього біохемічного перетворення виникають проміжні тіла (алергогенні субстанції), які спричиняють комплекс явищ, що характеризує алергічний стан.

3. Алергічний комплекс виникає лише через деякий час (до 24—36 і більше годин) після введення в організм алергену.

4. Час між введенням алергену в організм і виникненням алергічного комплексу різний — в залежності від різної швидкості біохемічного пе-

ретворення алергену до ступеня тих проміжних продуктів, які безпосередньо і викликають алергічний комплекс. Це так званий прихований період алергії.

5. Прихований період алергії може бути скорочений, якщо алерген перед уведенням його в організм піддати неповному розщепленню.

6. Алерген, біохемічне розщеплення якого поза організмом пройшло далі проміжної алергогенної субстанції, не здатний спричинити алергічний комплекс.

7. Необхідна затримка на деякий час в організмі дальшого розкладу алергогенної субстанції для виникнення алергічного комплексу.

8. Позитивна анергія має в своїй основі дві можливості: а) або з даною речовиною (алергеном) організм контактується вперше; б) або ж у процесі його розкладу алергогенні субстанції зазнають такого швидкого дальшого метаморфозу, що не встигають спричинити алергічного комплексу. Перша можливість властива інтактному організмові, друга — організмові з дуже високим ступенем імунітету.

9. Тривалість алергічного комплексу залежить від часу, який потрібний даному організмові для звільнення його від алергогенної субстанції шляхом розкладу її до простіших атоксичних речовин.

10. Негативна анергія є результатом того, що організм втратив здатність розкладати алерген до ступеня алергогенної субстанції.

11. Між позитивною і негативною анергією є величезна гама перехідних ступенів найрізноманітнішої сили і ступеня алергічних станів, які перебувають в тісній залежності від висоти здатності даного організму знешкоджувати отруйні для нього алергогенні субстанції, що виникають в ньому в процесі біохемічного розкладу алергену.

К вопросу о механизме аллергии

Заслуж. проф. Д. Л. Меерсон (Одесса)

Вопрос об аллергии, о ее механизме и о связи ее с иммунитетом является еще и до настоящего времени одним из сложнейших, запутаннейших и труднейших вопросов патологии и клиники.

Мы излагаем вопросы аллергии при туберкулезе.

Для возникновения чувствительности к туберкулину необходимо проникновение в организм живого возбудителя и возникновение туберкулезной ткани. Из этой последней и из туберкулезных бацилл, в ней заключающихся, из продуктов их жизнедеятельности и исходит повышенная чувствительность к туберкулезу. Туберкулиновая аллергия распространяется из очага на весь организм через тканевые соки. Поэтому, говоря о клеточных изменениях, нельзя забывать о том, что им сопутствуют всегда определенные гуморальные изменения.

В тесной связи с перестройкой организма под влиянием проникшего в него возбудителя и следовательно, в тесной связи с аллергией находится то или иное состояние иммунитета данного организма. Здесь мы как будто бы входим в конфликт с тем фактом, что может существовать высокий иммунитет к туберкулезу и в то же время аллергии к туберкулину вызвать не удается. Такие факты настоятельно требуют своего объяснения как в интересах правильной оценки сущности патологических процессов, так и для определения путей рациональной терапии.

Одного наличия туберкулина в организме недостаточно для возникновения аллергического комплекса, ибо в противном случае аллерги-

ческие явления возникали бы немедленно за введением туберкулина в организм.

Также нет никаких оснований предполагать, что конечные продукты биохимического превращения туберкулина в организме вызывают аллергические явления, ибо тогда эти явления возникали бы во всех случаях введения туберкулина в инфицированный организм.

Следовательно, аллергический комплекс при туберкулезе обусловливается непосредственно *не аллергеном, а некиими аллергогенными субстанциями*, возникающими в процессе биохимического метаморфоза аллергена.

Только при такой концепции становится понятным то, что аллергические явления наступают спустя некоторый более или менее продолжительный промежуток времени — *скрытый период аллергии*, — необходимый для биохимического превращения аллергена (туберкулина) до степени аллергогенных субстанций.

Скрытый период различен не только для различных аллергенов, но и для того же аллергена (туберкулина) у различных организмов одного и того же вида. Более того, он различен для одного и того же аллергена у одних и тех же людей в различные периоды их жизни, в различных условиях их жизни, при различных конституциональных состояниях при различных состояниях их эндокринно-вегетативного аппарата, в различных фазах заболевания, при различных присоединяющихся инфекциях.

В тоже время и степень выраженности (яркости, интенсивности) аллергического комплекса и длительность реактивных явлений подвержены иногда значительным колебаниям, а в различные периоды жизни, при различных конституциональных состояниях у одного и того же лица могут резко различаться.

Повидимому, между продолжительностью скрытого периода и интенсивностью и длительностью туберкулиновой аллергии существуют явственные закономерные соотношения: длительность скрытого периода в большинстве случаев находится в обратном отношении к силе и яркости и в прямом — к длительности реакции, т. е. чем короче скрытый период, тем ярче выражен аллергический комплекс и тем короче его длительность.

Как же объяснить все это разнообразие аллергических явлений, повидимому, все же подчиняющихся известным закономерностям?

Мы представляли себе, что в организме происходит ферментативное, в частности протеолитическое расщепление туберкулина до более простых веществ. И хотя весьма вероятно, что в различных фазах этого метаморфоза возникающие в его процессе продукты вступают в сложные реакции с соками и тканями организма, однако в общем этот метаморфоз идет, повидимому, по типу ферментативного, в частности, протеолитического расщепления. Наше внимание фиксировало на себе протеолитическое расщепление туберкулина, поскольку принято думать, что аллергические явления вызываются главным образом белковыми веществами.

Мы подвергали старый коховский туберкулин (Meister и Luzius) последовательному воздействию пепсина и трипсина (Мерк). Время от времени испытывались путем кожной и интракутанной пробы аллергогенные свойства небольших порций ферментированного таким образом туберкулина на положительно реагировавших на туберкулин людях. Нам казалось, что таким образом возможно, хотя бы в некоторой степени, имитировать *вне организма* те процессы превращения, которым туберкулин подвергается в самом организме.

Интересны два полученные факта. Первый факт: туберкулин, подвергнутый последовательному воздействию пепсина и трипсина, *вызывает кожную и интрадермальную аллергическую реакции тем быстрее, чем более длительному ферментативному воздействию он подвергается. Таким образом скрытый период аллергии тем короче, чем дольше подвергался туберкулин ферментативному воздействию.*

Второй факт: туберкулин, ферментированный пепсином в течение 48 часов, а затем трипсином, дает меньший скрытый период, нежели это наблюдалось после 48-часового воздействия пепсина; после же 48-часового воздействия трипсина способность такого туберкулина вызывать реакцию пропадает; такой туберкулин перестает быть аллергеном для туберкулезно инфицированного или туберкулезного больного (таблица I украинского текста).

Как объяснить эти два факта?

Нам думается, наиболее правильным было бы такое объяснение.

Для первого факта: по мере того, как аллерген (туберкулин) расщепляется *вне организма* на более простые тела (компоненты), сокращается время, необходимое для дальнейшего его биохимического метаморфоза в организме до фазы аллергогенных субстанций.

Для второго факта: после значительного времени воздействия пепсина, а затем и трипсина, которому присуща способность более глубокого расщепления белков, *фаза возникновения аллергогенных (повидимому, протеиновых) субстанций пройдена вне организма*, и аллергия уже не может быть вызвана такими далекими продуктами метаморфоза туберкулина, потерявшими белковую природу. Туберкулин, дающий явственную биуретовую реакцию, в этой фазе приходит в абиуретовое состояние.

48-часовым воздействием пепсина на туберкулез мы сократили скрытый период аллергии с 21 до 6 часов, с 23 до 5, с 26 до 6 часов и т. д. Последующее воздействие трипсина сокращает его в большинстве случаев еще больше (в некоторых случаях до трех часов). Но после 48-часового воздействия трипсина ни кожной, ни внутрикожной реакции получить не удается.

В самые последние дни мне пришлось столкнуться еще с одним не лишенным интереса фактом. Мы заинтересовались, терял ли свою токсичность и, следовательно, аллергогенность туберкулин, в котором подверглись расщеплению не белки, а углеводы, т. е. так называемый туберкулин, сброженный по Комису?

Сброженный по Комису туберкулин был испытан нами на девяти туберкулезных лицах путем кожной и интрадермальной прививки (контроль из коховского старого туберкулина). Во всех случаях прививка старого коховского туберкулина дала положительный результат, и ни в одном случае не дал на тех же больных положительного результата сброженный туберкулин. Можно было предположить, что полисахарид туберкулина является необходимой составной частью того токсогенного биохимического субстрата, который способен вызывать аллергические явления. Возможно, что туберкулиновый полисахарид Андерсона является гаптеном той метаморфозированной белковой субстанции, которая в сочетании с ним и образует аллергогенные вещества. В таком случае, в сброженном туберкулине выпадение полисахарида лишает протеиновые тела, в нем заключающиеся, аллергогенных свойств.

Во всяком случае на основании наших данных мы можем притти к заключению, что туберкулиновая аллергия вызывается не самым туберкулином, а возникшими из него в результате сложного биохимического метаморфоза межуточными продуктами. В основном это продукты белкового характера, хотя не исключается возможность и того, что аллерго-

генность обусловливается сочетанием их с заключающимся в туберкулине полисахаридом.

Длительность аллергического туберкулинового комплекса зависит от реакции мезенхимы, общего состояния иммунных сил организма, высоты порога возбудимости вегетативной нервной системы и прочее. Однако, главным условием этой длительности есть длительность задержки в организме аллергогенных веществ (исчезновение этих субстанций из организма, их связывание, их обезвреживание или же их биохимическое превращение до атоксичных соединений).

Как можно, однако, объяснить себе то, что здоровые носители туберкулезной инфекции, а иной раз в прошлом и туберкулезные больные, порой с открытыми формами, иногда с перемежающимся бацилловыделением, не реагируют на туберкулин?

Очевидно, для развития аллергических явлений необходима задержка на некоторое время аллергогенных веществ в организме. Если же эти аллергогенные вещества весьма быстро подвергаются дальнейшему метаморфозу и приходят в фазу атоксических веществ, то аллергических явлений может не быть вовсе и данный организм может оказаться анергичным. Несомненно, что именно такая *положительная анергия* и характеризует обычно наивысшую ступень иммунитета.

Степень туберкулиновой реакции зависит от степени токсемии: чем меньше выражена токсемия, тем ярче реакция; чем больше она выражена, тем реакция слабее (таблица 2 украинского текста).

Чем благоприятнее течение туберкулеза, тем ярче реакция; чем оно хуже, тем слабее выражена реакция (таблица 3 украинского текста).

Там, где организм потерял способность к биохимическому метаморфозу аллергена (туберкулина) до степени аллергогенной субстанции (терминальный туберкулез), — там аллергии нет; дело идет об *отрицательной анергии*. Там, где организм обладает резкой способностью быстро переводить аллергогенные вещества в атоксическую фазу, где ввиду этого аллергогенные вещества не успевают вызвать явления, которыми характеризируется аллергическое состояние, — там аллергических явлений тоже нет, но по совершенно иной причине: дело идет о *положительной анергии*, являющейся результатом высшей степени выраженности иммунитета. Таким образом, все разнообразнейшие степени выраженности аллергических реакций укладываются между положительной анергией и отрицательной анергией. С точки зрения развиваемой нами концепции иммунитет и аллергия тесно связаны между собою: аллергия является ничем иным, как функцией иммунитета, который представляет собой изменчивую результирующую тех сложных иммунобиологических соотношений, в которые вступают между собою макро- и микроорганизмы.

Мы полагаем, что хотя изложенные взгляды являются результатом изучения аллергических реакций главным образом при туберкулезе, однако они могут быть mutatis mutandis распространены в значительной мере на аллергические состояния иного происхождения.

Sur le mécanisme de l'allergie

Prof. D. Meerson (Moscou).

Parmi les problèmes de la clinique et de la pathologie générale un de plus difficiles est peut-être celui de l'allergie, de son évolution et de ses rapports avec l'immunité. Nous n'aborderons ici que l'allergie dans la tuberculose.

Pour qu'il y ait une sensibilité à la tuberculose il faut qu'un agent vivant — bacille de Koch pénètre dans l'organisme et qu'un tissu tuberculeux s'y forme. Ce tissu tuberculeux, la tuberculysine qu'il contient, et les produits microbiens provoquent und sensibilité élevée à la tuberculose. L'allergie tuberculinique locale se répand par voie de drainage tissulaire pour atteindre l'organisme entier. Il ne faut donc jamais oublier que des altérations cellulaires sont toujours suivies de certaines modifications humorales.

A un changement de l'état biologique de l'organisme qui se produit sous l'action d'un agent nuisible, d'autrement dit — à un état allergique répond toujours un état d'immunité. Signalons à propos un fait étrange: tandis que l'immunité contre la tuberculose peut être très prononcée, on n'arrive pas à provoquer une allergie tuberculinique. De pareilles constatations doivent être mises en lumière, leur explication contribuerait à apprécier certains processus pathologiques et indiquerait un traitement rationnel.

Seule la tuberculine ne provoque pas d'allergie car l'allergie ne suit pas immédiatement une injection de tuberculine. Et on ne peut non plus supposer que les produits finals de la transformation de tuberculine dans l'organisme amèneraient une allergie parce qu'elle n'accompagne pas toujours une injection de tuberculine dans un organisme infecté.

Or, un complexe allergique dans la tuberculose est conditionné non par un allergène sans intermédiaire, mais par certaines substances allergènes, qui naissent au cours de la transformation d'allergène dans l'organisme. A ce point de vue nous pouvons comprendre pourquoi l'allergie n'apparaît qu'au bout d'un laps de temps plus ou moins long, — elle passe par une période latente qui exige la transformation de la tuberculine en substances allergènes. La durée de la période latente dépend des caractères de l'allergène, pour le même allergène elle varie suivant l'individualité de l'organisme; de plus elle varie suivant l'âge du malade, l'état de son système végétatif — endocrine, au cours de diverses affections, dans différentes complications infectieuses etc. Quelquefois l'allergie peut très sensiblement varier en intensité et en durée chez le même sujet suivant son âge ou son état général.

Il paraît vraisemblable qu'une interrelation régulière existe entre la durée de la période latente d'une part et l'intensité et la durée de l'allergie tuberculinique de l'autre; la durée de la période latente est en rapport inverse avec l'intensité de réaction, elle est en rapport direct avec la durée de cette réaction, — autrement dit: plus la période latente est courte, plus la réaction allergique est manifeste et plus sa durée est courte.

Comment expliquer cette grande variabilité de l'allergie?

Nous supposons que la tuberculine se décompose dans l'organisme sous l'action des ferments, protéolytiques en particulier. Il se peut que certains produits de cette décomposition entrent en réactions chimiques avec des substances liquides et solides de l'organisme; mais au fond, comme nous le supposons, elle suit la voie d'une décomposition protéolytique. Or, cette décomposition protéolytique de la tuberculine a attiré notre attention particulière par cela même qu'il est possible d'envisager l'allergie comme due principalement à l'action des albuminoïdes.

Nous avons soumis la vieille préparation de Koch (Meister et Luzins) à l'action successive de pepsine et de trypsine (Merck). Les caractères aller

gènes de tuberculine ainsi élaborée étaient vérifiés de temps à autre sur des sujets réagissant positivement à l'inoculation tuberculinique cutanée. Nous tentions donc de réaliser en dehors de l'organisme une transformation de la tuberculine qui a lieu d'ordinaire dans l'organisme.

Voici deux faits très intéressants. 1. la tuberculine élaborée par pepsine et trypsine provoque une cuti-réaction allergique d'autant plus vite, que l'action fermentative était longue,—la période allergique latente est donc raccourcie. 2. La tuberculine élaborée par pepsine pendant 48 heures, et soumise ensuite à l'action de trypsine provoque une période latente plus courte que la tuberculine élaborée par pepsine seulement; la tuberculine élaborée par pepsine et soumise à l'action de trypsine pendant 48 heures ne donne plus de réaction chez les malades tuberculeux.

Comment interpréter ces faits?

Après la décomposition préalable in vitro de la tuberculine en substances plus simples, la décomposition de tuberculine en substances allergènes se fait évidemment plus rapide. Ensuite la décomposition de la tuberculine soumise à l'action durable de pepsine et de trypsine va jusqu'à la formation des substances plus simples que les substances protéidiques; ces substances ne sont plus allergènes. Une tuberculine donnant jusqu' alors la réaction de Biuret ne la donne plus. Encore un fait à noter. Nous nous sommes posé la question: une tuberculine fermentée suivant Komis (décomposition des hydrates de carbone, mais non pas des albuminoïdes) perd- elle ou non son action allergène?

Alors nous avons inoculé la tuberculine élaborée suivant Komis à 9 malades tuberculeux,—il n'y eut pas une seule fois de cuti-réaction positive, tandis que la vieille préparation de Koch l'a montrée. On pouvait supposer que la toxicité des substances allergènes était due aux polysaccharides de la tuberculine, ou que les polysaccharides tuberculiniques d'Anderson combinés à des albuminoïdes modifiés pouvaient former des substances allergènes, dans ce cas une précipitation des polysaccharides arrêterait l'action allergène des protéides tuberculiniques.

Quoi qu'il en soit nos études nous autorisent à conclure que l'allergie tuberculinique n'est pas due à l'action directe de la tuberculine, mais qu'elle est due aux produits transitoires de la décomposition biochimique de la tuberculine. Ces produits sont au fond des substances protéidiques, mais il est probable que dans leur action allergène prennent part aussi les polysaccharides tuberculiniques.

La durée de l'allergie tuberculinique dépend de telle ou autre réaction mésenchymateuse, de l'immunité de l'organisme, de l'état du système végétatif etc., mais en premier lieu du temps pendant lequel les substances allergènes ne se décomposent pas jusqu'à la formation des éléments atoxiques.

Mais comment expliquer que les sujets sains, porteurs de bacilles de Koch, que les sujets jadis tuberculeux ainsi que les tuberculeux à formes actives ne réagissent pas très souvent à la tuberculine?

Il est évident que l'allergie ne peut apparaître que si l'allergène reste plus ou moins longtemps dans l'organisme sans subir de transformation biochimique. En outre, l'intensité de la réaction tuberculinique dépend de la toxémie: plus cette dernière est marquée, plus la réaction est faible; et plus la marche de la tuberculose est favorable, plus la réaction est marquée, et inversement.

Or, si la décomposition de la tuberculine ne va pas jusqu'à la formation des substances allergènes, l'allergie n'apparaît pas; il s'agit donc d'une anergie négative. Si la transformation des substances allergènes en substances atoxiques se produit tellement vite que les substances allergènes n'ont-

pas le temps de provoquer l'allergie, l'allergie n'apparaît pas non plus,—mais cette fois il s'agit d'une anergie positive, d'une très haute immunité. Ainsi, l'allergie varie entre deux pôles opposés: anergie positive—anergie négative. A ce point de vue l'immunité et l'allergie sont liées étroitement: l'allergie n'est qu'une fonction de l'immunité qui présente à son tour une résultante des rapports immunobiologiques entre l'organisme et le corps microbien.

Nous n'avons abordé que la question sur les réactions allergiques dans la tuberculose,—nous pensons, toutefois, que les données ci-dessus peuvent se rapporter aussi à des réactions allergiques d'une autre origine.

Прояви алергії при туберкульозі

Ю. Вейсфейлер (Москва)

Шкірна реакція туберкульозного організму на туберкулін виражає алергічну перестройку не тільки шкіри, але і всіх інших органів і тканин.

Zinsser уже в 1921 р. показав, що ізольована матка туберкульозної свинки реагує на туберкулін скороченням.

У дослідах, поставлених мною разом з Крічевським, Земцовою і Галановою, визначались особливості туберкульозної алергії ізольованої матки. Антигеном служив не туберкулін, який має ряд сторонніх речовин (пептон, бульйон, гліцерин), а ендотоксин туберкульозних паличок, який є водною витяжкою при 60°C.

В цих дослідах удалося встановити, що матка здорової морської свинки теж реагує на ендотоксин, правда, слабше проти матки туберкульозної морської свинки. Крічевський і співробітники показали, що таке саме явище буває при застосуванні ендотоксинів інших мікробів. Цей факт указує на те, що туберкульозна алергія є тільки підвищенням природної чутливості матки здорової тварини.

У протилежність авторам, які спостерігали десенсибілізацію матки після однократної реакції (Zinsser, Jadassohn, Kallos), ми одержали 12—18 і більше реакцій на тому самому органі.

Матки тих морських свинок, яким щодня вводжувано щораз більші дози туберкуліну, реагували на ендотоксин слабше, що указує на зниження алергії. Матки морських свинок, заражених штамом BCG, отже імунізованих, в деяких випадках реагували слабше на ендотоксин вірулентного штаму, ніж матки здорових свинок.

Ці досліди показують, що вивчення реакції ізольованої матки дає змогу з'ясувати проблеми туберкульозної алергії і її відношення до імунітету. З того, що при однократній реакції десенсибілізації не настає, видно, що алергічна реакція не є реакцією між антигеном і антитілом.

Другий прояв туберкульозної алергії той, що туберкульозна тварина при підшкірному введенні певної кількості туберкуліну гине через 12—72 години. Це явище звичайно називають туберкуліновим шоком, хоч смерть настає не раптом, як при анафілактичному шоку. Я пропоную в цьому випадку говорити про туберкулінову смерть. Відомо, для того, щоб введення туберкуліну спричинило смерть ураженої тварини, необхідно, щоб процес був досить поширений.

Отже для настання смерті самої сенсибілізації організму не досить. Ми вводили ту саму дозу туберкуліну великій кількості туберкульозних морських свинок, у яких туберкульозне ураження органів було неоднаково виражене, щоб установити, чи є „шокорган", ураження якого при дальшому введенні туберкуліну найчастіше веде до смерті. Як відомо, у морських свинок майже виключно уражаються легені, печінка, селезінка і лімфатичні залози.

Ці досліди показали, що туберкулінова смерть зв'язана не з ураженням певного органа, а з кількістю туберкульозної тканини у хворому організмі.

Отже біологічною пробою ми можемо визначити поширеність процесу.

Ми поставили також досліди, щоб з'ясувати питання, чи можна введенням сублетальної дози туберкуліну десенсибілізувати організм. Досліди показали, що дальше введення смертельної дози спричиняє смерть; отже введення сублетальної дози не дає десенсибілізації.

Ми спробували з'ясувати, чи має значення доза вводжуваного туберкуліну і чи можна збільшенням її спричинити смерть тварин, які не гинули б від уведення мінімальної смертельної дози.

Виявилося, що введення 3—4 смертельних доз убиває тільки тварин, які загинули б і від мінімальної смертельної дози. Отже туберкулін сам по собі не токсичний.

З цього впливає, що туберкулінова смерть є наслідком аутоінтоксикації продуктами, які походять з туберкульозних фокусів. Туберкулін при цьому діє, збільшуючи розпад і сприяючи насиченню організму цими продуктами в результаті збільшення проникності судин.

Ця гіпотеза підкріплюється не тільки нашими експериментальними даними, але і тим відомим фактом, що туберкульозна тканина токсична для здорових тварин.

У світлі цих фактів ми будемо пояснювати явища інтоксикації у хворих не утворенням туберкуліну в організмі, як це пропонують деякі автори, а резорбцією токсичних продуктів обміну.

Третє питання, вивчене нами, це питання про гетероалергію при туберкульозі.

Поняття гетероалергії вживається нами, щоб показати, що туберкульозний організм реагує на інфекцію мікроорганізмами інакше, ніж здоровий.

Досліди були поставлені з золотистим стафілококом і пневмококом. Внутрішньошкірне введення стафілокока спричиняє у здорової морської свинки типовий абсцес, тоді як та сама інъекція в туберкульозної свинки веде до некрозу та екссудативних явищ.

У другій серії дослідів ми дослідили разом з Морозовою і Струковим перебіг захворювання, спричиненого вірулентним пневмококом у туберкульозних кроликів. Кролики, заражені інтратрахеально вірулентним штамом палички Коха після того, як туберкульозний процес достатньо поширився, одержали внутрішньовенно смертельну дозу пневмокока першого типу. Одночасно були заражені контрольні здорові кролики. Виявилося, що, не зважаючи на тяжкий туберкульоз, кількість тварин, що загинули від пневмококової інфекції, була однакова як у досліді, так і в контролі.

Гістологічна картина в піддослідних і контрольних тварин дуже різнилася, особливо в легенях. У туберкульозних тварин спостерігався набряк, сповільнена клітинна реакція, схильність до некрозів.

Отже ми бачимо, що клітинна реакція туберкульозного організму різниться від реакції здорової тварини. Це явище заслужує особливої уваги, бо заражені туберкульозом часто заражаються іншими інфекціями, особливо пневмококом. Пневмонія перебігає в них в умовах зовсім відмінних від умов у здорових. Наприклад, відомо, що лобарна пневмонія в туберкульозних буває рідше, ніж у нетуберкульозних. Є експериментальні дані, що тварини, заражені вірулентними або мало вірулентними бацилами, переносить дальшу інфекцію сибіркою, бацилою Банга, стрептококом краще, ніж нетуберкульозні. Це явище Кальмет назвав параімунітетом; він приписує його антагонізмові між паличкою Коха та іншими мікробами. Воно далеко краще пояснюється поняттям гетероалергія.

Проявления аллергии при туберкулезе

Ю. Вейсфейлер (Москва)

В опытах, поставленных мной совместно с Кричевским, Земцовой и Галановой, исследовались особенности туберкулезной аллергии изолированной матки. В качестве антигена употреблялся эндотоксин туберкулезных палочек (водная вытяжка при 60°С). Оказалось, что матка здоровой морской свинки реагирует на эндотоксин слабее, чем матка туберкулезной свинки. Кричевский и сотрудники показали, что такое же явление имеет место при применении эндотоксинов других микробов. Этот факт указывает на то, что туберкулезная аллергия является только повышенной естественной чувствительностью матки здорового животного.

Матки морских свинок, получавших ежедневно возрастающие дозы туберкулина, реагировали на эндотоксин слабее, что указывает на понижение аллергии.

Матки морских свинок, зараженных штаммом BCG, и таким образом иммунизированных, в некоторых случаях реагировали слабее на ендотоксин вирулентного штамма, чем матки здоровых свинок.

На эндотоксин штамма BCG те же матки реагировали аллергически.

Из того, что при однократной реакции десенсибилизации не наступает, вытекает, что аллергическая реакция не является реакцией между антигеном и антителом.

Второй признак аллергии туберкулезного организма выражается в том, что туберкулезное животное при подкожном введении определенного количества туберкулина погибает через 12—72 часа (туберкулинная смерть).

Мы вводили одну и ту же дозу туберкулина большому количеству туберкулезных морских свинок, у которых туберкулезное поражение органов было не одинаково выраженным для того, чтобы установить, существует ли „шокорган", поражение которого при последующем введении туберкулина чаще всего ведет к смерти.

Эти опыты показали, что туберкулинная смерть связана не с поражением определенного органа, а с количеством туберкулезной ткани в больном организме.

Таким образом, путем биологической пробы мы можем определить степень распространения процесса.

Мы поставили также опыты для выяснения вопроса, можно ли введением сублетальной дозы туберкулина получить десенсибилизацию организма. Мы пытались выяснить, имеет ли значение доза туберкулина и можно ли увеличением ее вызвать смерть животных, которые не погибли бы от введения минимальной смертельной дозы? Оказалось, что введение 3—4 смертельных доз убивает только животных, которые погибли бы и от минимальной смертельной дозы. Таким образом, туберкулин сам по себе не токсичен.

Из этого следует, что туберкулинная смерть является следствием аутоинтоксикации продуктами туберкулезных очагов. Туберкулин при этом действует, увеличивая распад.

Третий вопрос, изученный нами — это вопрос о гетероаллергии при туберкулезе. Опыты были поставлены с золотистым стафилококком и с пневмококком. Внутрикожное введение стафилококка вызывает у здоровой морской свинки типичный абсцесс, тогда как та же инъекция у туберкулезной морской свинки дает некроз и экссудативные явления.

Во второй серии опытов мы исследовали (совместно с Морозовой и Струковым) течение заболевания, вызванного вирулентным пневмококком у туберкулезных кроликов. Кролики, зараженные интратрахеально

вирулентным штаммом палочки Коха после того, как туберкулезный процесс достаточно распространился, получили внутривенно смертельную дозу пневмококка первого типа. Одновременно были заражены контрольные здоровые кролики. Число животных, погибших от пневмококковой инфекции, было одинаково как в опыте, так и в контроле. Гистологическая картина у опытных и контрольных животных была очень различна, особенно в легких. У туберкулезных животных наблюдался отек, замедленная клеточная реакция, склонность к некрозам.

Таким образом, мы видим, что клеточная реакция туберкулезного организма на гетерогенные микроорганизмы отличается от реакции здорового животного.

Les manifestations de l'allergie dans la tuberculose

J. Weissfeiler (Moscou)

La réaction cutanée de l'organisme tuberculeux aux produits du bacille de Koch est l'indice du changement de réactivité allergique, non seulement de la peau, mais de tous les autres organes et tissus.

Zinsser a démontré, en 1921, sur l'utérus isolé de cobayes tuberculeux que l'addition de tuberculine provoque une contraction vive. Dans des travaux plus récents, avec Kritschewsky et Galanova, j'ai étudié les particularités de cette allergie tuberculinique de l'utérus. Comme antigène, nous avons utilisé non pas la tuberculine brute qui contient de nombreuses substances secondaires (peptone, bouillon, glycérine), mais l'endotoxine du bacille tuberculeux que l'on obtient par extraction acqueuse à 60° C.

Dans ces recherches il a été établi que non seulement l'utérus de cobayes tuberculeux, mais aussi celui de cobayes sains, réagit, plus ou moins fortement, par contraction, à l'endotoxine. Ce fait s'accorde bien avec les observations analogues de Kritschewsky et ses collaborateurs, concernant la sensibilité de l'utérus envers les endotoxines d'autres microbes. Nos données prouvent que l'allergie dans la tuberculose n'est qu'une augmentation de la sensibilité préexistante chez l'animal sain.

A l'opposé des autres auteurs (Zinsser, Jadassohn, Kallos) qui ont observé la désensibilisation de l'utérus de cobayes après une seule réaction, nous avons pu constater qu'un même organe peut donner 12 réactions et plus.

Nous avons fait des expériences ayant pour but d'habituer le cobaye tuberculeux à la tuberculine par injections répétées de doses croisantess. L'utérus de ces animaux manifesta une réaction moins forte à l'endotoxine.

L'utérus de cobayes infectés par la souche B. C. G. avait une réaction moins intense ou ne réagissait par du tout à l'endotoxine d'une souche virulente. Nous estimons que c'est là l'expression de l'immunité acquise. Envers l'endotoxine de B. C. G. l'utérus gardait cependant sa sensibilité.

Ces données prouvent que les recherches sur l'utérus isolé peuvent résoudre de nombreux problèmes importants de l'allergie dans la tuberculose. Cet organe donne des réactions très sensibles et très exactes à l'antigène. Cependant, il ne s'agit pas ici d'une réaction antigène — anticorps vu qu'on n'obtient pas une désensibilisation de l'utérus après sa réaction.

Nous observons une autre manifestation de l'allergie si nous faisons une injection sous-cutanée d'une quantité suffisante de tuberculine à l'animal tuberculeux: celui-ci meurt dans un laps de temps variant entre 12 et 72 heures. On appelle cette réaction „choc tuberculinique" bien que la mort ne survienne pas instantanément, comme c'est le cas dans le choc anaphylactique. Je propose qu'on désigne ce cas plutôt de mort tuberculinique.

C'est un fait connu qu'on ne peut pas provoquer la mort par tuberculine chez tous les animaux tuberculeux. Pour que la tuberculine tue, il faut que les animaux aient une tuberculose assez avancée. La sensibilisation à la tuberculine, à elle seule, ne suffit donc pas.

J'ai voulu étudier s'il y a dans la tuberculose un „Schockorgan", dont le degré d'infection plus ou moins avancé jouerait un rôle essentiel dans la réaction faible ou forte, voire mortelle, à la tuberculine. Pour résoudre cette question, j'ai injecté la même dose de tuberculine à un grand nombre de cobayes tuberculeux chez lesquels les organes internes étaient infectés à des degrés différents.

Habituellement, chez les cobayes, l'affection atteint presque exclusivement les poumons, le foie, la rate et les glandes lymphatiques. J'ai pu établir par mes expériences que ce n'est pas l'affection d'un certain organe qui conduit à la mort tuberculinique. Au contraire, indépendamment du siège de l'affection, c'est la quantité de tissu tuberculeux qui joue le rôle décisif dans l'issue de l'intoxication tuberculinique. Nous avons ainsi la possibilité d'établir par une épreuve biologique le degré d'affection tuberculeuse des animaux d'expérience.

Plusieurs expériences ont été faites en outre pour établir si des doses subléthales de tuberculine peuvent provoquer une désensibilisation du cobaye tuberculeux de façon à ce qu'il puisse supporter ensuite l'injection d'une dose mortelle. Nous avons constaté que, de cette façon, on ne peut pas obtenir la désensibilisation.

Dans d'autres expériences j'ai voulu établir si on pouvait tuer, par augmentation de la quantité de tuberculine injectée, les animaux qui résisteraient à l'injection d'une dose léthale. On avait injecté à un grand lot d'animaux tuberculeux trois et quatre doses léthales de tuberculine à chacun. L'autopsie a montré que seuls les animaux qui ont une tuberculose assez avancée pour qu'une seule dose mortelle puisse les tuer, meurent des doses augmentées.

Les autres animaux résistent. Ainsi, nous pouvons en conclure que ce n'est pas la tuberculine à elle seule qui agit en tant que substance toxique et provoque la mort.

Les observations mentionnées nous conduisent à la conclusion que la mort tuberculinique est causée par l'intoxication de l'animal tuberculeux par les produits toxiques provenant des foyers tuberculeux eux-mêmes. L'action de la tuberculine s'explique par le fait qu'elle accélère les processus de décomposition, qu'elle augmente la perméabilité des vaisseaux et rend ainsi possible l'intoxication aiguë de l'organisme par les produits provenant des tissus tuberculeux eux-mêmes.

Cette hypothèse est soutenue non seulement par les données expérimentales citées, mais aussi par le fait établi depuis longtemps que le tissu tuberculeux est extrêmement toxique pour les animaux sains et peut même provoquer leur mort. En se basant sur ces faits, nous expliquerons les manifestations d'intoxication observées dans la clinique de la tuberculose, non pas par la formation de tuberculine dans le corps comme le veulent supposer plusieurs auteurs, mais par la résorption des produits de dégradation toxiques provenant des foyers.

Une autre manifestation de l'allergie dans la tuberculose est celle de l'hétéroallergie. J'ai introduit la conception de l'hétéro-allergie en 1933 pour indiquer que l'organisme tuberculeux réagit à l'infection des microbes hétérogènes autrement que l'organisme sain.

Des expériences ont été faites avec le staphylocoque doré, et d'autre part avec le pneumocoque. Tandis que l'injection intradermique de staphylocoque provoque chez le cobaye un abcès typique, cette même injection donne lieu

chez l'animal tuberculeux à une réaction très différente caractérisée par des manifestations exsudatives et par une nécrose.

Dans une seconde série d'expériences, nous avons étudié avec Morosova et Strukov, l'influence de l'infection virulente pneumococcique sur le lapin tuberculeux. Des lapins infectés par une culture tuberculeuse virulente par voie intratrachéale et ayant déjà une tuberculose pulmonaire avancée ont été infectés — ainsi que les animaux de contrôle — par voie intraveineuse par une dose mortelle de pneumocoque du type 1. Nous avons pu établir que malgré la tuberculose, l'infection pneumococcique de ces animaux n'a pas une allure plus grave que chez les animaux sains.

L'examen histologique des organes de ces animaux a montré des différences frappantes, en particulier dans les poumons. Oedème, réaction cellulaire moins intense et tendance à la nécrose — caractérisaient l'animal tuberculeux.

Nous voyons ainsi que les réactions cellulaires de l'organisme tuberculeux aux microbes hétérogènes diffèrent de celles des animaux sains. Cette particularité mérite une attention spéciale puisque l'homme infecté par la tuberculose est soumis assez souvent à d'autres infections. L'affection pulmonaire la plus fréquente est provoquée par des pneumocoques, dans des conditions tout à fait différentes chez l'homme tuberculeux et chez l'homme sain.

Il est connu que les malades tuberculeux souffrent plus rarement de pneumonie lobaire que les non-tuberculeux. Il y a des observations expérimentales qui montrent que les animaux infectés par des bacilles tuberculeux virulents ou peu virulents résistent mieux à une infection ultérieure par le b. du charbon, par le streptocoque ou par le bacille de Bang que les animaux non tuberculeux. Calmette a appelé cette particularité para-immunité et l'a expliquée par l'antagonisme dans l'organisme même du bacille tuberculeux envers les autres microbes allergiques. Nous pouvons mieux expliquer cette manifestation par la conception de l'hétéro-allergie.

Le problème du mécanisme intime du choc anaphylactique peut être expliqué par des facteurs ou humoraux ou cellulaires. Friedberger a, dans sa théorie de l'anaphylatoxine, souligné l'importance du facteur humoral. Dans un travail commun avec Friedberger, concernant l'état actuel de ce problème, nous sommes arrivés aux conclusions suivantes:

Au cours du choc anaphylactique, il se produit, sans aucun doute, une réaction antigène — anticorps dans les humeurs de l'organisme. D'autre part, il est probable qu'il se forme une substance toxique qui provient non pas de l'antigène injecté, comme l'a supposé autrefois Friedberger, mais du sérum de l'animal anaphylactique lui-même. Les réactions humorales ne sont sans doute pas exclusivement responsables du choc anaphylactique; elles représentent seulement un facteur partiel. La théorie d'anaphylatoxine a aussi aujourd'hui sous cette forme son droit d'existence et Wells, Bordet, Doerr sont arrivés également à ce point de vue.

En ce qui concerne les facteurs cellulaires dans le choc anaphylactique, c'est la théorie des récepteurs cessiles qui est généralement admise. Cette théorie suppose également une réaction antigène — anticorps liée cependant à des cellules. Les expériences sur des organes isolés soutiennent cette théorie. Le fait que les organes sensibilisés ne réagissent plus à l'antigène après avoir réagi une première fois a soutenu cette hypothèse.

Des expériences que j'ai faites sur les oreilles de lapin isolées m'ont permis d'établir quelques nouveaux faits qui peuvent apporter un changement à nos conceptions sur l'anaphylaxie. Si l'on fait passer de l'antigène dans les vaisseaux de l'oreille isolée du lapin sensibilisé, on obtient une contraction manifeste. Cependant, après cette première contraction, on n'obtient pas toujours une désensibilisation envers le même antigène. Dans la moitié, à peu près, des cas étudiés, les vaisseaux de l'oreille des lapins sensibilisés, ont

donné jusqu'à six contractions à l'antigène. Une désensibilisation ne s'est donc pas effectuée.

Si on désensibilise le lapin par injection lente d'antigène et que l'on sépare son oreille 48 heures plus tard, on observe que, dans certains cas, il ne s'est pas produit une désensibilisation des vaisseaux. Les faits mentionnés ne s'observent pas sur tous les animaux d'expérience. Pourtant ils ne peuvent pas être expliqués par la théorie des récepteurs cessiles.

Par conséquent, je suis arrivé à la conclusion que la sensibilisation des cellules ou des terminaisons nerveuses ne peut pas être expliquée uniquement par la réaction antigène — anticorps. Dans mes travaux, les expériences sur l'oreille isolée du lapin se sont montrées très utiles pour les recherches sur l'anaphylaxie. On peut en effet examiner les réactions sur l'oreille isolée de l'animal vivant. Sur l'autre oreille, on pourra examiner la réaction des vaisseaux après avoir fait des expériences de désensibilisation sur l'animal. De cette façon, on pourra comparer les réactions obtenues avant et après la désensibilisation.

Ces recherches ont montré que les réactions anaphylactiques se passent d'une façon très variable chez les lapins et paraissent dépendre de leur variabilité individuelle.

Про вегетативну природу алергії при туберкульозі

Д-р медицини Л. М. Модель (Москва)

Не зважаючи на величезну кількість робіт, присвячених туберкулінові і туберкуліновій реакції, патофізіологічний синдром цієї реакції з'ясований недостатньо, зокрема мало вивчався вплив туберкулінової реакції на обмін речовин, на стан вегетативної нервової системи. Деякі дані по цьому питанню можна найти в роботах Гута, Фріша, Сомогьї, Петерсона і Левінсона та інших.

Виявлення суті патофізіологічного синдрому, який лежить в основі реакції туберкульозного організму на туберкулін, має велике теоретичне і практичне значення. Поперше, воно дозволяє поглибити і збагатити нашу методику розпізнання алергічного стану при туберкульозі; подруге, воно підводить наукову базу під терапію туберкульозу. Шкірні туберкулінові проби є дуже недосконалим способом розпізнання алергії туберкульозних хворих. Досить часто вони дають негативний результат при безперечній наявності туберкульозної інфекції в організмі. В деяких випадках це співпадає з малим розвитком алергії інфікованого організму. Так, шкірна проба на туберкулін часто буває негативною в дітей раннього віку, у молодих морських свинок і т. д. при безперечній наявності вірулентного матеріалу в їхньому організмі. Майже як правило, дають негативну шкірну реакцію на туберкулін голуби, пацюки та інші резистентні до туберкульозу тварини, навіть при наявності певної кількості туберкульозної тканини в органах. Туберкульозна тканина в організмі сама по собі не обумовлює алергічної реакції на туберкулін. З друго боку, ми спостерігаємо негативну шкірну реакцію в тяжких туберкульозних хворих, особливо в термінальній фазі. Проте в таких випадках було б неправильним припускати в цих хворих анергію, тобто нездатність реагувати на туберкулін.

Вивчаючи реакцію тяжких туберкульозних хворих на підшкірне введення туберкуліну (десяте розведення АТК), ми спостерігали в них дуже тяжкі клінічні симптоми (підвищення температури, фокальні явища, погіршення загального стану).

Отже при відсутності чутливості шкіри на туберкулін ми спостерігаєм у тяжких туберкульозних хворих різко виражену загальну і фокальну підвищену чутливість до мінімальних доз туберкуліну. Тяжкі хворі дуже алергічні до туберкуліну, і їхня реакція на туберкулін має виражений токсичний характер. У випадках туберкольозу невеликої тривалості, коли діяння отрут туберкульозних бацил і продуктів розпаду фокальної тканини на нервову систему порівняно мало виражене, реакція на туберкулін дуже незначна. В дальшому, в міру підсилення інтоксикації нервової системи, тяжкість та інтенсивність алергічних реакцій підсилюється.

Щоб з'ясувати характер діяння туберкуліну на вегетативну нервову систему, ми застосували таку методику[1]). Ми вивчали вплив різних доз тубер-

[1]) Робота виконана в туберкульозній клініці ВІЕМ-у на базі Московського обласного туберкульозного інституту (директор—проф. В. С. Хольцман) при участі біохеміків Є. Ф. Сідельнікової, М. Г. Кузін, Ц. Е. Белінкої, Р. І. Родіної і ряду клініцистів. Докладні роботи будуть опубліковані.

куліну на обмін речовин (аналізи сечі, крові, газообмін) і на вегетативні функції туберкульозних хворих. При цьому ми дійшли таких висновків: діяння туберкуліну на обмін речовин туберкульозного хворого неоднаково виражене в різних фазах захворювання. При таких формах, коли інтоксикація мало виражена, середні дози (четверте розведення) туберкуліну не впливають токсично на організм і можуть навіть стимулювати обмін речовин і тонус вегетативної нервової системи; наприклад, підсилюється функція нирок, підвищується виділення сечею кислот, азоту, фосфатів, сірки, зростає креатиніновий, вуглеводний обмін; у крові підвищується рівень кальцію, зменшується рівень калію. Отже, при цьому типі алергічної реакції діяння туберкуліну на обмін нагадує діяння адреналіну, який дуже активно підсилює обмінні функції, підвищуючи в той же час тонус симпатичної нервової системи. Справді, застосовуючи в таких хворих адреналін, ми констатували в них нормальне підсилення обміну з усіма вищеописаними симптомами і поряд з цим чітке підвищення збудливості симпатичної системи.

Зовсім інший характер має реакція на туберкулін у тяжких хворих. У них при підшкірному введенні малих (сьоме розведення) і мінімальних (десяте розведення) доз туберкуліну ми констатуємо чітку картину зниження інтенсивності обмінних функцій, падіння оксидаційних процесів, зниження виділення кислот, продуктів білкового метаморфозу (N, S, P), ослаблення вуглеводного, креатинінового обміну і т. д. поряд із зниженням тонусу симпатичної системи. Треба при цьому підкреслити, що як клінічне обслідування тяжких хворих, так і результати проби на адреналін указують на велике зниження в них функції симпатичної системи. Зокрема укажемо, що підвищення рівня цукру в крові і кров'яного тиску після впорскування 1 *мг* адреналіну в цих хворих виражене мало, а особливо в тяжких хворих, у яких спостерігається навіть початкове зниження кров'яного тиску, характерне для різкої астенії симпатичної нервової системи. Підвищеного виділення кислот під впливом адреналіну в таких випадках не спостерігається, а навпаки, стається навіть залужнення сечі. Аналогічні знеправлення виявлені нами при вивченні ряду біохемічних показників (дослідження сечі, крові, газообміну; докладно в окремих повідомленнях).

Реакція тяжких туберкульозних хворих на адреналін має явно знеправлений характер і свідчить про виснаження симпатичної функції. В той же час реакції цих хворих на симпатикотропні подразники (пілокарпін, інсулін) не ослаблені, а іноді ми спостерігали навіть тяжкі реакції (інсуліновий шок, стан інтоксикації і підсилення фокальних симптомів на пілокарпін тощо).

Отже токсичні реакції на туберкулін ідуть рука об руку з виснаженням симпатичної функції.

Ми бачимо, що тип алергічних реакцій на туберкулін різко міняється в різні фази туберкульозного процесу і не при однаковій тяжкості його. При слабому розвитку інтоксикації, при незначному діянні отрут на нервову систему реакція на туберкулін не має токсичного характеру. І названа речовина може навіть стимулювати обмін та функцію вегетативної нервової системи, наприклад, підвищити реактивність хворого на адреналін. При тяжких формах туберкульозу реакція на туберкулін має, навпаки, різко токсичний характер. Туберкулін пригнічує оксидаційні процеси, живлення клітин, функцію вегетативної нервової системи, особливо симпатичної. У зв'язку з більш-менш тривалим і глибоким діянням на нервову систему отрут, які утворюються в туберкульозних фокусах, вплив туберкуліну міняється, а саме—він втрачає стимулюючий характер і набуває різко токсичного. Токсичне діяння туберкуліну на нервову систему зв'язане

із станом вегетативної системи; воно різко підсилюється при її виснаженні, особливо при астенії симпатичної системи. Звідси випливає велике значення зміцнення вегетативної нервової системи, як способу запобігти або зм'якшити токсичне діяння туберкуліну на алергізований організм, тобто як методу десенсибілізації.

Якщо алергія при туберкульозі виникає на грунті хронічного отруєння і виснаження вегетативної нервової системи, то зміцнення і підсилення функцій цієї системи указує шлях для переборення тяжких токсичних форм алергічних реакцій. Укажемо зокрема, що ми спостерігали, як під впливом адреналіну в тяжких туберкульозних хворих тимчасово температура поверталася до норми, кращало самопочуття і т. д. Зворотний вплив на цих хворих справляють речовини з вираженим парасимпатикотропним діянням. Підвищення тонусу симпатичної нервової системи лежить в основі ряду лікувальних заходів, з успіхом застосовуваних при туберкульозі (фізіотерапевтичні заходи, кліматичні фактори, фізичні вправи і т. д.).

Тепер ми вивчаємо вплив колапсотерапії, як фактора, що діє на функцію вегетативної нервової системи і через неї на тканинну трофіку туберкульозних хворих, тобто фактора, який тим самим підвищує резистентність цих хворих до туберкульозу.

О вегетативной природе аллергии при туберкулезе

Д-р медицины Л. М. Модель (Москва)

Патофизиологический синдром туберкулиновой реакции выяснен недостаточно, в частности мало изучено влияние ее на обмен веществ и на вегетативную нервную систему. А выявление сущности этого синдрома имеет большое теоретическое и практическое значение: оно углубит и обогатит нашу методику распознавания аллергического состояния при туберкулезе и подведет научную основу под терапию туберкулеза. Кожные туберкулиновые пробы являются весьма несовершенным способом распознавания аллергии туберкулезных больных.

Чтобы выяснить характер действия туберкулина на вегетативную нервную систему, мы изучали влияние различных доз туберкулина на обмен веществ (анализы мочи, крови, газообмен) и на вегетативные функции туберкулезных больных.

Мы получили следующие результаты. Действие туберкулина на обмен веществ туберкулезного больного неодинаково выражено в разных фазах заболевания. При таких формах, когда интоксикация слабо выражена, средние дозы туберкулина (четвертое разведение) не влияют токсически на организм и могут даже стимулировать обмен веществ и тонус вегетативной нервной системы, а именно — усилить функцию почек, повысить выделения мочей кислот, азота, фосфатов, серы, поднять креатининовый, углеводный обмены, повысить уровень кальция, уменьшить уровень калия. Таким образом, при этом типе аллергической реакции действие туберкулина на обмен напоминает действие адреналина. В самом деле, такие больные на введение адреналина дали нормальное усиление обмена и отчетливое повышение возбудимости симпатической системы.

Совершенно другой характер имеет реакция у тяжелых туберкулезных больных на подкожное введение малых (седьмое разведение) и минимальных (десятое разведение) доз туберкулина. У них происходит понижение интенсивности обменных функций, падение окислительных процессов, пониженное выделение кислот, продуктов белкового метаморфоза (N, S і P), ослабление углеводного, креатининового обмена и т. д. наряду с по-

нижением тонуса симпатической системы. Уровень сахара крови и кровяное давление повышаются слабо; у особенно же тяжелых больных наблюдается даже начальное понижение кровяного давления; повышенного выделения кислот не наблюдается; наоборот, происходит даже защелачивание мочи; нарушения происходят в моче, крови, газообмене.

На парасимпатикотропные раздражители (пилокарпин, инсулин) реакция тяжелых туберкулезных больных не ослаблена, а иногда даже усилена (инсулиновый шок, состояние интоксикации и усиление очаговых симптомов на пилокарпин и т. д.).

Таким образом, токсические реакции на туберкулин идут с истощением симпатической функции, и тип их в различные фазы туберкулеза и при различной тяжести процесса резко меняется. При слабой интоксикации, при незначительном действии ядов на нервную систему реакция на туберкулин не имеет токсического характера, а туберкулин может даже стимулировать обмен и функцию вегетативной нервной системы, например, может повышать реактивность больного на адреналин. При тяжелых формах туберкулеза туберкулин оказывает резкое токсическое действие: он подавляет окислительные процессы, питание клеток, функцию вегетативной нервной системы, в особенности симпатической, что стоит в связи с более или менее длительным и глубоким действием ядов, возникающих в туберкулезных очагах, на нервную систему. Отсюда вытекает большое значение укрепления функции вегетативной нервной системы, как средства предотвратить или смягчить токсическое действие туберкулина на аллергизированный организм, как средства десенсибилизации. Мы наблюдали, как под влиянием адреналина у тяжелых туберкулезных больных выравнивалась временно температура, улучшалось самочувствие и т. д. (обратное действие на больных оказывали вещества с выраженным парасимпатикотропным действием). Повышение тонуса симпатической нервной системы лежит в основе ряда лечебных мероприятий, с успехом применяемых при туберкулезе (физиотерапия, климатотерапия, физические упражнения и т. д.).

В настоящее время мы изучаем влияние коллапсотерапии как фактора, воздействующего на функцию вегетативной нервной системы и через ее посредство на тканевую трофику туберкулезных больных и тем самым повышающего их резистентность к туберкулезному процессу.

On the Vegetative Nature of Allergy in Tuberculosis

by L. Model, Dr. med. (Moscow)

The pathophysiological syndrome of the tuberculin reaction is insufficiently clear, and its effect on metabolism and the vegetative nervous system has been insufficiently studied. Ascertaining the nature of this syndrome is of great theoretical and practical significance. It will enrich and deepen the methodology of diagnosing the allergic condition during tuberculosis and lay a scientific foundation for tuberculosis therapy. Tuberculin skin tests are a very imperfect means of diagnosing the allergy of tubercular patients. In order to examine the nature of tuberculin action on the vegetative nervous system the author studied the effect of varied tuberculin doses on metabolism (urine analyses, blood analyses, gaseous interchange) and on the vegetative functions of tubercular patients.

The following results were obtained. The action of tuberculin on the metabolism of the tubercular patient is not alike in the various phases of

the disease. In those forms, in which intoxication is not pronounced, medium doses of tuberculin (fourth dilution) do not act toxically on the organism and might even stimulate metabolism and the tone of the vegetative nervous system; viz., strengthen the renal function, raise the excretion of acids, nitrogen compounds, phosphates, and sulfur through the urine, raise the creatin and carbohydrate metabolism, elevate the calcium level, decrease the potassium level. Thus, during such a type of allergic reaction, the effect of tuberculin on metabolism recalls the action of adrenalin. As a matter of fact, such patients gave a normal intensification of metabolism and a distinct elevation of the excitability of the sympathetic nervous system upon being treated with adrenalin.

The reaction to subcutaneous inoculation of small (seventh dilution) and minimum (tenth dilution) doses of tuberculin is of an altogether different character in severe cases of tuberculosis. In these cases, there occurs a drop in intensity of metabolic functions, a falling off of oxidation processes, a reduction in the excretion of acids and products of protein metamorphosis (N, Si, P), a weakening of carbohydrate and creatin metabolism, and so on, along with a lowering of the tone of the sympathetic system. The blood sugar-level and blood-pressure are slightly increased; in particularly severe cases, an initial fall in blood-pressure is sometimes observed; increased excretion of acids is not observed; on the contrary, alkalization occurs; disorders in the urine, blood, and gaseous interchange take place

The reaction of patients with severe tuberculosis to parasympatheticotropic irritants (pilocarpin, insulin) is not weakened; and sometimes it is even intensified (insulin shock, intoxicated condition and intensification of local symptoms etc.).

Thus, the toxic reactions to tuberculin vary with the exhaustion of the sympathetic function, and the type of reaction varies in the various phases of tuberculosis and with the severity of the process. During slight intoxication, when the action of the toxins on the nervous system is weak, the reaction to tuberculin is not of a toxic nature. In such cases, tuberculin may even stimulate metabolism and the function of the vegetative nervous system; it may, for example, raise the reactivity of the patient to adrenalin. In severe forms of tuberculosis, tuberculin has an acutely toxic effect. It depresses the oxidation processes, cell nutrition and the function of the vegetative nervous system especially that of the sympathetic—which is connected with the more or less prolonged action of toxins, originating in tubercular foci, on the nervous system. Whence, the great importance of strengthening the function of the vegetative nervous system, as a means of preventing or alleviating the toxic action of tuberculin on the allergized organism, as a means of desensitization. The author has observed that under the influence of adrenalin, the temperature of patients with severe tuberculosis became temporarily normal, the patients felt better and so on. (An opposite reaction resulted from substances having a pronounced parasympatheticotropic action). Raising the tone of the sympathetic nervous system is the foundation for a number of medicinal measures successfully employed in tuberculosis (physiotherapy, climatotherapy, physical exercises etc.).

At the present time, collapsotherapy is being studied as a factor in acting on the function of the vegetative nervous system and through its medium on the tissue nutrition in tubercular patients, thereby raising their resistance to the tubercular process.

До питання про механізм імунітету та алергії при туберкульозі

Проф. Ф. Л. Шпанір (Одеса)

Механізм імунітету і роль алергічних явищ при туберкульозі на протязі останніх шести років були предметом вивчення в імунобіологічному відділі Одеського туберкульозного інституту. В нашій роботі ми виходили з передумови, що не є логічно завершеними ні погляд, який приписує виникнення імунітету проти туберкульозу наявності в організмі туберкульозних бацил, ні теорії, які висувають на перше місце значення туберкульозної тканини.

Адже не діють ці фактори (наявність бацил Коха і туберкульозної тканини) самі по собі. Треба з'ясувати проміжні фактори, які здійснюють специфічно перестройку в туберкульозному організмі. Вирішна роль належить продуктам взаємодіяння між бацилами Коха і тканиною.

Ми експериментально показали, що заслужує уваги теорія, за якою набутий імунітет при туберкульозі можна було б розглядати, як наслідок сенсибілізації клітин тіла розчинними ендотоксичними продуктами, що утворюються в процесі руйнування бацил Коха в організмі.

У подібній трактовці ми не самотні. Наприклад, Цінсер указує, що „бактеріальна алергія є станом, при якому організм чутливий до бактеріального антигену. Ми думаємо, — говорить він, — що цей антиген в його найбільш дієвій формі утворюється в результаті біологічного перетравлювання бацил. Алергічний стан являє собою підвищену здатність деяких тканин реагувати на цей антиген".

На думку Рітча, „алергічний стан при туберкульозі являє собою підвищену здатність частини тканин реагувати не проти живих бацил, а проти бактеріального антигену, який звільняється в результаті перетравлювання бацил".

Висновки дуже схожі. При цьому цікаво відмітити, що Цінсер обстоює особливо важливу роль алергії в набутій резистентності до туберкульозу, а Рітч додержується протилежної думки.

Якщо наш погляд правильний, то завданням є одержати подібний антиген. Попередні спроби в цьому напрямі, критично розглянуті в нашій монографії „Механизм иммунитета при туберкулезе в связи с проблемой разрушения бацилл Коха," не дали покищо практично відчутних результатів.

Для одержання шуканого антигену — алергену — нам треба було з'ясувати механізм руйнування бацил Коха в організмі, щоб in vitro відтворити це явище.

Виходячи з того, що в організмі руйнування бацил Коха відбувається під впливом клітинних елементів, ми спинилися на припущенні про діяння нуклеінових сполук, які є неодмінним компонентом всякої ядерної клітки.

Уже в перших дослідах з водними розчинами нуклеінової кислоти, ми виявили, що вона справді має виразно літичне діяння на тубер-

кульозні бацили. В одному з дослідів (дводобовому), наприклад, 0,3 *мг* дріжджевої нуклеінової кислоти руйнували до 40 млн. бацил при 37°С. При дальших дослідженнях (понад тисячу дослідів) було виявлено, що літичний агент ферментної природи належить до групи нуклеолітичних ферментів. Згодом ми разом з нашими співробітниками установили, що нуклеінові сполуки, зокрема нуклеінові кислоти є лише колоїдним носителем нуклеолітичних ферментів, які здійснюють інтенсивне літичне руйнування бацил Коха.

Лізат туберкульозних бацил під впливом ферментоактивних препаратів нуклеінових кислот є антигеном в реакції відхилення комплементу з сироватками туберкульозних людей і тварин і дає в туберкульозному організмі чіткі позитивні шкірні реакції в тому самому проценті, що і туберкулін Коха і, нарешті, є специфічним алергеном.

Наш фактичний матеріал детально викладений в названій уже книзі.

Ми вважаємо, що наш антиген має саме ті властивості, яких немає в багатьох інших препаратів із зруйнованих бацил Коха. Ці властивості він має, очевидно, тому, що при виготовленні його ми користуємося дуже щадящими діяннями, щоб можливо менше денатурувати компоненти бацил Коха, — діяннями, мабуть, дуже близькими до діянь в живому організмі. На значення цього моменту ми хочемо звернути особливу увагу аудиторії.

Дійсно, що Роберт Кох найшов, що „бацилярний матеріал, змінений обробкою хемічними речовинами..., позбавлений імунізуючих властивостй". Белановський, який випробував діяння різних хемічних речовин, указує, що „створюється враження, що ті способи, які не ведуть до дуже глибокої дегенерації бацилярної протоплазми, дають відносно сприятливі результати".

Цехновіцер визнає, що „при всіх біологічних спостереженнях ідеалом є одержання максимальних результатів при найніжнішому методі обробки".

Число таких цитат можна було б дуже збільшити.

Не спиняючися тут на літературних підтвердженнях можливості специфічного алергізування нормального тваринного організму без туберкульозної інфекції, без розвитку специфічних тканинних змін, — укажу, що на значній групі тварин нам удалося введенням лізатів бацил Коха алергізувати здорових морських свинок і кроликів приблизно в 75% випадків. Алергічна реактивність зберігається 5—6 місяців.

Нам удалося показати, що такі тварини при інфікуванні їх смертельною дозою вірулентних бацил Коха значно переживають контрольних, не алергізованих попередньо, тварин (при одночасному та однаковому їх зараженні) і дають значно сприятливішу криву ваги та більш доброякісні поразки, виявлюванні на секції.

Тварини, оброблені лізат-антигеном, дають позитивні шкірні реакції з туберкуліном; їх сироватки майже завжди дають позитивні реакції відхилення комплементу, але на секції туберкульозних змін у них не виявляється.

Судячи по наших даних, механізм виникнення алергічних реакцій при туберкульозі можна собі уявити так. Бацили Коха, потрапивши в організм, хоча б почасти руйнуються клітинними ферментами. Ендотоксини бацил, звільнювані при цьому, резервуються клітинними елементами організму, при чому останні набувають нової якості — підвищеної чутливості до повторного введення специфічного подразника.

Явища при природному імунітеті до туберкульозної інфекції з цього погляду можна спробувати пояснити тим, що в результаті інтенсивного

діяння наявних дуже активних клітинних ферментів ендотоксини бацил Коха, що звільнюються при руйнуванні, швидко деградують до продуктів, які вже не специфічні, не сенсибілізують і не алергізують. І тут природний імунітет, наприклад, пацюка, миші, коня, кішки здійснюється не залежно від алергії.

При виникненні ж набутого імунітету у видів тварин, у яких природний імунітет незначний (а навіть у високочутливих тварин є певний, хоча б мінімальний ступінь природженого імунітету), — організм повинен пройти спершу через стадії інфекції, потім зруйнування вірусу і, нарешті, алергізування.

Стан сенсибілізації клітинних елементів, поперше, може бути фактором імунітету, бо він сприяє швидшому руйнуванню бацил реінфекції як внутрішньоклітинному (фагоцитоз), так і позаклітинному (бактеріоліз). Крім того, сенсибілізація стимулює інтенсивність реакцій мезенхіми, які ведуть до фіксації „замуровування" туберкульозного вірусу. Але, з другого боку, гіпертрофія алергічних реакцій (понадчутливість) може пригнічувати реакцію імунітету.

Ми не можемо поділяти погляд деяких авторів, що обстоюють роль алергії, як „шкідливого" фактора при туберкульозі і які гадають, що можна думати про ті або інші терапевтичні впливи тільки після знищення алергії.

Ми дійшли висновку, що дійсно варт спробувати знизити явища понадчутливості в туберкульозному організмі, але не до кінця, не до знищення алергії, а тільки зняти по можливості патологічно гіпертрофовані явища понадчутливості, які при туберкульозі не можна аналогізувати з явищами алергії.

Щодо трактування ролі підвищеної чутливості при туберкульозній реінфекції, то тут наші дані співпадають з вказівками проф. Шварца в його тількищо виданій книжці „Empfindlichkeit und Schwindsucht". Названий автор пише: „Сенсибілізація сприяє руйнуванню бацил при інфекції і гостре захворювання, як ми часто бачимо в експерименті при реінфекції, є наслідком імунітету. І тварина безпосередньо після реінфекції повинна перебороти небезпеку гострого захворювання, щоб перейти в спокійний період імунітету. Першою ознакою імунітету в наших дослідах була реакція понадчутливості".

Експериментальні дані, викладені в нашій монографії, дозволяють нам заперечувати спроби трактувати набутий імунітет при туберкульозі, як явище не залежне, не зв'язане з алергічним станом.

Імунітет до туберкульозу не може розвинутися без етапу чутливості, але треба прагнути одержати імунітет з мінімумом явищ понадчутливості, бо перебільшені реакції алергії можуть дати протилежний ефект.

Висновки, до яких ми дійшли, в значній мірі співпадають з поглядом акад. Стражеско, який він виклав у своєму виступі в дебатах, де вказав, що іноді стан алергії може бути корисним для організму фактором.

Ураховуючи строкатість думок про роль алергічних явищ, зокрема при туберкульозі, згадуєш про те, що на засіданні німецького туберкульозного товариства (Вільдбад, 1928) Neufeld, якому було доручено освітлити „взаємовідношення між алергією і туберкульозом з погляду експериментальних даних", заявив що „до того, чому нас навчили Кох і Берінг, Рьомер і Пірке про імунітет та алергію при туберкульозі, нічого істотного нового не додано". Там, де наші знання найменші, там найпишніше розквітають квіти гіпотез і спекуляцій". „Але ці строкаті квіти, що радують багатьох дослідників і п'янять їх своїм ароматом, це недовговічні квіти — вони швидко відцвітають, не лишаючи сліду і не приносячи плодів".

Наше глибоке переконання, що дальше вивчення питань інфекції, алергії, імунітету, питань експериментальної терапії туберкульозу повинні бути спрямовані на поглиблення наших знань про ферментний механізм реакції клітинних елементів мезенхіми. Явища імунітету алергії не можна розглядати віталістично, як акт самозахисту організму. У процесах без інтеграції збудника туберкульозу, як і в усіх інших реакціях організму на інвазію туберкульозного вірусу, немає елементу „доцільності"; ці процеси можуть бути однаково як корисними, так і шкідливими для організму.

Треба думати, що не ізольовані „захисні механізми" здійснюють реакцію на туберкульозний вірус, але єдність цих процесів у певній їх кореляції веде до створення резистентності, до туберкульозної інфекції.

Вивчення властивостей продуктів розпаду бацил Коха, одержаних під впливом нуклеолітичних ферментів, відкриває певні перспективи використання цього ферменту в інтересах профілактики туберкульозу.

Результати наших досліджень стверджують слова акад. Богомольця, що „єдність протилежностей біологічних і фізико-хемічних теорій імунітету установлюється з визнанням ферментної природи явищ несприятливості".

Ми вважаємо, що наші дані можуть мати певний інтерес для конференції по алергії і тому дозволили собі тут поділитися ними.

К вопросу о механизме иммунитета и аллергии при туберкулезе

Проф. Ф. Л. Шпанир (Одесса)

Автор стоит на точке зрения, что возникновение иммунитета к туберкулезу тесно связано с действием продуктов, образующихся в организме при взаимодействии между бациллами Коха и клетками организма, и тесно связано с сенсибилизацией клеток тела растворимыми эндотоксическими продуктами, образующимися в процессе разрушения бацилл в организме.

Отсюда возникает задача — попытаться получить эти продукты in vitro и испробовать их иммунобиологические свойства. Автор приводит соображения, подтверждающие необходимость пользоваться (для получения продуктов разрушения бацилл, пригодных для иммунотерапии туберкулеза) щадящими воздействиями, возможно более близкими к имеющим место в животном организме.

Исходя из того, что в организме разрушение бацилл Коха происходит под действием клеточных элементов, автор, изучая химизм этого явления, остановился на мысли о действии нуклеиновых соединений, являющихся компонентом любой ядерной клетки.

Действительно, прямые опыты автора с водными растворами нуклеиновых кислот показали, что они обладают ясным бактериолитическим действием на туберкулезные палочки. Лизаты не содержат жизнеспособного вируса. В исследованиях, проведенных автором и его сотрудниками на протяжении ряда лет, было установлено, что литический агент принадлежит к группе нуклеолитических ферментов, а нуклеиновые кислоты являются лишь коллоидным носителем для фермента, осуществляющего интенсивное литическое разрушение бацилл Коха. Литература вопроса и собственные данные изложены в монографии автора „Механизм иммунитета при туберкулезе в связи с проблемой разрушения бацилл Коха" (Одесса, 1936).

Дальнейшие исследования автора показали, что таким образом полученный лизат бацилл является антигеном в реакции отклонения комплемента с сыворотками туберкулезных людей и животных и дает в туберкулезном организме четкие положительные кожные реакции, не уступая туберкулину.

Введением лизатов бацилл Коха автору удается в 75% случаев аллергизировать здоровых морских свинок и кроликов без развития туберкулезных поражений. Здоровые животные, обработанные лизатом бацилл, дают положительные кожные реакции с туберкулином, их сыворотки почти всегда дают положительные реакции отклонения комплемента.

Автору удалось показать, что такие животные (морские свинки и кролики) при инфицировании их смертельной дозой вирулентных бацилл значительно переживают контрольных, не аллергизированных предварительно лизатом, животных (при одновременном и одинаковом их заражении), дают значительно более благоприятную кривую веса и обнаруживают более доброкачественные поражения на секции.

Автор приходит к следующему представлению о механизме возникновения аллергических реакций при туберкулезе.

Бациллы, проникшие в организм, хотя бы отчасти разрушаются под действием клеточных ферментов. Эндотоксины бацилл, освободившиеся при этом, резорбируются клеточными элементами организма, причем последние становятся чувствительными к новому введению специфического раздражителя.

С этой точки зрения явления при естественном иммунитете к туберкулезной инфекции можно пытаться объяснить тем, что под действием весьма активных клеточных ферментов эндотоксины бацилл быстро деградируют до неспецифических, не аллергизирующих уже продуктов.

Иммунитет к туберкулезу не может развиться без этапа сверхчувствительности, но нужно стремиться получить иммунитет с минимумом явлений сверхчувствительности, поскольку преувеличенные реакции аллергии могут дать противоположный эффект.

Дальнейшее изучение вопросов инфекции, аллергии, иммунитета, вопросов экспериментальной терапии туберкулеза должно итти по пути углубления наших знаний в области ферментного механизма реакций клеточных элементов мезенхимы.

Sur l'immunité et l'allergie dans la tuberculose

Prof. F. Chpanir (Odessa)

L'auteur estime que l'immunité antituberculeuse est due à l'action des produits qui se forment dans l'organisme lors de l'interaction entre les bacilles de Koch et les cellules de l'organisme, et qu'elle est liée étroitement à la sensibilisation des cellules par les produits endotoxiques apparaissant au cours de la désagrégation des bacilles.

Or, un problème se pose: tenter d'obtenir ces produits in vitro et les examiner quant à leurs propriétés immunobiologiques. L'auteur démontre que l'on ne peut employer en fait d'autres substances chimiques (détruisant les bacilles et conditionnant par conséquent la formation des anticorps) que celles qui sont très proches aux substances qui se forment dans l'organisme. Puisque la désagrégration des bacilles de Koch sur le vivant s'opère sous l'action des éléments cellulaires, l'auteur fixa son attention sur les nucléines — substances intégrantes de chaque cellule nuclée.

Les essais de l'auteur démontrent que les solutions des acides nucléiques exercent une action bactériolytique sur les bacilles de Koch. Les lysats ne renferment pas de virus viable. Les recherches de l'auteur et de ses collaborateurs démontrent que l'agent lytique appartient au groupe des ferments nucléolytiques et que les acides nucléiques ne jouent que le rôle de substances colloïdales, transportant le ferment, — et que celui-ci produit une destruction lytique des bacilles de Koch [1]).

Un lysat, obtenu de la manière ci-dessus décrite, étant ajouté aux sérums d'hommes et d'animaux tuberculeux présente un antigène dans la réaction de déviation du complément; chez les tuberculeux il provoque une réaction cutanée positive qui n'est pas inférieure à celle provoquée par la tuberculine.

L'auteur injectait les lysats des bacilles de Koch aux cobayes et lapins; dans 75 p. 100 des cas il arrivait à mettre les animaux dans un état allergique sans provoquer des lésions tuberculeuses. Les animaux sains injectés préalablement aux lysats bacillaires montrèrent une réaction cutanée positive après l'injection à la tuberculine; leur sérum donna presque toujours une déviation du complément.

L'auteur a démontré que les animaux (cobayes, lapins) mis en état allergique vivaient plus longtemps après avoir reçu des doses mortelles des bacilles virulents que les animaux non-injectés préalablement aux lysats; ils présentaient aussi une courbe de poids plus favorable, — les lésions anatomiques étaient moins marquées que chez les animaux non-injectés aux lysats.

Voici comment l'auteur se représente l'apparition de la réaction allergique au cours de la tuberculose:

Les bacilles qui pénètrent dans l'organisme sont détruits au moins en partie par les ferments cellulaires. Les endotoxines des bacilles libérées par suite de leur destruction sont résorbées par des éléments cellulaires qui deviennent très sensibles à une deuxième inoculation à l'agent spécifique.

A ce point de vue on peut tenter d'expliquer l'immunité naturelle contre la tuberculose par le fait que sous une forte action des ferments cellulaires les endotoxines bacillaires perdent vite leurs spécifité et ne peuvent par conséquent provoquer une réaction allergique.

L'immunité antituberculeuse ne peut être acquise sans que l'organisme passe par un état d'hypersensibilité; il faut tenter d'assurer l'immunité à l'aide d'une hypersensibilité minime de l'organisme parce que de vives réactions allergiques pourraient conditionner un effet contraire.

Les recherches ultérieures sur l'infection, l'allergie, l'immunité et la thérapie expérimentale de la tuberculose doivent s'appuyer sur une connaissance plus ample du mécanisme fermentatif des cellules du mésenchyme.

---

[1]) Pour la littérature et les recherches personnelles de l'auteur sur ce sujet voyez: prof. F. Chpanir, monographie „Mécanisme de l'immunité dans la tuberculose et le problème de la désagrégation des bacilles de Koch" (Odessa, 1936).

Сенсибілізація, гіперергія і їх деякі закономірності у світлі сучасного учення про гострий ревматизм

(Клініко-експериментальні шукання)

Проф. В. Т. Талалаєв (Москва)

Будучи через ряд обставин ревматологом і виходячи з того уявлення, що гострий ревматизм має гіперергічний механізм, я в останній час перейшов до вивчення сенсибілізації і гіперергії. Треба застерегти, що прямих доказів наявності гіперергічного механізму при гострому ревматизмі ми й досі ще не маємо; проте всі дані, зокрема дані клініко-анатомічні та експериментальні, дозволяють бути переконаним, що гострий ревматизм треба зачислити до захворювань алергічних з гіперергічним патогенетичним механізмом.

Вивчаючи клініку і патоморфологію гострого ревматизму, ми натрапляємо на ряд обставин, які побуджують нас вести паралельні експериментальні шукання. Чи можна переносити дані експерименту в учення про гострий ревматизм? Питання старе. Ми безперечно спричиняємо в експерименті гіперергічний механізм і поскільки ми гострий ревматизм зачислюємо до алергічних захворювань, то порівняльні патологічні паралелі тут цілком дозволенні і правильні.

Наші експерименти можуть висвітлити деякі сторони патогенезу гострого ревматизму і динаміку реактивності ревматика.

Які питання стоять перед ревматологами?

Ми знаємо, що в ревматика-дитини приступи хвороби можуть не рецидивувати. На жаль, це буває рідко. В більшості випадків за одним настає другий, і ці хворі в дальшому стають приреченими, і з цього приреченого стану ми, лікарі, не можемо їх вивести.

Всі ці питання побудили нас провести ряд спостережень в останні 3—4 роки.

Серед алергічних форм реакції організму клініцистів і патологів найбільше цікавлять гіперергічні. Серед патологів прийнято для визначення різних алергічних форм організму користуватися термінологією Rössle. Якщо середню нормальну реакцію називати нормергічною, то стан з ознаками підвищеної чутливості називають гіперергічним, а з ознаками зниженої — анергічним (гіпергія). Останні дві форми є різновидностями алергічної реакції, яка настає в результаті повторного діяння алергену, що сенсибілізує організм.

Гіперергічна реакція або гіперергія широко вивчається в експерименті. Класичне відтворення її досягається повторною, сенсибілізуючою, іньекцією тварині нормальної кінської сироватки, в наслідок чого на місці цієї, розв'язуючої, іньекції у шкірі виникає асептичний некроз — феномен Артюса. Цей феномен є біологічним показником гіперергії, який свідчить про крайню реактивну готовість організму, тобто про найвищу чутливість його.

Для вивчення закономірності сенсибілізації і гіперергічного стану велике значення має вид тварини, метод сенсибілізації й умови спостере-

ження. Для ревматолога вивчення указаних сторін питання тепер надзвичайно актуальна справа, бо дальше розгортання учення про гострий ревматизм у світлі алергічної концепції упирається в недостатність наших конкретних відомостей про закономірності сенсибілізації, про деякі сторони самого гіперергічного стану і, головне, ми не знаємо конкретних перспектив цього стану. Літературні і почасти наші дані про гіперергічні стани досить широко висвітлюють морфологічні особливості феномену Артюса; але треба мати на увазі, що всі досліди відбувалися і провадяться переважно в умовах гострого експерименту з коротким спостереженням над тваринами. Тому ми вирішили вивчити закономірності гіперергічного стану і сенсибілізації тривалим спостереженням над тваринами, досліджуючи реактивні показники протягом ряду років, що й було здійснене в клініці інституту харчування, керованого заслуженим діячем науки проф. М. І. Певзнером.

Добираючи тварин, ми вирішили спинитися не на гризунах, а на собаках, бо харчовий режим їх найближчий до харчового режиму людини. Типовий же феномен Артюса автори одержували переважно у кроликів. У свинок, за Ніколла і Левісом, феномен менш виражений і менш постійний, у собак Опіо заперечує навіть можливість спричинити цей феномен. Спостереження ж Герлаха і наші багаторічні роботи на собаках дають змогу вважати їх цілком придатними експериментальними тваринами для вивчення гіперергічних станів і феномену Артюса.

Для сенсибілізації ми обрали іньекції в черевну порожнину. У контрольних собак у середньому потрібно від 7—9 до 15 іньекцій з проміжками в 5—6 днів для одержання феномену Артюса. Найефективнішим методом є іньекція в судини, але це приводить до гострого експерименту, що утруднює вивчення деяких закономірностей сенсибілізації; тому ми в своїх експериментах провадили сенсибілізацію внутрішньочеревно. Думаємо, що цей метод має переваги і перед підшкірним, бо останній при повторних іньекціях може мати деякі розв'язуючи властивості, а можливо, і спричиняє інші побічні явища, бо сенсибілоген безпосередньо інтимно контактується з мезенхімальною тканиною і ще невідомо, яке це має значення.

Черевна порожнина цілком всмоктує впорснуту сироватку і, як показали наші дослідження, не дає скількинебудь помітної реакції. У своїх дослідах сенсибілізацію ми провадили кінською сироваткою.

Гіперергічні стани, як відомо, піддаються десенсибілізації в тій або іншій мірі різними речовинами і заходами. Опріч дуже ефективного десенсибілізуючого діяння специфічного алергену (специфічна десенсибілізація), наприклад, дробованим впорскуванням за Безредка, різні автори описують ті самі ефекти від неспецифічних впливів (неспецифічна десенсибілізація), наприклад, від проміння Рентгена, ультрафіолетового проміння (Бременер і Шиманко). Клінге і Зігмунд запобігали розвиткові феномену Артюса іньекцією фарби, голодуванням у кроликів, бо ацидоз ослаблює, а іноді і запобігає сенсибілізації. Д-авітаміноз у наших дослідах на щурах цілком запобігав розвиткові феномену Артюса, в той час як у контрольних розв'язуюча іньекція в шкіру давала феномен Артюса в повному об'ємі (макро-і мікроскопічно). В літературі є вказівки, що взагалі авітамінози мають ті самі властивості (Сіротінін). Лозовський місцевою денервацією запобігав розвиткові феномену Артюса, а при подразненні нервової системи досягав підсилення гіперергічної реакції. Всі вказані спостереження не систематичні, більша частина їх є результатом короткочасного експерименту; для мене, як ревматолога, вони не висвітлюють і не викривають деяких закономірностей сенсибілізації і гіперергічного стану.

Ми далекі від думки, що ті або інші ступені підвищення чи зниження реактивної готовості організму повинні розглядатися як цілком патологічні фактори реактивного стану макроорганізму. *Діапазон фізіологічних хитань реактивних властивостей організму, на нашу думку, має певні ступені анергічних і гіперергічних станів, як ендогенний закономірний прояв пристосуваності макроорганізму до оточення.* Підвищувати чи знижати реактивні властивості є біологічною властивістю кожної тварини, і гіперергія не є патогенетичним механізмом у повному розумінні, але в певних умовах останній може бути і безпосередньою причиною захворювання.

Обираючи аліментарний метод впливу для вивчення закономірностей реактивних зрушень макроорганізму, ми виходили з того, що харчування, безперечно, є фактором, який координує фізіологічні процеси (Лейтес). Рядом робіт (Певзнер, Лейтес, Лоурос) уже вивчено, як впливають на резистентність організму і лікування властивості тих або інших режимів харчування. Побіжно з вивченням алергічних форм реакції організму ми з проф. М. І. Певзнером і прив.-доц. Г. Л. Левіним уже три роки вивчаємо фізіологічну десенсибілізуючу роль того або іншого харчового режиму і харчових речовин. Дані цих досліджень частково вже опубліковані в ряді робіт (Талалаєв, Певзнер, Левін та інші).

Методика сенсибілізації сходила до введення 5 *см*³ нормальної кінської сироватки в черевну порожнину, розв'язуючої іньекції в 0,5 *см*³ у шкіру спини за типом інфільтрату. Поле для розв'язуючої іньекції вистригалося, а не брилося, бо при бритті можливі поранення. Визначувано ступінь сенсибілізації через 24 години і обов'язково повторно на п'ятий день після іньекції. Крім макродослідження періодично роблено гістологічний контроль, особливо в неясних випадках. Собаки періодично зважувалися. Паралельно вивчалися різні зрушення обміну речовин, результати яких у доповіді я не подаю.

Піддослідні собаки видержувалися на урівняльному раціоні до стабілізації ваги, і потім уже на них роблено експерименти. Перед дослідами собакам для контролю іньектовано нормальну кінську сироватку в шкіру, бо не виключена була набута раніш підвищена чутливість до обраного нами алергену, тобто до нормальної кінської сироватки. В одному випадку (дослід 1), коли цього контролю не було, собака № 3 давала весь час високу чутливість до кінської сироватки; на розтині виявлено стрічкового глиста в кишках. В інших випадках не виключалась аліментарна сенсибілізація сирою кониною в собак, одержаних спід Москви (такі собаки нам нерідко траплялися).

За наведеними проф. М. М. Сіротініним літературними даними, ентеральна сенсибілізація вважається установленою не тільки при введенні великої кількості антигену. Як правило, перед дослідом роблено ветеринарний огляд усіх собак (дослідження калу); давалися глистогінні.

Як ми вказали вище, спостереження над сенсибілізацією і гіперергічним станом роблено для двох цілей. Поперше, вивчалася динаміка реактивних властивостей організму при тому або іншому харчовому режимі, як неспецифічному фізіологічному факторі, що впливає на сенсибілізацію і гіперергічний стан. Подруге, ми цим самим визначали фізіологічну характеристику харчових речовин, як лікувального і профілактичного фактора. Калораж усіх режимів був вивірений; вага собак точно визначалася. Останні дані увійдуть у спеціальну роботу, яка буде опублікована після закінчення всіх намічених спостережень.

В кожній серії дослідів було п'ять собак; крім того ми мали контрольну групу теж з п'яти собак. Спостерігано динаміку первинної і повторної сенсибілізації при різних харчових режимах, а також вивчалася

стійкість гіперергічного стану. Спостереження динаміки сенсибілізації і гіперергічного стану в основних дослідах роблено від 4—5 місяців до одного року і більше. В 1933-1935 р.р. (три роки) ми провели 14 постановок дослідів, по п'ять собак в кожній, які можна згруповувати так:

1. Вивчення динаміки первинної сенсибілізації роблено в дослідах № 1, № 3 при контролі № 2а, № 4а, № 6а при режимі з обмеженням вуглеводів; в дослідах № 2, № 4 при контролі № 2а, № 4а і № 6а з навантаженням вуглеводами; в досліді № 7 при контролі № 8а з обмеженням білків, в досліді № 8 при контролі № 8а, з навантаженням білків. В усіх контрольних групах (п'ять собак) харчовий режим був звичайним, нормальним (умовно визначався назвою „мішаний раціон").

2. Вивчення стійкості гіперергічного стану в умовах неспецифічної аліментарної десенсибілізації, а саме при навантаженні вуглеводами проведене в дослідах № 6, № 9, № 12, № 14 при контролі № 6а, № 9а, № 12а, № 15а.

3. В досліді № 11 на трьох групах собак (по п'ять у кожній) визначався ступінь гіперергічного стану через три місяці після аліментарної неспецифічної десенсибілізації. Показником служила шкірна реакція на місці розв'язуючої інъекції (феномен Артюса), робленої через 24 години і повторно на четвертий день.

Визначення такі: 1. цілковита відсутність змін у ділянці інъекції через 24 години мінус (—); 2. ледве помітне незначне ущільнення через 24 години, а на п'ятий день відсутність змін плюс і мінус (±); 3. ясне ущільнення без зміни кольору через 24 години, а на п'ятий день майже повна відсутність слідів плюс (+) (другий і третій ступінь сенсибілізації стосуються екссудативних форм феномену Артюса); 4. значне ущільнення з білуватим центром через 24 години, а на п'ятий день те саме ущільнення і корочки (мікронекрози) два плюси (++); 5. великі ущільнення з білим центром через 24 години, а на п'ятий день ясний некроз з дальшою виразочкою три плюси (+++); 6. повний некроз темнокоричневого кольору через 24 години, а на п'ятий день демаркація з утворенням у дальшому виразки чотири плюси (++++).

Четвертий, п'ятий і шостий ступінь сенсибілізації є некротичними формами феномену Артюса.

В таблицях 1, 2 і 3 указано режим, тривалість сенсибілізації, час спостереження, кількість сенсибілізуючих інъекцій у черевну порожнину; цифра в дужках визначає розв'язуючу інъекцію шкіри. Собаки всякий раз були нового набору. Частина з них подана під нумерами, частина під назвами.

В серії дослідів першої групи, де вивчалася динаміка сенсибілізації, виявлено, що параалергічні фактори (в наших дослідах аліментарні неспецифічні впливи) можуть прискорити сенсибілізацію (досліди № 2, № 4 і № 8) порівняно з контролем (досліди № 2а, № 4а, № 8а), а також уповільнити (дослід № 1) і навіть запобігти сенсибілізації (досліди № 3, № 7). Контрольну сенсибілізацію роблено в умовах мішаного раціону (досліди № 4а, № 6а). Особливо важить, що при перехресних впливах на фоні продовжуваної сенсибілізації ми одержували діаметрально протилежні ефекти. Так, в дослідах № 4 і № 8 було прискорення сенсибілізації з чотирихрестовим загальним показником гіперергії при навантаженні вуглеводами (дослід № 4) і білками (дослід № 8), а при переводі собак в обох випадках на режим з обмеженням вуглеводів (досліди № 6 і № 9) ми одержали швидке зниження показників сенсибілізації, що вказує на значну лабільність гіперергічного стану на початку його виникнення.

Нам першим у літературі доводиться констатувати, що десенсибілізовані собаки (неспецифічна десенсибілізація) через вісім місяців при

повному припиненні дальшої сенсибілізації відновлюють в усьому об'ємі показники гіперергії, перебуваючи в цьому періоді на мішаному раціоні, що ілюструється дослідами № 9 і № 11 у тої самої групи собак. Так само треба відмітити, що в досліді № 7 (обмеження білків), не зважаючи на десенсибілізацію, ці собаки через три місяці цілком виявили, як і в попередньому досліді, крайні ознаки гіперергії, хоча сенсибілізація була припинена. Ці дані гарно відомі при анафілаксії, коли тварина, перенісши анафілактичний шок, десенсибілізується, але через 40 днів (Отто) анафілактична готовість відновлюється. Указані дані дають підставу вважати анафілактичні і гіперергічні стани, якщо не тотожніми, то спорідненими, на що свого часу вказував акад. О. О. Богомолець.

Зовсім інакше реагували на неспецифічну десенсибілізацію собаки, що були в стадії гіперергії, через шість місяців і рік після проведеної сенсибілізації. Так, в дослідах № 12 і № 14 собаки, що мали перед дослідами високі показники гіперергічного стану, або зовсім не відповідали на десенсибілізуючі аліментарні впливи, або давали дуже незначні ознаки десенсибілізації після тривалішого впливу.

В цьому коротенькому попередньому повідомленні ми наводимо тільки деякі дані аналізу наших дослідів і дозволимо, грунтуючися на вищевикладеному, висловити ряд тверджень закономірності сенсибілізації і гіперергічного стану.

1. Вивчення закономірностей сенсибілізації і гіперергічного стану аліментарним методом, тобто впливом на макроорганізм різними харчовими режимами у звичайних життєвих умовах повинне бути визнане найціннішим об'єктивним методом, який викриває не тільки закономірності сенсибілізації і гіперергічного стану, але і динамічні властивості реакцій макроорганізму.

2. Вплив харчових режимів на динаміку реактивних станів макроорганізму, зокрема на гіперергічний стан, є експериментом фізіологічного і загальнопатологічного значення.

3. При експериментальному відтворенні гіперергічного стану в останньому треба відрізняти дві фази: а) фазу легко оборотної (нестійкої) гіперергії, яка є в перші три місяці сенсибілізації; б) фазу необоротної (стійкої) гіперергії, яка в наших дослідженнях була на шостому—дванадцятому місяці після проведення сенсибілізації. В цій фазі гіперергічного стану можна вбачити конституціонально набуті властивості гіперергії.

4. У фазі оборотної гіперергії неспецифічна аліментарна десенсибілізація харчовим режимом дає швидкий десенсибілізуючий ефект до майже повного зняття феномену Артюса уже через 16—20 днів впливу (досліди № 6—№ 9).

5. У фазі необоротної гіперергії ті самі аліментарні впливи в той же строк не знімають феномену Артюса або дають ледве вловленні зниження гіперергії і то тільки після 30—48-денного впливу (досліди № 12—№ 14).

6. В період первинної сенсибілізації неспецифічний сенсибілізуючий харчовий режим з навантаженням вуглеводів і білків дуже прискорює сенсибілізацію і установлення гіперергії (досліди № 2—№ 2а, № 4—№ 4а, № 8—№ 8а).

7. Гіперергічний стан після неспецифічної десенсибілізації знову виявляється без додаткової сенсибілізації, і тому тут може бути мова тільки про тимчасове придушення тканинної гіперергічної реакції, а не про цілковите зняття останньої (досліди № 7—№ 11, № 9—11, № 12—№ 15а).

8. Не зважаючи на відсутність ознак гіперергічного стану (прихована гіперергія) в результаті проведеної сенсибілізації в умовах десенсибілі-

зуючої діети (дослід № 7), гіперергічний механізм через деякий час (три місяці) виявляється сам по собі (дослід № 11).

9. При вивченні динаміки гіперергічного стану треба ураховувати, що феномен Артюса, який, як це прийнято, документує гіперергію, має не абсолютне, а відносне значення, бо випадіння останнього при десенсибілізації по суті не свідчить про зняття гіперергії, а остання тільки переводиться у прихований стан (прихована гіперергія), яка в дальшому без ніякої додаткової сенсибілізації знову виявляється.

10. Анафілактичний і гіперергічний стан не тотожні своїм походженням, проте вони повинні бути визнані спорідненими, бо мають однакові ендогенні фізіологічні і патогенетичні механізми.

11. Літній час, коли багато сонячного проміння діє на тварину, дуже впливає на сенсибілізацію і гіперергічний стан. У наших дослідах чутливість літом знижувалася. Указані досліди не подані в таблицях, бо це спостереження ще перевіряється.

12. При аліментарній специфічній десенсибілізації в наших дослідах сирою кониною той самий фактор, залежно від вихідного положення (нормергічний або гіперергічний стан), веде то до десенсибілізації (при гіперергії), то до сенсибілізації (при нормергії). Досліди не подані в таблицях, бо провадиться контроль.

13. Тривале спостереження (2—3 роки) над тваринами з гіперергічними ознаками в умовах експерименту дозволяє припустити і природну десенсибілізацію при відсутності додаткового сенсибілізуючого впливу.

Виходячи з указаних даних про закономірності сенсибілізації і гіперергічного стану, ми дозволимо собі висвітлити деякі сторони динаміки ревматичного захворювання.

З клінічної практики добре відомо, що в дітей після першого приступу гострого ревматизму може настати повне видужання. Нам також відомо, що симптоми ревматизму в дітей взагалі легше піддаються впливу відповідних лікувальних засобів. Цілком можна припустити, що в дітей ми маємо справу з легко оборотним ревматичним станом, і все завдання сучасної клініки ревматизму—зняти сенсибілізуючі фактори різними впливами (фізіотерапія, профілактична саліцилова терапія, дієтотерапія, зміна клімату, виїзд із сирих приміщень тощо). Але ці приступи гострого ревматизму повторюються з малими проміжками, особливо при частих ангінах (анамнез), і дитина-ревматик стає дорослою людиною. За всіма даними клініко-анатомічного матеріалу, в таких ревматиків установлюється необоротний ревматичний стан з високою реактивною готовістю на незначні сенсибілізуючі фактори відповідати приступом гострого ревматизму. Такі ревматики, за даними пізнішої секції, приречені, і їх жде доля загинути або під час рецидиву при картині декомпенсації в стадії розвитку ревматичного склерозу (третій—четвертий місяць захворювання), або від сепсису.

Трудність розв'язати це питання для клініки полягає в тому, що рецидиви найчастіше набувають форми амбулаторного гострого ревматизму (кардіальної форми) і діагностика таких рецидивів стає трудною. В таких випадках лікарі меддопомоги дома часто реєструють указаних хворих з вадою серця як грипозних.

У висновку дозволю відзначити, що відповідний секційний матеріал показує, що противоревматична терапія і досі ще неповноцінна. Проблема лікування гострого ревматизму ще не розв'язана. Висвітлення цього питання я дам у підготовлюваних до друку роботах.

Ми приходимо до висновку, що порівняно-патологічне вивчення динаміки ревматичного захворювання в людини дозволяє припустити ті ж самі закономірності в проявах гіперергічного стану в ревматиків.

1933 р. *Таблиця 1*

№ собаки	Режим харчування	Ступінь сенсибілізації	Висновки (тенденції)
1 2 3	Обмеження вуглеводів	+ + [1] ++++	№ 1 +
4 5	Контроль (мішаний раціон)	++ ++	№ 2а ++
6 7 8	Навантаження вуглеводами	++++ ++++ + [2]	№ 2 ++++

1933 р. *Таблиця 2*

№ собаки	Режим харчування	Вага в *кг*		Ступінь сенсибілізації [3]	Висновки (тенденції)
1	Обмеження вуглеводів	18,9	16,60	—	№ 3
2		20,6	15,26	—	+
3		28,2	23,00	±	—
4		18,7	16,90	+	
5		16,5	14,50	+	
6	Навантаження вуглеводами	17,6	19,30	+++	№ 4
7		14,0	14,10	++++	++++
8		15,0	18,60	++++	
9		15,6	16,90	++++	
10		16.0	17,50	+	
11	Контроль	12.5	12,70	++++	? № 4
12		11,6	13,10	+	
13		10,0	10,10	++++	
14		11,0	11,60	+	
15		11,1	11,50	+	
16		10,0	10,20	++++	
17	Обмеження вуглеводів			—	№ 6
18				++	+
19				—	—
20				+	
21				—	
22	Контроль			+++	№ 6а
23				+++	++++
24				++++	—
25				++	
26				++	
27				++++	

[1]) Виявлено стрічкового глиста і виразковий коліт.
[2]) Хронічно недоїдав.
[3]) Тривалість досліду 1 міс. 20 дн.; іньекцій — 7 (8 — розв'язуюча).

1934—1935 рр. *Таблиця 3*

№ собаки	Назва собаки	Режим харчування	Ступінь сенсибілізації [1])	Висновки (тенденції)	Режим харчування [2])	Ступінь сенсибілізації	Висновки (тенденції)	Режим харчування	Ступінь сенсибілізації [3])	Висновки (тенденції)
1	Полкан	Обмеження білків	++	++	Продовження попереднього режиму	±	№ 7	Мішаний раціон без обліку з 14. VII по 25. IX 1934 р.	++++	№ 11
2	Мурза		++			±			+++	
3	Туз		++			±	±		+++	+++(+)
4	Резон		+++			±			++++	
5	Мішка		++			±			+++	
6	Кора	Навантаження білками	+	№ 8	Обмеження вуглеводів (неспецифічна аліментарна десенсибілізація)	—	№ 9		++++	
7	Паж		++			±			+++	
8	Муцик		++++	+++(+)		±	+		+++	+++(+)
9	Пальма		++++			+			++++	
10	Чуркін		++++			±			+++	
11	Сигнал	Контроль	++	№ 8а	Контроль	+	№ 9а		++++	•
12	Видра		++			+++			+++	
13	Хан		+	++		++++	++++		++++	++++
14	Бобік		±			++++			+++	
15	Хорик		++			++++			++++	

[1]) Тривалість дослідів з 13. III по 14. VI; іньекцій—12 (13—розв'язуюча).
[2]) Тривалість досліду з 14. VI по 4. VII; іньекцій—додаткових три спочатку досліду, всього 15 (16—розв'язуюча).
[3]) 25. IX 1934 р.—розв'язуюча іньекція.

Таблиця 3 (продовження)

1934—1935 рр.

№ собаки	Назва собаки	Режим харчування	Ступінь сенсибілізації [4])	Висновки (тенденції)	Ступінь сенсибілізації [5])	Висновки (тенденції)	Режим харчування	Ступінь сенсибілізації [6])	Висновки (тенденції)	Ступінь сенсибілізації [7])	Висновки (тенденції)
1	Полкан	Обмеження вуглеводів	+++	+++	++	№ 12	Контроль (мішаний раціон)	+++	+++	+++	№ 15а
2	Мурза		++		+			+(+)		+++	
3	Туз		+++		±	++		+++		Виключений	+++
4	Резон		++++		±			+++		+++	
5	Мішка		+++		++			+++		+++	
6	Кора		Поза дослідом				Обмеження вуглеводів	+++	+++	+++	№ 14
7	Паж							+++		++	
8	Муцик							+		+	++(+)
9	Пальма							+++		+++	
10	Чуркін							++++		+++	
11	Сигнал	Контроль (мішаний раціон)	++++	№ 12а			Навантаження вуглеводами	Поза дослідом			
12	Видра		+++	++++							
13	Хан		++++								
14	Бобік		++++								
15	Хорик		++++								

[4]) Сенсибілізації не роблено; тривалість досліду з 14. X по 26. X; розв'язуюча інекція 26. X.
[5]) Дослід продовжено в 26. X по 14 XI; розв'язуючі інекції 14.XI.
[6]) Тривалість досліду з 25.I по 21.II 1935 р.; розв'язуюча інекція—21. II 1935 р.
[7]) Дослід продовжено; розв'язуюча інекція—14. III 1935 р.

Загальноприйняті методи лікування гострого ревматизму в світлі наших експериментально-клінічних даних треба визнати неповноцінними. Проблемою сучасної клініки гострого ревматизму є питання про профілактику розвитку в ревматика необоротного ревматичного стану (набутого конституціонального стану).

Профілактичний вплив на „готовість" ревматика до гіперергічної реакції в міжприступних періодах повинен бути в центрі уваги сучасної клініки гострого ревматизму.

Сенсибилизация, гиперергия и их некоторые закономерности в свете современного учения об остром ревматизме

(Клинико-экспериментальное изыскание)

Проф. В. Т. Талалаев (Москва)

Мы изучали закономерности гиперергического состояния и сенсибилизации у одних и тех же животных на протяжении ряда лет. Мы остановились на собаках, так как пищевой режим их наиболее близок к пищевому режиму человека. У собак Опио отрицает возможность получения феномена Артюса. Наблюдения же Герлаха и наши многолетние работы на собаках дают возможность считать их вполне подходящими экспериментальными животными для изучения гиперергических состояний и феномена Артюса.

Методом сенсибилизации мы избрали инъекции в брюшную полость. В среднем у контрольных собак требуется от 7—9 до 15 инъекций с промежутками в 5—6 дней для получения феномена Артюса. Инъекция в сосуды приводит к острому эксперименту, что затрудняет изучение некоторых закономерностей сенсибилизации. Подкожный метод при повторных инъекциях может иметь некоторые разрешающие свойства, а возможно вызывает и другие побочные явления, поскольку сенсибилоген входит в интимное непосредственное соприкосновение с мезенхимальной тканью и еще неизвестно, насколько это имеет значение для всей постановки опыта.

Сенсибилизирующей субстанцией в наших опытах всегда являлась нормальная лошадиная сыворотка.

Для изучения закономерностей реактивных сдвигов макроорганизма мы избрали алиментарный метод, исходя из того, что питание несомненно является фактором, координирующим физиологические процессы (Лейтес). Рядом работ (Певзнер, Лейтес, Лорус) уже изучено влияние на резистентность организма тех или других режимов питания. Попутно с изучением аллергических форм реакции организма мы с проф. М. И. Певзнером и прив.-доц. Г. Л. Левиным на протяжении уже трех лет изучаем физиологическую десенсибилизирующую роль того или иного пищевого режима и пищевых веществ.

Сенсибилизация сводилась к введению 5 *см*³ нормальной лошадиной сыворотки в брюшную полость и решающей инъекции 0,5 *см*³ в кожу спины по типу инфильтрата. Поле для разрешающей инъекции выстригалось, но не брилось, так как при бритье возможны ранения. Определение степени сенсибилизации производилось через 24 часа и обязательно повторно на пятый день после инъекции. Кроме макрооценки периодически производился гистологический контроль, особенно в неясных случаях. Собаки периодически взвешивались и параллельно изучались различные сдвиги обмена веществ.

Поступавшие под опыт собаки выдерживались на уравнительном пайке до стабилизации веса и потом уже вводились в опыт. Перед опытом собакам производилась контрольная инъекция нормальной лошадиной сыворотки в кожу, поскольку не исключена была приобретенная ранее повышенная чувствительность к выбранному нами аллергену, т. е. к нормальной лошадиной сыворотке. В одном случае собака давала высокую чувствительность к лошадиной сыворотке; на вскрытии у нее обнаружена в кишечнике ленточная глиста. Нами не исключалась и алиментарная сенсибилизация сырой кониной у собак, полученных из-под Москвы. Как правило, перед опытом производились ветеринарный осмотр, исследование кала и дача глистогонных.

Калораж всех режимов был выверен. За весом собак было установлено наблюдение.

В каждой серии опытов было по пять собак. Контрольная группа состояла тоже из пяти собак.

Наблюдения над динамикой сенсибилизации и гиперергического состояния в основных опытах проводились на протяжении времени от 4—5 месяцев до одного года и больше,

В течение 1933—1935 гг. (три года) мы провели 14 постановок опытов, по пять собак в каждой, которые можно сгруппировать так:

1. Изучение динамики первичной сенсибилизации в условиях ограничения углеводов при контроле режима с нагрузкой углеводами, режима с ограничением белков и режима с нагрузкой белками. Во всех контрольных группах пищевой режим был обычный нормальный, условно обозначаемый „смешанный паек".

2. Изучение устойчивости гиперергического состояния в условиях неспецифической алиментарной десенсибилизации, а именно при режиме с ограничением углеводов.

3. Изучение степени гиперергического состояния через три месяца после алиментарной неспецифической десенсибилизации.

Степень сенсибилизации определялась кожной реакцией на месте разрешающей инъекции (феномен Артюса) через 24 часа и повторно на четвертый день.

Результаты наших опытов позволяют выставить ряд положений, характеризующих закономерности сенсибилизации и гиперергического состояния.

1. Изучение закономерностей сенсибилизации и гиперергического состояния алиментарным методом, т. е. путем воздействия на макроорганизм различными пищевыми режимами в обычных жизненных условиях, должно быть признано наиболее ценным объективным методом, вскрывающим также динамику реактивных свойств макроорганизма.

2. Влияние пищевых режимов на динамику реактивных состояний макроорганизма в частности на гиперергическое состояние является экспериментом физиологического и общепатологического значения.

3. При экспериментальном воспроизведении гиперергического состояния в последнем необходимо различать две фазы: а) фазу легко обратимой (неустойчивой) гиперергии, которая имеет место в первые три месяца сенсибилизации; б) фазу необратимой (устойчивой) гиперергии, которая в наших наблюдениях имеет место на 6—12 месяце после проведения сенсибилизации. В этой фазе гиперергического состояния можно и допустимо усмотреть конституционально приобретенные свойства гиперергии.

4. В фазе обратимой гиперергии неспецифическая алиментарная десенсибилизация пищевым режимом дает быстрый десенсибилизирующий эфект до почти полного снятия феномена Артюса уже через 16—20 дней воздействия.

5. В фазе необратимой гиперергии те же алиментарные воздействия в тот же срок не снимают феномена Артюса или дают едва уловимые снижения гиперергии и то только после более длительного воздействия — через 30—48 дней.

6. В период первичной сенсибилизации неспецифический сенсибилизирующий пищевой режим с нагрузкой углеводов и белков значительно ускоряет сенсибилизацию и установление гиперергии.

7. Гиперергическое состояние после неспецифической десенсибилизации вновь выявляется без добавочной сенсибилизации и поэтому здесь может итти речь только о временном подавлении тканевой гиперергической реакции, но не о полном снятии последней.

8. Несмотря на отсутствие признаков гиперергического состояния (скрытая гиперергия) в итоге проведенной сенсибилизации в условиях десенсибилизирующей диеты, гиперергический механизм спустя некоторое время (три месяца) выявляется сам по себе.

9. При изучении динамики гиперергического состояния необходимо учитывать, что феномен Артюса, который, как это принято, документирует гиперергию, имеет не абсолютное, а относительное значение, так как выпадение последнего при десенсибилизации по существу не свидетельствует о снятии гиперергии, а последняя только переводится в скрытое состояние — скрытую гиперергию, которая в дальнейшем без всякой добавочной сенсибилизации выявляется.

10. Анафилактическое и гиперергическое состояния, будучи тождественными по происхождению, должны быть признаны родственными, т. е. с одинаковыми эндогенными физиологическими и патогенетическими механизмами.

11. Летнее время, в силу воздействия солнечных лучей на животное, значительно влияет на сенсибилизацию и гиперергическое состояние; в наших опытах оно снизило чувствительность, т. е. оказало десенсибилизирующее действие (проводится проверка этого влияния).

12. При алиментарной специфической десенсибилизации в наших опытах сырой кониной в зависимости от исходного положения (нормергического или гиперергического состояния) один и тот же фактор ведет то к сенсибилизации (при нормергическом статусе), то к десенсибилизации (при гиперергическом статусе) (это наблюдение проверяется).

13. Длительное наблюдение (2—3 года) над животными с гиперергическими признаками в условиях эксперимента позволяют допустить и естественную десенсибилизацию при отсутствии дополнительного сенсибилизирующего воздействия.

Исходя из указанных данных о закономерности сенсибилизации и гиперергического состояния, мы позволяем себе осветить некоторые стороны динамики ревматического страдания.

Из клинической практики хорошо известно, что у детей после первого приступа острого ревматизма может наступить полное выздоровление. Нам известно также, что симптомы ревматизма у детей вообще легко поддаются воздействию соответственных лечебных средств. Вполне допустито считать, что у детей мы имеем дело с легко обратимым ревматическим состоянием, и вся задача современной клиники ревматизма — снять сенсибилизирующие факторы. Но если приступы острого ревматизма повторяются с малыми промежутками, особенно при частых ангинах (анамнез) и ребенок-ревматик переходит в половозреляый возраст, то по всем данным клинико-анатомического материала у таких ревматиков устанавливается необратимое ревматическое состояние с высокой реактивной готовностью на незначительные сенсибилизирующие факторы отвечать приступом острого ревматизма. Такие ревматики, по данным

секции, являются обреченными и их ждет участь погибнуть или во время рецидива от декомпенсации в стадии развития ревматического склероза (на 3—4 месяце заболевания) или от лентозного сепсиса.

Трудность разрешения этого вопроса для клиники заключается в том, что рецидивы чаще всего принимают форму амбулаторного острого ревматизма (кардиальную форму) и диагностика таких рецидивов затруднительна. В таких случаях часто врачи помощи надому регистрируют указанных больных с пороком сердца как гриппозных больных.

В заключение позволю отметить, что соответствующий секционный материал показывает, что противоревматическая терапия до настоящего времени еще неполноценна. Проблема лечения острого ревматизма еще не разрешена.

Таким образом мы приходим к выводу, что сравнительно-патологическое изучение динамики ревматического страдания позволяет допустить эти закономерности в проявлениях гиперергического состояния у ревматика. Общепринятые методы лечения острого ревматизма в свете наших экспериментально-клинических данных необходимо признать неполноценными. Проблемой современной клиники острого ревматизма является предотвращение установления у ревматика необратимого ревматического статуса (приобретенного конституционального статуса).

Профилактическое воздействие на „готовность" ревматика к гиперергической реакции в межприступных периодах должно быть в центре внимания современной клиники острого ревматизма.

Sensitization, Hyperergia and their Interrelationship in the Light of the Modern Study of Acute Rheumatism

(A clinico-experimental investigation)

by prof. V. Talalayev (Moscow)

The author studied the hyperergic state and sensitization on the same animals for a number of years. The author selected dogs as experimental animals since their dietary régime approximates most closely the human dietary régime. Opio denies the possibility of obtaining the Arthus phenomenon in dogs. On the other hand Gerlach's observations and the investigations of the author conducted for a great number of years, suggest that the dog as an experimental animal is entirely suitable for the study of the hyperergic state and the Arthus phenomenon.

The author selected as a sensitization method the intraperitoneal injection. On the average from 7 or 9 to 15 injections with 5—6 days intervals are required to obtain the Arthus phenomenon in control dogs. An intravascular injection leads to an acute experiment which makes the study of sensitization more difficult. Upon repeated injections the subcutaneous method may have some resolving properties and may possibly also cause other phenomena, inasmuch as sensibilisin enters in close direct contact with the mesenchymal tissue, and it is not yet known of what value this fact might be for the whole course of the experiment.

As a sensitizing substance in all these experiments normal horse serum was always used.

For the study of the reaction shifts in the organism, the author selected the alimentary method, considering that nutrition undoubtedly represents a factor which coordinates the physiological processes (Leites). The effect of

the various dietary regimes upon the resistance of the organism has already been investigated in a number of studies (Pevsner, Leites, Lawrus). Along with the study of the allergic forms of the reaction of the organism the author, jointly with M. Pevsner and G. Levine, has been studying for a period of three years the physiological desensitizing rôle of various dietary regimes and food substances.

The sensitization consisted in intraperitoneal administration of 5 cc. of normal horse serum, while the resolving infiltration type injection consisted of 0.5 cc. into the skin of the back. The field for the resolving injection was clipped but not shaved since in shaving it is possible to inflict a wound. The determination of the degree of sensitization was done 24 hours later and was invariably repeated on the fifth day after the injection. Besides the macroestimation a histological examination was periodically made, especially in ambiguous cases. The dogs were periodically weighed and the various shifts in their metabolism were subjected to a parallel study.

The dogs which were used in the experiments were kept on a leveling ration until the stabilization of their body weight, and only after that were taken for the experiments. An intracutaneous control injection of normal horse serum was made before the experiment in order to ascertain that the dogs possessed no heightened sensitivity to the allergen selected by the author, i. e., normal horse serum. In one case the dog showed a high sensitivity to horse serum; — autopsy showed tape worm in the intestines. We also did not exclude alimentary sensitization with raw horse meat in dogs which had been brought from the environs of Moscow. As a rule a veterinary inspection was made before the experiment, the feces were investigated and helminthagogues were given.

The caloric value of all the régimes was determined. The body weight of the dogs was recorded.

There were five dogs in each series of experiments. The control group similarly consisted of five dogs.

Observations upon the dynamics of sensitization and of the hyperergic state were made in the basic experiments during a period ranging from 4 to 5 months up to 1 year and over.

During three years (1933—1935) we carried out 14 sets of experiments, five dogs in each set, which may be divided into the following groups:

1. A study of the dynamics of primary sensitization under the conditions of limitation of carbohydrates; this régime was controlled by a régime with an excess of carbohydrates, a régime of limited proteins and a régime with an excess of proteins. The food régime in all the control groups was the ordinary one, conditionally designed by us as a „mixed ration".

2. A study of the stability of the hyperergic status under the condition of non-specific alimentary desensitization, namely at a dietary regime of limited carbohydrate intake.

3. A study of the degree of the hyperergic status three months after the alimentary non-specific desensitization.

The degree of sensitization was determined by a skin reaction at the point of the resolving injection (Arthus phenomenon) after 24 hours and again on the fourth day.

The results of our experiments enable us to make several statements which characterize the sensitization and the hyperergic states:

1. A study of the interrelationship between sensitization and the hyperergic state by the alimentary method, i. e., by influencing the organism by various dietary regimes under ordinary living conditions, must be considered as the most valuable objective method, which also reveals the dynamics of the reactive properties of the organism.

2. The effect of dietary régimes upon the dynamics of the reactive states of the organism and in particular upon the hyperergic state is an experiment of physiological and general pathological value.

3. When the hyperergic state is produced experimentally it is necessary to distinguish in it two phases: a) the easily reversible (unstable) state of hyperergia which takes place during the first three months of sensitization; b) the irreversible (stable) phase of hyperergia, which in our observations takes place on the 6th to the 12th month after sensitization is produced. This phase of the hyperergic status it is possible and permissible to regard as the constitutionally acquired properties of hyperergia.

4. In the phase of reversible hyperergia the non-specific alimentary desensitization by a dietary regime gives a quick desensitizing effect up to an almost complete disappearance of the Arthus phenomenon even after 16 to 20 days of application of the régime.

5. In the phase of irreversible hyperergia the same alimentary treatment for the same period of time does not diminish the Arthus phenomenon or gives a barely perceptible diminution of the hyperergia and that only after a more prolonged treatment — after 30 to 48 days.

6. During the period of primary sensitization, a non-specific sensitizing dietary regime with an excess of carbohydrates and proteins considerably hastens the sensitization and the establishment of hyperergia.

7. After a non-specific desensitization the hyperergic state appears again without additional sensitization and it may therefore be only a question of a temporary suppression of the tissue hyperergic reaction but not of a complete disappearance of the latter.

8. In spite of the absence of any signs of the hyperergic state (latent hyperergia) as a result of the application of sensitization under the conditions of a desensitizing diet, the hyperergic mechanism appears spontaneously after some period of time (three months).

9. When the dynamics of the hyperergic state is being studied it is necessary to have in mind that the Arthus phenomenon, which is usually looked upon as a visible manifestation of hyperergia is not of absolute but of relative value, since the absence of the latter in desensitization does not in reality attest the removal of hyperergia, the latter being only transferred to a latent state — latent hyperergia, — which shows up ulteriorly without any additional sensitization.

10. The anaphylactic and hyperergic states, which are identical in origin, must be recognized as related, i. e., as having identical endogenic physiological and pathogenic mechanisms.

11. Summer weather, due to the influence of sun-rays upon the animal, considerably affects sensitization and the hyperergic state; in our experiments it reduced the sensitivity, i. e. exerted a desensitizing effect (which is being checked again by the author).

12. In alimentary specific desensitization, in the author's experiments with raw horse-meat, one and the same factor, depending on the initial state, (normergic or hyperergic) leads either to sensitization (at a normergic status) or to desensitization (at a hyperergic status) (this observation is now being checked).

13. Prolonged observations (for 2—3 years) on animals with hyperergic signs under experimental conditions indicate a natural desensitization when any additional sensitizing influence is absent.

On the basis of the given data on the interrelationship between sensitization and the hyperergic state, we shall attempt to elucidate some aspects of the dynamics of the rheumatic ailment.

It is well known from clinical practice that children may completely recover after the first attack of acute rheumatism. It is also known that the

rheumatic symptoms in children, generally, easily respond to the influence of the corresponding medical treatments. It is quite permissible to assume that in children we are dealing with an easily reversible rheumatic state and the task of the modern clinic of rheumatism consists in the removal of the sensitizing factors. But if the attacks of acute rheumatism are repeated at short intervals, especially in frequent anginas (anamnesis), and the child, who is afflicted with rheumatism, attains the age of puberty, then, — according to all the data of the clinico-anatomical material available, an irreversible rheumatic state sets in with such rheumatic patients; this irreversible state possesses a marked reactive disposition to respond with an attack of acute rheumatism to insignificant sensitizing factors. According to the data of aut psy such rheumatic patients are doomed, and they will perish either during a relapse from decompensation in the stage of development of rheumatic sclerosis (3rd to 4th month of the disease) or from sepsis lenta.

The difficulty of solving this problem by the clinic lies in the fact that relapses most often take the form of dispensary acute rheumatism (cardiac form) and the diagnosis of such relapses is difficult. In such cases the outpatient physicians often register patients with cardiac affection as influenza patients.

In conclusion we will note that the corresponding autopsy material shows that anti-rheumatic therapy is still imperfect and the problem of curing acute rheumatism is not yet solved.

Thus, we come to the conclusion that a comparative pathological study of the dynamics of the rheumatic ailment indicates these manifestations of the hypererergic state in rheumatic patients f llow a definite law. The generally accepted methods of curing acute rheumatism must be considered as incomplete in the light of our experimental and clinical data. The task of the modern clinic of acute rheumatism is to prevent the setting in of the irreversible rheumatic status (an acquired constitutional status) in the rheumatic patient.

The prophylactic effect upon the „disposition" of the rheumatic patient to the hyperergic reaction during periods between the attacks demands the attention of the clinicist in their study of acute rheumatism.

Проблема ендокардиту і алергія

Проф. В. Т. Талалаєв (Москва)

Як відомо, в ученні про ендокардит є багато нерозв'язаних питань. Тільки вивчення алергії дозволяє нам по-новому висвітлити це захворювання. Нам гарно відомі суперечні дані. Переважна більшість ендокардитів інфекційного походження, і в той же час більшість інфекційних захворювань не супроводиться ендокардитом. Ми й досі не можемо відповісти на питання, в яких же випадках при септичних захворюваннях можна сподіватися ендокардиту, тобто які закономірності його виникнення. Сучасна патологоанатомічна класифікація ендокардитів (Krischner, Талалаєв) подає чотири основі форми їх: 1) верукозний ендокардит (Endocarditis verruc. simplex), 2) ревматичний дифузний ендокардит, 3) поліпозний ендокардит, 4) виразковий (поліпозно-виразковий) ендокардит.

Верукозний ендокардит спостерігається переважно при гострому ревматизмі, іноді при тубекульозі, ракових кахексіях і при деяких септичних, переважно диплококових, захворюваннях, які рано кінчаються смертю. При дослідженнях цієї форми ендокардитів завжди вражає відсутність мікробної флори на бородавчастих ніжних нашаруваннях клапанів. Свого часу висловлювалося припущення про токсичне, а не бактеріальне походження верукозного ендокардиту.

Ревматичний дифузний ендокардит характеризується, крім бородавчастих нашарувань, дифузним ревматичним ураженням клапанів. Бородавчасті нашарування на клапанах при гострому ревматизмі, як правило, дають негативні результати при посівах. Поліпозний ендокардит характеризується великими поліпозними нашаруваннями і, як правило, завжди несе в собі ту або іншу легко виявлювану бактеріальну флору. Ця форма спостерігається при лентозному ендокардиті та банальних септичних захворюваннях і легко переходить у виразковий ендокардит. Безпосередня інфекційність поліпозного ендокардиту ніколи ні в кого не викликала сумнівів.

Виразковий ендокардит, будучи безперечно інфекційного походження, спостерігається при септичних захворюваннях.

Вивчаючи ендокардит, експериментатори і патологи виявили дуже цікаві дані. У коней, сенсибілізованих підшкірно коковою культурою, Біллінг при повторному інтравенозному введенні тої ж культури одержав ендокардит; коні ж несенсибілізовані гинули при інтравенозному введенні від загального сепсису, як правило, без ендокардитів. Подібні результати при цій же методиці одержала в шести кроликів Фрейфельд. Мігунов на великому експериментальному матеріалі одержав у сенсибілізованих кроликів у 40—50% ендокардит, а в несенсибілізованих, як правило, сепсис без ендокардитів. Ці дані дають змогу визнати в верукозному ендокардиті внутрішньосудинний феномен гіперергічної реакції.

Самий механізм виникнення верукозного ендокардиту, за даними Hess-a, Bittorf-a та інших, видимо, залежить від ендотеліального феномену, який виявляється в такому: якщо зробити масаж мочки уха, то це веде до надходження в кров великої кількості ендотеліальних клітин (Endothel-

symptom). Ендотеліальна вистилка судинної системи виявляє проліферативно-десквамативні явища, які на клапанах можуть виражатися тільки десквамацією, видимо, в результаті механічного змикання. В судинній системі можуть виникати вузликові проліферації ендотелію з дальшою десквамацією. Дійсно, наше дослідження ревматичного матеріалу нерідко показувало верукозний ендартеріїт і ендофлебіт, який іноді переходить у тромбоартеріїт і тромбофлебіт. Ті самі зміни, але типу виразкового ендартеріїту, звичайно находять і при лентозному ендокардиті. Отже в результаті ендотеліального феномену, як симптом алергічної реакції ендотелію на клапанах, виникають ніжні бородавчасті нашарування, які не є тому безпосередньо інфекційною формою захворювання клапана, а знаменують алергічну форму реакції ендотеліальної стінки судинного русла взагалі і клапана зокрема.

Отже проблема верукозного ендокардиту є не стільки проблемою інфекції, скільки проблемою реакції ендотелію судинного русла. В цьому стражданні етіологічний фактор (інфекція) опосереднена у власних закономірностях хворого організму виникненням гіперергічного патогенетичного механізму.

Учення про алергію в питанні про ендокардит дало змогу викрити саме взаємовідношення етіологічного і патогенетичного факторів.

Указані дані і міркування ясно відповідають нам, чому спроби бактеріологічного дослідження верукозного ендокардиту, як правило, давали негативні результати. Особливо це треба визначити щодо гострого ревматизму. При останньому переважно буває верукозна форма ендокардиту. Саме виникнення верукозного ендокардиту виходить з мікробіологічних проблем і стає проблемою макробіологічною, як феномен підвищеної (гіперергічної) реакції ендотеліальної вистилки судинного русла при інфекційному захворюванні.

Якщо в патогенезі септичних захворювань виникає гіперергічна реакція судинної стінки, то такі форми сепсису і будуть супроводитися ендокардитом, який на початку свого розвитку завжди буде верукозним і тільки при вторинному інфікуванні цих нашарувань з крові він швидко переростає в поліпозний або виразковий ендокардит.

Отже в анамнезі всякого септичного поліпозного та виразкового ендокардиту завжди буде стадія, хоча б і дуже коротка, первинного абактеріального верукозного ендокардиту, який (про це було сказано вище) виникає на грунті ендогенних патогенетичних механізмів макроорганізму.

У світлі даних учення про алергію сучасне учення про ендокардит стає ясним і чітким. Це побуджує нас старанно вивчати патогенез тих форм захворювань, які супроводяться ендокардитом.

Проблема эндокардита и аллергия

Проф. В. Т. Талалаев (Москва)

Современная патологоанатомическая классификация эндокардитов дает четыре основные формы их: 1) веррукозный эндокардит (endocard. verrucosa simplex), 2) ревматический диффузный эндокардит, 3) полипозный эндокардит, 4) язвенный (полипозно-язвенный) эндокардит.

Биллинг у лошадей, сенсибилизированных подкожно кокковой культурой, при повторном интравенозном введении той же культуры получал эндокардит; лошади несенсибилизированные при интравенозном введении погибали от общего сепсиса, как правило, без эндокардита. Подобные результаты при этой же методике получила у шести кроликов Фрейфельд.

Мигунов на большом экспериментальном материале получил у сенсибилизированных кроликов в 40—50% эндокардит, а у несенсибилизированных — сепсис без эндокардита. Эти данные дают возможность признать в веррукозном эндокардите внутрисосудистый (эндотелиальный) феномен гиперергической реакции.

В результате эндотелиального феномена на клапанах возникают нежные бородавчатые наложения, которые не являются поэтому непосредственно инфекционной формой страдания клапана, а знаменуют аллергическую форму реакции эндотелиальной стенки сосудистого русла вообще и клапана в частности.

Таким образом, проблема веррукозного эндокардита есть не столько проблема инфекции, сколько проблема реакции эндотелия сосудистого русла. В этом страдании этиологический фактор (инфекция) опосредован в закономерностях больного организма через возникновение гиперергического патогенетического механизма. Учение об аллергии в вопросе об эндокардите дало возможность вскрыть самое взаимоотношение этиологического и патогенетического факторов.

Указанные данные и соображения дают нам ясный ответ, почему бактериологическое исследование веррукозного эндокардита, как правило, вело к негативним результатам; особенно это надо отметить для острого ревматизма. Последний является главным носителем этой формы эндокардита. Само возникновение этой формы эндокардита становится макробиологической проблемой, как феномен повышенной (гиперергической) реакции эндотелиальной выстилки сосудистого русла в условиях инфекционного страдания.

Если в патогенезе септических страданий возникает гиперергическая реакция сосудистой стенки, то такие формы сепсиса и будут сопровождаться эндокардитом, который в начале своего развития вседа будет веррукозным эндокардитом и в силу только вторичного инфицирования этих наложений из протекающей крови быстро перерастает в полипозный или язвенный эндокардит.

Таким образом, в анамнезе всякого септического полипозного и язвенного эндокардита всегда будет стадия, хотя бы и очень кратковременная, первичного абактериального веррукозного эндокардита, который возникает на основе эндогенных патогенетических механизмов макроорганизма.

В свете данных учения об аллергии современное учение об эндокардите получает стройное и ясное освещение. Эти данные побуждают нас тщательно изучать патогенез тех форм заболеваний, которые сопровождаются эндокардитом.

The Problem of Endocarditis and Allergy

by Prof. V. Talalayev (Moscow)

The modern pathologico-anatomical classification of endocarditis gives four basic forms of this disease: 1. verrucous endocarditis (Endocard. verrucosa simplex), 2. rheumatic diffused endocarditis, 3. polypous endocarditis, 4. ulcerative (polypous-ulcerative) endocarditis.

Billing obtained endocarditis in horses after a preliminary sensitization by subcutaneous administration of a coccus culture and a repeated subcutaneous injection of the same culture. When the same culture was injected subcutaneously to non-sensitized horses, the latter died as a rule from a general sepsis without endocarditis. Similar results were obtained by the same methods on six rabbits by Freifield. Migulov, — on a large experimental mate-

rial, — obtained in sensitized rabbits endocarditis in 40 to 50% of all the cases, while non-sensitized animals gave a sepsis without endocarditis. These data suggest that verrucous endocarditis is an intravascular (endothelial) phenomenon of a hyperergic reaction.

As a result of the endothelial phenomenon fine wart-like elevations of the endothelium which are not, therefore, the direct infection form of the valvular affection, but represent an allergic form of the reaction of the endothelial wall of the vascular bed, in general, and the valve in particular.

Thus the problem of verrucous endocarditis is not so much a problem of infection as a problem of the reaction of the endothelium of the vascular bed. In this affection the etiological factor — infection — leads to the appearance of a hyperergic inflammation. The study of allergy in the problem of endocarditis led to the discovery of the interrelationship between the etiological and pathogenetic factors.

The above data and considerations give us a clear answer as to why the bacteriological investigation of verrucous endocarditis gave, as a rule, negative results; this applies especially to acute rheumatism. The latter is the chief carrier of this form of endocarditis. The very appearance of this form of endocarditis becomes a microbiological problem, as a phenomenon of a heightened (hyperergic) reaction of the endothelial lining of the vascular bed under the conditions of infectious ailment.

If a hyperergic reaction of the vascular wall appears in the pathogenesis of the septic ailments, such forms of sepsis will be accompanied by endocarditis, which will always be a verrucous endocarditis at the beginning of its development; only due to a secondary hematogen infection does it rapidly become a polypous or ulcerative endocarditis.

Thus in the anamnesis of every septic polypous and ulcerative endocarditis there is always a stage, even if of short duration, of primary non-bacterial verrucous endocarditis, which appears on the basis of the endogenic pathogenetic mechanisms of the organism.

In the light of the data of the study of allergy, the modern study of endocarditis obtains a harmonious and clear explanation. These data induce us to make a detailed study of the pathogenesis of those forms of diseases which are accompanied by endocarditis.

Зміни кровоносних капілярів шкіри людини в періоді анафілактично-алергічних станів

Акад. М. Д. Стражеско і Ф. Я. Примак (Київ)

Протягом останніх десяти років у клініках акад. М. Д. Стражеско ведеться детальне вивчення і розробка семіотики та клініки хронічних інфекційних захворювань, при чому звертається особлива увага на стан і функцію капілярної системи шкіри, а також на випадіння різних реакцій шкіри при введенні в неї різноманітних антигенів і деяких фармакологічних речовин. Ці дослідження ведуться паралельно із всебічним вивченням обміну і різноманітними бактеріологічними та серологічними дослідами. Їх роблено не раз і не два в того самого хворого в різні періоди його захворювання, а значно частіше і при тому неодмінно після його видужання. Інакше кажучи, вивчення ведеться не статично, а в динаміці.

Проведені таким способом спостереження над стрептококовими захворюваннями уже незабаром після початку досліджень дозволили переконатися, що при всякому септичному процесі (однаково чи гострий він, чи хронічний) в тій або іншій мірі захоплюється то вся система, то окремі її ділянки і завжди пошкоджується судинний ендотелій (ендотеліоз), а також часто ушкоджується товща всієї стінки судини, в результаті чого розвиваються флебіти, перифлебіти, артеріїти або періартеріїти, а в капілярній системі — капілярити.

Про таку поразку судинної системи говорили в своїх доповідях „Про затяжний ендокардит“ акад. М. Д. Стражеско і покійний проф. Н. А. Скульський у доповіді „Про поразки капілярів при ендокардиті“ на дев'ятому з'їзді терапевтів. Якщо в той час, в 1927 р., таке твердження звучало до певної міри, як новина, і могло здаватися дивним, то тепер, після ряду робіт як наших союзних авторів, так і іноземних, цей факт треба визнати беззаперечним, закономірним і остаточно доведеним. Його можна сформулювати так: при кожній септичній інфекції в тій або іншій мірі неодмінно ушкоджується у своїх біологічних властивостях і міняється морфологічно судинна стінка. Вистелена ендотелієм, вона, поперше, бере активну участь у боротьбі з інфекцією, подруге, виробляє імунні тіла.

Тому, вивчаючи алергічні стани в людини, не можна було обійтися без обслідування периферичної судинної системи і насамперед без капіляроскопії. І нашим завданням було капіляроскопічно дослідити шкірні кровоносні волосні судини в осіб з різними проявами алергічних та анафілактичних станів.

Повторні систематичні спостереження проведено в цьому напрямі у 97 чоловіка, які перебували у клініці з приводу: гострого суглобового ревматизму — 78, трихінелозу — 8, бронхіальної астми — 5, вузлуватої еритеми — 4 і ревматичної пурпури — 2. Дослідження показало, що при всіх цих станах виявилися більш-менш глибокі зміни в морфології і в функції кровоносних капілярів, які були найрізкіше виражені в періоді максимальних проявів алергічного стану і які поступово зникали в міру видужання хворого.

Якщо взяти на увагу, що досліджені нами хворі були люди різної професії і віку, люди неоднакової конституції і до того ж з різними проявами захворювання, то будуть зрозумілі великі труднощі з підсумуванням всіх даних капіляроскопії. Проте, співставляючи ці дані в усіх наших хворих, можна простежити ряд характерних змін в капілярному руслі, які мають певну закономірність і, очевидно, спільну причину.

Основну групу наших алергічних станів дають хворі з гострим суглобовим ревматизмом. І тому ми особливо спиняємося на даних дослідження капілярної системи якраз цієї групи, не зважаючи на те, що ці дані вже були повідомлені на Всесоюзній нараді по ревматизму. Підсумовуючи особливості капілярного русла в періоді гострого суглобового ревматизму, ми на цій нараді вказували, що зміни капілярів сходять:

1. До втрати нормального співвідношення між артеріальним і венозним відділами капілярної петлі в більшості видимих капілярів в результаті розширення венозного і перехідного відділів багатьох капілярів або в наслідок деякого звуження привідного коліна.

2. До значного зменшення кількості капілярів правильної шпилькуватої форми і до зв'явлення надто різноманітних формою і величиною капілярів, які становлять не так уже рідко більшість видимих капілярних петель.

3. До появлення в венозному і перехідному відділах помітної покрученості, розширень, аневризматичних вибухань поряд з розширенням часом субкапілярного сплетення і появою анастомозів.

4. Приблизно в 25% випадків до надмірного звуження капілярних петель, майже до повного їх запустівання, так що артеріальне і венозне коліна іноді навіть не різняться одне від одного.

5. В окремих випадках до крововиливів, при яких спостерігається деформація капілярних петель, поява аневризматичних вибухань, крововиливів коло самих капілярів, що указує взагалі на поразку самої судинної трубки. Роботи акад. М. Д. Стражеско і проф. Н. А. Скульського довели, що пошкодження капілярів протягом гострого поліартриту є таким же обов'язковим процесом як і міокардит. Ці явища найрізкіше, і при тому гостро розвиваючися, виступають при peliosis rheumatica. Їх з погляду імунобіологічного можна трактувати як феномен Sanarell—Shwartzman-а в людини.

6. Нарешті, в деяких випадках до того, що в окремих ділянках, а іноді в цілому капілярі не помітно кров'яної струмини, немає еритроцитів, що біжать по капіляру. Тут капіляр наповнений тільки ніби плазмою крові без формених елементів.

Всі ці зміни, що спостерігалися на висоті ревматичного гострого процесу, в більшості випадків поступово зникали в міру видужання. І капіляроскопія тоді показувала далеко менший поліморфізм капілярних петель, ніж на початку дослідження.

Далі звертало на себе увагу (приблизно в 40% всіх випадків гострого ревматизму) помітне зменшення загальної кількості видимих петель і нерівномірний розподіл шкірної капілярної сітки під час загострення ревматизму. В усіх цих випадках капіляри розташовувалися ніби групами, між якими лишалися значні простори без видимих судин. Це своєрідне явище, ніби „плішивість" особливо чітко виступало коло краю нігтя, коли перший ряд капілярів розташовувався по діаметру поля зору. Капіляри тут нерідко виступали в формі точок, обривків, коротких петель і т. д. Під час видужання в подібних випадках спостерігається явне збільшення кількості видимих капілярів. Часом трудно було вирішити, як треба пояснити це збільшення — чи зменшенням перикапілярної набряклості і поліпшенням в результаті цього видимості капілярних

петель, чи справжнім збільшенням кількості функціонуючих капілярів в результаті розширення судин, що були спалися.

Приблизно в чверті наших випадків під час видужання виступало помітне розширення субкапілярного венозного сплетення при досить розширеному венозному і перехідному відділах більшості функціонуючих капілярів. Значні розширення в артеріальному коліні створюють враження атонічного розширення капілярного русла, паретичного його стану, який розвивається після перенесеного ревматизму. Розв'язати остаточно це питання можна буде тільки в тому разі, якщо нам удасться дослідити під час гострого стану тих хворих, у яких ми вивчили стан капілярної системи до захворювання ревматизмом.

Слід також відмітити паретичний стан, який розвивається в момент стихання ревматичного загострення. В різко виражених випадках подібного парезу спостерігалося навіть сповільнення кров'яної струмини, наростання явищ стазу і збереження перикапілярної набряклості при наростанні ціанотичного відтінку поля зору. Одним словом, тут картина нагадувала випадки початкової декомпенсації кровообігу, яка покищо проявляється застоями в периферичній системі. Крайня повільність струмини крові, явища стазу і парез капілярного русла, який спостерігається після приступів гострого ревматизму, нагадують загалом картину вазоневротичного діатезу. І нам здається, що дисфункція периферичної шкірної капілярної системи, яка (дисфункція) лишається після перенесеного ревматизму, є основною причиною надзвичайної чутливості ревматиків до всяких температурних хитань.

Такий торпідний шкірний кровообіг легко пояснює надзвичайну уразливість ревматиків, легку появу в них нових загострень після різних охолоджень, бо в них судинна система настільки розслаблена, що не спроможна належно реагувати на холод, вогкість тощо.

Нарешті, на останньому місці серед відмічених нами особливостей капілярного кровообігу слід поставити зміни характеру самої кров'яної струмини. У більшості випадків спостерігається значна нерівномірність протікання крові не тільки в ряді сусідніх капілярів, але навіть і в самій петлі: протягом якихнебудь двох-трьох хвилин можна буває бачити, як досить прискорене протікання змінялося великим сповільненням, яке доходило до повного спинення. Спинення кров'яної струмини змінялося потім значним прискоренням її.

Але спостерігалися випадки, коли перед цим прискоренням ставалося ще своєрідне „розкачування" спиненого стовпця крові з венозного відділу назад в артеріальний і навпаки. „Розкачування" це змінювалося часом навіть справжнім зворотним рухом крові з венозного в артеріальний відділ і лише потім воно переходило в досить прискорене протікання у звичайному напрямі. В деяких випадках нерівномірність протікання крові особливо виступала при порівнянні функції ряду сусідніх капілярів. Тоді можна було спостерігати зразу різні етапи ненормального протікання. Сама маса крові в судинних трубках частіше мала вигляд рівномірного суцільного стовпця, але досить часто з'являлося протікання крові грудочками і зернятками із значними перервами між грудочками еритроцитів.

Проте капіляроскопія, проведена систематично у хворих із стрептококовими захворюваннями, дозволила найти не тільки описані характерні зміни в капілярній системі, але і виявити значні зміни в самій шкірі, а саме в її сполучнотканинному шарі. Тут під час гострого ревматичного стану виступає на перше місце набряклість сполучнотканинного сосочкового шару шкіри, яка буває абсолютно в усіх випадках гострого суглобового ревматизму. В одних хворих вона проявлялася помітним

помутнінням поля зору, „змазаністю" капілярних контурів, поганою видимістю сосочкового шару і підсосочкового венозного сплетення, досягаючи в деяких випадках надто різких ступенів і ховаючи часом капілярну систему від дослідника. Ця набряклість найрізкіше виражена в ділянці хворих суглобів і коло краю нігтя відповідних кінцівок, була також ясно виражена на непошкоджених ревматичним артритом кінцівках і навіть на шкірі тулуба. Поява набряклості під час розвитку загострень передувала нерідко морфологічним змінам капілярної сітки. Набряклість ця іноді спостерігалася, правда, в меншій мірі і в періоді видужання навіть там, де можна було відмітити виразне поліпшення функції капілярної системи.

На нашому матеріалі ми не могли установити якоїнебудь залежності між станом капілярного русла і розвитком перикапілярного набряку. Набряклість чітко виступала при паретичному стані капілярних петель і не менш різко розвивалася у випадках крайнього звуження всієї системи. Більше того, в ряді випадків створювалося враження, що волосні кровоносні судини були ніби стиснуті і майже зовсім запустівали в результаті надмірної набряклості навколишньої тканини.

Розвиток перикапілярної набряклості був істотною ознакою в ряді інших алергічних станів. Він спостерігався при трихінелозі, виступаючи тут часом досить чітко, але все таки не досягаючи таких різких ступенів, як в деяких випадках гострого суглобового ревматизму. Помітно була виражена набряклість у випадках ревматичної пурпури та вузлуватої еритеми. При цьому у випадках з erythema nodosum перикапілярна набряклість мала явно гніздний характер і досягала на місці вузлів такого різкого ступеня, що кровоносні капіляри через неї не були видні. Але і в інших ділянках шкіри, не пошкоджених еритематозними вузлами, можна було виявити ряд виразних ознак мікроскопічної набряклості. Цю набряклість ми змогли спостерігати і при бронхіальній астмі, особливо в одному випадку, який перебігав з появою уртикарних елементів на шкірі тулуба і кінцівок якраз під час астматичних приступів.

Але самою перикапілярною набряклістю зміни в цих групах не обмежувалися. В більшості випадків виступали чіткі зміни морфології і функції самої капілярної системи, які дуже нагадують стан капілярного русла при гострому ревматизмі. Правда, при бронхіальній астмі і в ряді випадків трихінелозу ознаки пошкодження самих капілярів виступали не так чітко, як в деяких випадках вузлуватої еритеми, а особливо при ревматичній пурпурі. Тут також нерідко зникало звичайне співвідношення між артеріальним і венозним відділами капілярних петель в результаті помітних розширень венозного і перехідного відділів багатьох капілярів. Велике зменшення кількості петель правильної шпилькуватої форми, помітне вкорочення самих петлів, поява покрученості і нерівномірності контурів виступали то більш, то менш різко майже в усіх випадках. Але при ревматичній пурпурі і в випадках вузлуватої еритеми поряд з явною деформацією капілярів спостерігалися явища різкого їх пошкодження аж до розривів самих петель з дальшими крововиливами. Аневризматичні вибухання, покрученість, надзвичайне розширення переважно перехідних і венозних відділів капілярних петель зустрічалися не так уже рідко майже в усіх наших випадках поряд з явною зміною звичайного характеру кров'яної струмини.

Часто рівномірність протікання крові зникала і можна було бачити, як значне прискорення кров'яної струмини мінялося сповільненням і навпаки. Ця нерівномірність чітко виступала при довгочасному спостереженні того самого капіляра, і тоді можна було бачити, як прискорене протікання крові зразу сповільнювалося і навіть змінялося повним ста-

зом. Чітко ця нерівномірність виступала при порівнянні діяльності кількох сусідніх капілярів. Але з усіх наших випадків особливо виділяються випадки гострого ревматизму, де часом спостерігалася поява в капілярних петлях значних ділянок без еритроцитарного вмісту. Поодинокі еритроцити, що перебігають в таких ділянках, і еритроцитарний вміст, який нормально рухається тільки на початку привідного і в кінці одвідного відділів з дальшим заповненням всього капіляра, показували, що капіляр не запустіває, що він функціонує.

Виходячи з наших спостережень, можна вважати, що найпостійнішим симптомом алергічних станів є, взагалі, перикапілярна набряклість. Проте характер розвитку і зникнення набряклості, не залежно до деякої мірі від діяльності капілярів, указує на значну роль екстраваскулярних факторів.

Тут не треба доводити, що підвищена фіксація води в тканинах і її накупчення в міжтканинних просторах (тканинна гідрофілія за Ляббе), гідросинтазія за Ісковеско) зв'язані насамперед з порушенням тканинного метаболізму. Якраз сполучній тканині належить величезна роль не тільки в водно-сольовому (Schade, Strauss), але й у білковому обміні (Joseph Kyrle). Шкіра, будучи органом обміну речовин і маючи до 20% загального білкового складу організму (Капланський), очевидно, не останньою буде реагувати на всякі зміни нормального метаболізму, фіксуючи тут то більші, то менші кількості води. Ми особливо спиняємося на набряклості сполучнотканинного шару шкіри при ревматизмі, бо набряк, видимо, є одною з найхарактерніших рис ревматичного стану, взагалі. Так, патогістологічні дослідження показують, що вже в гострому періоді поліартриту нерідко спостерігаються значні морфологічні порушення в м'язових волокнах, які виражаються в набряклості останніх, в утраті ними поперечної смугастості, у восковидному переродженні (акад. Стражеско).

Явну перикапілярну набряклість ми зустрічали і при інших алергічних станах. І, хоч вона не скрізь однакова, проте причину її доводиться шукати також в алергічних станах організму. Очевидно і в її основі лежить те саме порушення тканинного обміну, яке, спричиняючи перевагу процесів дисиміляції над процесами асиміляції, приводить також до підвищеної фіксації води і до вираженого перикапілярного набряку. Ми не можемо детально спинитися на механізмі порушення тканинного метаболізму, що приводить до розвитку мікроскопічного набряку. Але, очевидно, доведеться визнати і тут немаловажну роль продуктів білкового обміну самих тканин, які фіксуються в сполучнотканинному шарі і які, як показали роботи Lewis-a, Ebbecke, Dale, Schenk-a, Doerr-a, Heubner-a, Freund-a, Gottlieb-a та інших авторів, виникають в самих тканинах організму і, фіксуючуся тут, приводять до набухання тканинних елементів, викликаючи одночасно або вторинно порушення функції кровоносних капілярів, що проходять тут.

Тепер питається, яке значення для розуміння суті алергічного стану мають результати наших досліджень і наскільки підкріплюють або заперечують вони усталену думку, що алергічно-анафілактичний стан організму, а не сама специфічність його причини визначає всю клінічну картину хвороби.

Якщо додержуватися погляду акад. О. О. Богомольця на анафілаксію, що при введенні малих доз антигену (при сенсибілізації) в організмі виробляються антитіла, які лишаються в клітинах, бо подразнення по суті мале, то треба визнати, що при повторному надходженні антигену стається адсорбція його в клітинах і коагуляція при допомозі антигену, в результаті чого настає інактивування патологічних процесів у клітині

і життя клітин знеправлюється і навіть припиняється. Це знеправлення життя клітинних елементів у шкірі і капілярах ми бачимо при капіляроскопії. В момент надходження з фокуса антигену останній адсорбується ретикуло-ендотеліальними елементами шкіри та ендотелієм капілярів. У сполучнотканинному шарі шкіри знеправлюються життьові процеси, очевидно, також порушуються процеси водно-сольового обміну, і ми бачимо набряк сполучнотканинного шару шкіри. Ендотелій же капілярної стінки міняє свої фізіологічні властивості і дегенерується. Капіляри в силу цього міняють свою структуру та свою функцію і справа доходить навіть до утворення аневризм, до порушення цілості капілярів — звідси крововиливи в шкіру, часом навіть помітні макроскопічно, наприклад, при purpura rheumatica (феномен Shwartzman-a). Іноді припиняється протікання кров'яних тілець, і капіляр переповнюється самою плазмою, що нагадує феномен Gerlach-Fröhlich-a в сенсибілізованої жаби.

Отже, генезис описаних змін у шкірі і в капілярній системі з цього погляду стає зрозумілим, а наявність цих характерних змін є ще одним підтвердженням тої думки, що основна причина процесу — алергічно-анафілактичний стан організму. Минає останній, і майже всі вище відмічені зміни у сполучнотканинному шарі шкіри та в капілярній сітці зникають. Іноді ж лишається на той або інший час функціональна в'ялість капілярної системи.

Закінчуючи наше повідомлення, ми повинні ще раз підкреслити те, що на висоті алергічного стану виявляються помітні морфологічні і функціональні зміни кровоносних капілярів і виступає помітна набряклість сполучнотканинного шару шкіри.

Всі ці явища в міру поліпшення загального стану і зникнення алергічних проявів поступово сходять нанівець. Але зміни сполучнотканинного шару (набряклість його) характеризуються більшою постійністю і стійкістю, ніж зміни самої капілярної сітки.

Изменение кровеносных капилляров кожи человека в периоде анафилакто-аллергических состояний

Н. Д. Стражеско и Ф. Я. Примак (Киев)

В последние десять лет в клиниках акад. Н. Д. Стражеско детально изучается и разрабатывается семиотика и клиника хронических инфекционных заболеваний. Особое внимание обращается на состояние и функцию капиллярной системы кожи, а также на выпадение различных реакций кожи при введении в нее антигенов и фармакологических веществ. Эти исследования ведутся параллельно со всесторонним изучением обмена и разнообразными бактериологическими и серологическими исследованиями, при чем они делаются не один, не два раза у одного и того же больного в различные периоды его заболевания и обязательно по его выздоровлении. Иными словами, изучение ведется не статически, а в динамике.

Проведенные таким образом наблюдения над стрептококковыми заболеваниями уже вскоре после начала их показали, что при всяком септическом процессе (остром и хроническом) захватывается то вся сосудистая система, то отдельные ее участки и всегда поражается сосудистый эндотелий (эндотелиоз), а также зачастую толща всей стенки сосуда, в результате чего развиваются флебиты, перифлебиты, артериты или

периартериниты, а в капиллярной системе капилляриты. О таких поражениях сосудистой системы говорили в своих докладах „О затяжном эндокардите" акад. Н. Д. Стражеско и покойный профессор Н. А. Скульский в докладе „О поражении капилляров при эндокардите", на IX съезде терапевтов. Если в то время, в 1927 году, такое утверждение было, до известной степени, новым, а может быть и странным, то теперь, после ряда работ как у нас в Союзе, так и за границей, этот факт нужно признать неоспоримым, доказанным и закономерным. Его можно сформулировать так: при каждой септичной инфекции в той или иной мере обязательно поражается в своих биологических свойствах и изменяется морфологически сосудистая стенка. Выстланная эндотелием, она, с одной стороны, принимает активное участие в борьбе с инфекцией, а с другой— вырабатывает иммунные тела.

Поэтому, изучая аллергические состояния у человека, нельзя было обойтись без исследования периферической сосудистой системы и прежде всего без капилляроскопии. И нашей задачей являлось капилляроскопическое исследование кожных кровеносных волосных сосудов у лиц с различными проявлениями аллергических и анафилактических состояний.

Повторным систематическим наблюдениям подверглось в общем 97 человек, находившихся в клинике по поводу: острого суставного ревматизма — 78, трихинелоза — 8, бронхиальной астмы — 5, узловатой эритемы — 4 и ревматической пурпуры — 2. Оказывается, что при всех этих состояниях обнаруживались глубокие изменения в морфологии и функции кровеносных капилляров, наиболее резко выраженные в периоде максимальных проявлений аллергического состояния и постепенно исчезающие по мере выздоровления больного.

Обследованные нами больные были люди различной профессии и возраста, люди неодинаковой конституции и к тому же больные с разнообразными проявлениями основных заболеваний; отсюда понятна значительная трудность суммирования всех данных капилляроскопии. Тем не менее, сопоставляя эти данные у всех наших больных, можно проследить ряд характерных изменений в капиллярном русле, имеющих определенную закономерность и, очевидно, какую-то общую причину. В периоде острого суставного ревматизма изменения капилляров сводились:

1. К потере нормального соотношения между артериальным и венозным отделом капиллярной петли в большинстве видимых капилляров в результате расширения венозного и переходного отделов многих капилляров или же некоторого сужения приводящего колена.

2. К значительному уменьшению числа капилляров правильной шпилькообразной формы и к появленяю крайне разнообразных по форме и величине капилляров, составляющих не так уж редко большинство видимых капиллярных петель.

3. К появлению в венозном и переходном отделах заметной извитости, расширений, аневризматических выбуханий, наряду с расширением порой субпапиллярного сплетения и появлением анастомозов.

4. Приблизительно в 25% случаев к чрезмерному сужению капиллярных петель, почти к полному их запустеванию, так что артериальное и венозное колено иногда даже не отличались друг от друга.

5. В отдельных случаях к появлению кровоизлияний, при которых замечается деформация капиллярных петель, появление аневризматических выбуханий, кровоизлияний возле самых капилляров, что указывает на поражение самой сосудистой трубки. Работами акад. Н. Д. Стражеско и проф. Н. А. Скульского доказано, что „повреждение капилляров в течение острого полиартрита является таким же обязательным процессом как и миокардит". Эти явления резче всего, и при том развиваясь остро,

выступают при peliosis rheumatica. Их с точки зрения иммунобиологической можно трактовать как феномен Sanarelli—Shwartzman-а у человека.

6. Наконец, в некоторых случаях к тому, что в отдельных участках, а иногда в целом капилляре не было заметно кровяного тока, бегущих эритроцитов. Капилляр был наполнен только как будто одной плазмой крови без форменных элементов.

Все эти изменения, наблюдавшиеся на высоте ревматического острого процесса, в большинстве случаев постепенно исчезали по мере выздоровления; и капилляроскопия тогда обнаруживала гораздо меньший полиморфизм капиллярных петель, чем в начале исследования.

Далее обращало на себя внимание (приблизительно в 40% всех случаев острого ревматизма) заметное уменьшение общего количества видимых петель и неравномерное распределение кожной капиллярной сети во время обострения ревматизма. В этих случаях капилляры располагались как бы группами, между которыми оставались значительные пространства без видимых сосудов. Это своеобразное явление, как бы „плешивость", особенно отчетливо выступала у края ногтя, когда первый ряд капилляров располагался по диаметру поля зрения. Капилляры тут нередко выступали ввиде точек, обрывков, коротких петель и т. д. Зато в подобных случаях во время выздоровления наблюдается явственное увеличение количества видимых капилляров.

Наконец, на последнем месте среди отмеченных нами особенностей капиллярного кровообращения стоят изменения характера самого кровотока. В большинстве случаев наблюдается значительная неравномерность течения крови не только в ряде соседних капилляров, но даже в одной и той же петле, и в продолжении каких-нибудь двух, трех минут можно бывает видеть, как довольно ускоренный ток сменялся значительным замедлением, доходившим до полной остановки. Остановка кровотока сменялась потом значительным ускорением. Но были случаи, когда перед этим ускорением происходило еще своеобразное „раскачивание" остановившегося столбика крови из венозного отдела назад в артериальный и обратно. „Раскачивание" это сменялось порой даже настоящим обратным движением крови из венозного в артериальный отдел и лишь потом оно переходило в довольно ускоренный ток в обычном направлении. В некоторых случаях неравномерность течения крови особенно выступала при сравнении функции ряда соседних капилляров. Тогда можно было наблюдать сразу различные этапы ненормального течения. Сама масса крови в сосудистых трубках чаще имела вид равномерного, сплошного столбика, но довольно часто появлялось глыбчатое и зернистое ее течение со значительными перерывами между глыбками эритроцитов.

Однако капилляроскопия, проведенная систематически у лиц с стрептококковыми заболеваниями, позволила найти не только характерные описанные изменения в капиллярной системе, но и значительные изменения в самой коже, именно в ее соединительнотканном слое. Здесь во время острого ревматического состояния выступает на первом месте отечность соединительнотканного сосочкового слоя кожи, которая бывает во всех случаях острого суставного ревматизма. У одних больных она выступала в виде заметного помутнения фона поля зрения, „смазанности" капиллярных контуров, плохой видимости сосочкового слоя и подсосочкового венозного сплетения. У других же она достигала крайне резких степеней, скрывая порой капиллярную систему от исследователя. Эта отечность, резче всего выраженная в области больных суставов и у края ногтя соответствующих конечностей, была ясно заметна на непораженных ревматическим артритом конечностях и даже на коже туловища.

Развитие перикапиллярной отечности было существенным признаком и других аллергических состояний. Оно наблюдалось при трихинелозе, порой довольно отчетливо, но все таки не достигало таких резких степеней, как в некоторых случаях острого суставного ревматизма. Заметно была выражена отечность в случаях ревматической пурпуры и узловатой эритемы. В случаях с erythema nodosum перикапиллярная отечность носила явно гнездный характер и достигала на месте узлов такой резкой степени, что кровеносные капилляры из-за нее не были видны. Но и в других участках кожи, не пораженных эритематозными узлами, можно было обнаружить ряд явственных признаков микроскопической отечности. Эту отечность мы смогли наблюдать и при бронхиальной астме, особенно, в одном случае, протекавшем с появлением уртикарных элементов на коже туловища и конечностей как раз во время астматических приступов.

Но одной перикапиллярной отечностью изменения в этих группах не ограничивались. В большинстве случаев выступали отчетливые изменения морфологии и функции самой капиллярной системы, которые очень напоминают состояние капиллярного русла при остром ревматизме. Правда, при бронхиальной астме и в ряде случаев трихинелоза признаки повреждения самих капилляров выступали не так отчетливо, как при некоторых случаях узловатой эритемы и особенно при ревматической пурпуре. Но при ревматической пурпуре и в случаях узловатой эритемы наряду с явной деформацией капилляров были явления резкого их повреждения вплоть до разрывов самих петель с последующими кровоизлияниями. Аневризматические выбухания, извитость, чрезмерные расширения, преимущественно переходных и венозных отделов капиллярных петель, встречались не так уж редко почти во всех наших случаях наряду с явным изменением обычного характера кровотока. Часто равномерность течения крови исчезала и можно было видеть, как значительное ускорение кровотока сменялось его замедлением, и наоборот. Из всех наших случаев выделяется ряд случаев острого ревматизма, где порой наблюдалось появление в капиллярных петлях значительных участков без эритроцитарного содержимого. Одиночные эритроциты, пробегающие в таких участках, и нормально движущееся эритроцитарное содержимое лишь в начале приводящего и в конце отводящего отделов с последующим заполнением всего капилляра указывали, что капилляр функционирует.

Исходя из наших наблюдений, можно считать, что наиболее постоянным симптомом аллергических состояний является развитие перикапиллярной отечности. Однако характер развития и исчезновения отечности, не зависящих в некоторой степени от деятельности капилляров, указывает на значительную роль экстраваскулярных факторов.

Явную перикапиллярную отечность мы встречали и при других аллергических состояниях, хотя отечность эта была не везде одинакова, но причину ее приходится также искать в аллергическом состоянии организма. Очевидно, что и в ее основе лежит нарушение тканевого метаболизма, которое, вызывая преобладание процессов диссимиляции над процессами ассимиляции, приводит к повышенной фиксации воды и к явственному перикапиллярному отеку. Мы не можем останавливаться детально на механизме нарушения тканевого метаболизма, ведущем к развитию микроскопического отека. Но, очевидно, придется признать и тут немаловажную роль фиксирующихся в соединительнотканном слое продуктов белкового обмена самых тканей, которые, возникая и фиксируясь здесь, приводят к набуханию тканевых элементов, вызывая одновременно или вторично нарушение функции проходящих здесь кровеносных капилляров.

Какое значение для понимания сущности аллергического состояния имеют результаты наших исследований и насколько подкрепляют или отрицают они установившееся мнение, что аллергически-анафилактическое состояние организма, а не сама специфичность вызвавшей его причины определяет всю клиническую картину?

Если стать на точку зрения акад. А. А. Богомольца на анафилаксию, что при введении мелких доз антигена (при сенсибилизации) в организме вырабатываются антитела, которые остаются в клетках, ибо раздражение по сути мало, то нужно признать, что при повторном поступлении антигена происходят адсорбция его в клетках и коагуляция при помощи антитела, в результате чего наступает инактивирование патологических процессов в клетке и жизнь клеток извращается и даже приостанавливается. Это извращение жизни клеточных элементов в коже и капиллярах мы видим при капилляроскопии. В момент поступления из очага антигена последний адсорбируется ретикуло-эндотелиальными элементами кожи и эндотелием капилляров. В соединительнотканном слое кожи извращаются жизненные процессы; очевидно, также нарушаются процессы водно-солевого обмена, и мы видим отек соединительнотканного слоя кожи. Эндотелий же капиллярной стенки меняет свои физиологические свойства и дегенерируется; капилляры в силу этого меняют свою структуру и свою функцию; даже образуются аневризмы, нарушается целость капилляров; отсюда кровоизлияния в кожу, порой даже макроскопические, например, при purpura rheumatica (феномен Shwartzman-a) иногда приостанавливается ток кровяных телец и капилляр переполняется одной плазмой, что напоминает феномен Gerlach — Fröhlich-a у сенсибилизированной лягушки.

Таким образом, генезис описанных изменений в коже и капиллярной системе с этой точки зрения становится понятным, а наличие этих характерных изменений является лишним подтверждением того мнения, что процесс в основе своей обязан развивающемуся в организме аллергически анафилактическому состоянию. Проходит последнее и почти все отмеченные изменения в соединительнотканном слое кожи и капиллярной сети исчезают. Иногда же остается на тот или другой срок функциональная вялость капиллярной системы.

Les capillaires cutanés de l'homme à l'état anaphylactique-allergique

N. Strajesko, membre de l'Académie et F. Primac (Kiev)

Depuis dix années on poursuit aux cliniques dirigées par Strajesko les études sur la sémiologie et le tableau morbide des infections chroniques, en accordant une attention particulière à l'état et au fonctionnement du réseau capillaire cutané et à la non-apparition des différentes cuti-réactions après injection des antigènes et des préparations pharmacologiques dans la peau; on étudie en même temps l'échange des matières et on fait des examens bactério- et sérologiques. Chaque malade est examiné ainsi plusieurs fois à différentes périodes de la maladie, une fois après la guérison aussi. En d'autres termes ou poursuit des recherches non statiques, mais dynamiques.

Les observations faites sur les streptococcies démontrent que dans chaque processus septique (aigu ou chronique) le système vasculaire est lésé tantôt en entier, tantôt en partie, l'endothélium vasculaire est toujours altéré (endothéliose) et quelquefois la paroi vasculaire, — d'où les phlébites, périphlébites, l'artérite ou périartérite, les capillarites.

Strajesko („Sur l'endocardite prolongée") et le regretté prof. N. Skoulsky („Sur les lésions des capillaires dans l'endocardite") ont fait des rapports sur les lésions susmentionnées à la neuvième réunion des thérapeutes. Si en 1927 les constatations des auteurs étaient en quelque sorte nouvelles et peut-être hasardées, à l'heure actuelle, quand on possède de nombreux travaux faits à ce sujet tant dans notre Union qu'à l'étranger, il ne reste qu'à admettre le fait et le considérer comme un phénomène régulier.

Or, dans chaque infection septique la paroi vasculaire est toujours lésée, ses caractères biologiques sont altérés; tapissée par l'endothélium, elle réagit fortement à l'infection et produit des immun-corps.

Ainsi, en étudiant les états allergiques chez l'homme on ne peut négliger les examens du système vasculaire périphérique, les examens capillaroscopiques en premier lieu; nous les avons faits chez des malades avec différents symptômes d'anaphylaxie-allergie, — en tout chez 97 malades dont 78 atteints de rhumatisme aigu, 8 de trichinellose, 5— d'asthme, 4—d'érythème noueux et 2—de purpura rhumatoïde. Tous ont présenté des lésions des capillaires; très marquées durant la période allergique elles s'effacent à mesure que le malade guérit.

Nos malades n'étaient pas du même âge et de la même constitution, ils exerçaient de diverses professions; ils présentaient de différents symptômes morbides. Les données capillaroscopiques étaient par conséquent très variées, mais nous pouvions quand même distinguer des lésions typiques, régulières, et qui avaient évidemment une origine commune.

Pendant la période aiguë du rhumatisme articulaire les lésions capillaires, sont les suivantes:

1. Absence de relations normales entre l'anse capillaire artérielle et veineuse par suite d'un élargissement de la portion veineuse et intermédiaire ou par suite d'un rétrécissement des capillaires affluents.

2. Les capillaires de la forme ordinaire en épingle sont rares, ils affectent plus souvent une forme et un calibre très variés.

3. La portion veineuse et intermédiaire deviennent sinueuses, on y voit des dilatations et élevures anévrismales, quelquefois un élargissement du réseau subcapillaire et l'apparition d'anastomoses.

4. A peu près dans 25 p. 100 des cas les anses capillaires étaient rétrécies; leur lumière était tellement réduite que les artérioles ne différaient plus des veinules.

5. Dans certains cas, il y avait des hémorragies; les anses capillaires étaient déformées—avec des élevures anévrismales et des hémorragies péricapillaires — le capillaire lui-même était donc altéré. Strajesko et Skoulsky ont démontré que „les lésions des capillaires au cours de la polyarthrite aiguë sont aussi ordinaires qu'une myocardite", Etant toujours aiguës ces altérations des capillaires sont le plus manifestes dans la péliose rhumatismale. Au point de vue immuno-biologique elles peuvent être considérées comme le phénomène de Sanarelli-Shwartzman chez l'homme.

6. Quelquefois on ne distingue plus de circulation dans certains points du capillaire et même dans le parcours d'un capillaire entier. On ne voit plus d'hématies circulant comme si le capillaire ne renfermait que le plasme.

Très marqués durant la période d'acmé du rhumatisme aigu, les symptômes ci-dessus décrits s'effacent dans la plupart des cas à mesure que le malade guérit; on ne voit plus alors au capillaroscope des images aussi variées qu'auparavant.

Nous avons constaté aussi une disparition notable des anses capillaires et une disposition irrégulière du réseau capillaire pendant la période d'incubation du rhumatisme (presque dans 40 p. 100 des cas). Les capillaires se disposaient en groupes délimités par de vastes espaces dépourvus de vaisseaux

apparents. Cette image originale „une calvitie" — était nettement visible sur la matrice de l'ongle; les capillaires s'y dessinaient sous forme de points isolés, de morceaux détachés, d'anses très courtes etc.; dans la guérison on voit réapparaître de nombreux capillaires normaux.

Enfin, signalons les modifications de la circulation capillaire elle-même. On observe souvent une circulation irrégulière et non seulement dans une série de capillaires, mais dans la même anse capillaire aussi; durant quelques 2—3 minutes le courant accéléré est remplacé par un courant ralenti, presque arrêté; à la stase succède ensuite une circulation accélérée. Il y avait aussi des cas où on voyait un va-et-vient du sang dans le parcours artério-veineux, quelquefois un vrai reflux du sang des veinules vers les artérioles; plus tard seulement s'installait un courant accéléré dans la direction habituelle. L'irrégularité de la circulation était quelquefois frappante si on observait plusieurs capillaires à la fois; on pouvait alors constater divers degrés de la vitesse irrégulière du sang. Le sang contenu dans les capillaires se présentait sous forme d'une colonne de masse uniforme, souvent on y voyait circuler un sang à l'aspect granuleux et de rares amas d'hématies.

En plus la capillaroscopie a montré chez les sujets atteints de streptococcie que les lésions vasculaires typiques siégeaient non seulement dans le système capillaire, mais qu'il y avait aussi des lésions notables dans le tissu conjonctif cutané. Pendant la période aiguë du rhumatisme on voit un oedème du tissu conjonctif, — réaction ordinaire dans le rhumatisme articulaire. Quelquefois le champs visuel se montre opaque, les contours des capillaires s'effacent, on distingue difficilement la couche papillaire et le réseau veineux sous-jacent; d'autres fois le système capillaire n'est point visible. L'oedème du tissu conjonctif, le plus marqué au niveau des articulations atteintes et à la matrice de l'ongle du membre correspondant, était visible aussi sur les membres non atteints et même sur la peau du tronc.

L'oedème péricapillaire apparaissait aussi au cours des autres états allergiques. Nous l'avons vu dans la trichinellose, mais il était toujours moins marqué que dans certains cas du rhumatisme articulaire aigu: il était bien marqué dans le purpura rhumatoïde et l'érythème noueux, — dans ce dernier cas l'oedème péricapillaire se montrait par endroits isolés, il y masquait entièrement les capillaires. Dans d'autres régions cutanées non atteintes d'érythème noueux il y avait aussi un oedème, nous l'avons vu de même au cours de l'asthme bronchial, il était très marqué dans un cas de l'asthme accompagné d'urticaire juste au moment des accès asthmatiques. Dans la plupart des cas il y avait des lésions structurales et fonctionnelles du réseau capillaire lui-même; ces lésions rappelaient celles observées au cours du rhumatisme aigu. Il est vrai, dans l'asthme et souvent dans la trichinellose les lésions des capillaires n'étaient pas si marquées que dans certains cas d'érythème noueux, le purpura rhumatoïde surtout. Mais dans le purpura rhumatoïde et l'érythème noueux outre une déformation des capillaires il y avait aussi des ruptures suivies d'hémorragies. Souvent nous avons vu que les capillaires dans leurs portions transitoire et veineuse étaient sinueux, très élargis, avec des voussures anévrismatiques, et que la circulation y était irrégulière: d'abord accélérée, ensuite ralentie ou inversement. Il convient de noter quelques cas du rhumatisme où les capillaires ne renfermaient pas d'hématies. De rares érythrocytes parcourant les espaces vides d'éléments figurés et les érythrocytes circulant dans les portions initiale et terminale du capillaire témoignaient seuls de ce que le capillaire avait conservé sa lumière.

Nos observations permettent de conclure que l'oedème péricapillaire est le symptôme le plus constant au cours d'un état allergique. Toutefois, les caractères particuliers de l'apparition et la disparition de l'oedème soulignent le rôle important que jouent les facteurs extravasculaires.

Bien que n'étant pas toujours de la même intensité l'oedème péricapillaire a été constaté dans d'autres états allergiques. Il est probable que l'oedème péricapillaire est dû aux troubles du métabolisme tissulaire — ce qui veut dire que la prédominance de la dissimilation sur l'assimilation amène une fixation exagérée de l'eau, et d'ici — un oedème péricapillaire.

Nous ne nous arrêterons pas sur les détails du mécanisme des troubles métaboliques tissulaires qui provoquent un oedème microscopique. Mais il est évident que les produits du métabolisme protéique qui se fixent sur le tissu conjonctif y jouent un rôle important; les produits du métabolisme protéique naissent et se fixent sur place; ils provoquent un oedème des tissus voisins et amènent directement ou dans la suite les lésions des vaisseaux capillaires.

Les recherches effectuées, — rejettent ou confirment-elles l'opinion admise que c'est l'état allergique-anaphylactique de l'organisme, mais non pas un agent provocateur de cet état morbide, qui détermine le tableau clinique donné?

Si nous adoptons la manière de voir de Bogomoletz: l'antigène introduit en petites doses (sensibilisation) provoque la formation d'anticorps qui restent dans les cellules, car l'irritation n'est pas forte,—nous devons aussi admettre que l'antigène, étant introduit encore une fois, subira une adsorption et coagulation; les processus pathologiques dans la cellule deviendront inactifs, la vie des cellules sera altérée ou même arrêtée. Le capillaroscope nous offre à voir cette altération de la vie cellulaire, dans la peau et dans les capillaires. Au moment même où l'antigène arrive il est adsorbé par des éléments réticulo-endothéliaux du derme et par l'endothélium des capillaires. Les processus vitaux du tissu conjonctif cutané sont altérés, l'équilibre hydro-salin est évidamment altéré aussi; — nous voyons apparaître l'oedème du tissu conjonctif cutané. L'endothélium vasculaire se modifie et dégénère; les capillaires perdent leurs structure et leurs propriétés fonctionnelles; des anévrismes apparaissent, les capillaires se rompent, — d'où les hémorragies, visibles quelquefois à l'oeil nu, dans le purpura rhumatoïde par exemple (phénomène de Shwartzman); d'autres fois les capillaires se remplissent de plasma dépourvu d'éléments figurés; cette image rappelle le phénomène de Gerlach — Fröhlich chez la grenouille sensibilisée.

Ainsi, au point de vue exposé nous pouvons comprendre la genèse des lésions décrites. Les lésions typiques confirment une fois de plus que le processus considéré est dû à l'état allergique-anaphylactique de l'organisme. L'allergie étant passée, presque tous les symptômes ci-dessus décrits disparaissent aussi. Quelquefois une insuffisance du réseau capillaire persiste encore pour quelque temps.

Комплементарний титр крові при алергічних захворюваннях

Ф. І. Гейліг (Київ)

З тих пір, як Нейссер і Дерінг понад 30 років тому вперше описали наявність комплементу в сироватці крові людини, було проведено багато робіт, щоб з'ясувати роль комплементу як в нормальній сироватці, так і в сироватці при патологічних станах. Після ряду робіт про суть і природу комплементу (Мечніков, Ерліх, Гардон, Крічевський та інші) більшість дослідників схиляється до того, що комплемент крові є колоїдним комплексом, який має різні функції білкової субстанції. Відрізняють три частини комплементу: „середню", яка зв'язана з глобулінами сироватки; „кінцеву", що зв'язана з альбумінами, і третю частину, яка є в інактивованій нагріванням сироватці. Клопшток у роботі про комплемент вказує, що в плазмі комплемент зберігається тижнями, що служить підтвердженням колоїдного стану сироватки. Всі вищевказані автори відмічають, що комплемент є захисним фактором для організму. Відомо, що в нормальній сироватці людини титр комплементу хитається в межах 0,02—0,06 *см*³, а тому підвищення його є захисною реакцією організму, в той час як зменшення титру вказує на зниження цієї реакції.

Звідси випливає, що так званий комплементарний титр, тобто кількість комплементу в крові, є досить важливим фактором при багатьох патологічних процесах—при анафілаксії, інфекції тощо. Дійсно, у зв'язуванні антигену з антитілом комплемент відограв головну роль. Тому визначення його кількості являє значний не тільки теоретичний, але і практичний інтерес. Найдокладніші і найстаранніші дослідження кількості комплементу в крові провели Моро і Лютке. Після їх робіт ряд авторів (Гедінгер, Кенцлер, Тромсдорф та інші) показали велику постійність кількості комплементу в крові.

Бухгольц указав, що комплемент крові, подібно іншим біохемічним елементам, хитається в дуже невеликих межах.

Наші дослідження, проведені над здоровими (понад 100 чоловіка) і хворими (понад 300 досліджень), дали досить незмінні результати, а саме — у здорових людей досить було від 0,02 до 0,05 *см*³ сироватки, щоб розчинити при наявності 0,5 *см*³ титрованого гемолізину 0,5 *см*³ 3% суспензії баранячої крові. Хитання цієї нормальної кількості досить незначні: 0,02—0,05 *см*³. Кількість меншу 0,06 *см*³ треба, безперечно, розглядати як явище патологічне.

В останніх своїх роботах Бурбенк та інші автори, а також ми показали, що комплементарна здатність сироватки крові підвищується тільки на початку інфекційних захворювань (сепсис, тиф, туберкульоз, гострий ревматизм тощо), а всередині і наприкінці захворювання вона знижується. Зменшення комплементарного титру вже на початку захворювання дає змогу ставити несприятливий прогноз. Пауль і Пелі указують, що на кількість комплементу крові впливають також глибокі фізико-хемічні і колоїдні зміни, які стаються при анафілактичному шоку. Через те, що алергічні захворювання в людській патології більш-менш відповідають експериментальному анафілактичному шоку у тварин, то можна було

сподіватись, що при цих захворюванях титр комплементу сироватки також буде кількісно зменшуватися.

Вейль і Бухгольц виявили при різних ревматичних захворюваннях, як поліартрит та ендокардит, дійсно менший титр комплементу, що дало їм підставу припустити алергічний характер цих захворювань. На підставі дальших спостережень Бухгольц і Шнабель прийшли до подібних же висновків.

У своїх роботах ми поставили завданням визначити комплементарну здатність сироватки крові алергічних хворих. Перед тим, як почати основний дослід, ми всякий раз провадили контроль гемолізину, як це указано в реакції Борде—Вассермана, бо без цього контролю не можна одержати точних результатів в основному досліді. Реакцію ми провадили так: сироватку крові хворого, взятої натще в кількості від 0,01 до 0,015 *см*³, ми розводили фізіологічним розчином до 0,5 *см*³, а потім додавали в кожну пробірку фізіологічного розчину до 1,5 *см*³ і 0,5 *см*³ 3% суспензії сенсибілізованих еритроцитів баранячої крові. Сумішку струшували і ставили на півгодини в термостат при 37° С, після чого реєстрували ту найменшу дозу сироватки, яка давала гемоліз.

Пробивши ряд досліджень над здоровими особами (понад 100), у яких гемоліз спостерігався після додання сироватки від 0,01 до 0,05 *см*³, ми почали досліджувати кров ревматиків, а потім і кров інших алергіків. Результати цих досліджень подаються в таблиці.

Кількість комплементу в крові у алергічних хворих

(норма від 0,01 до 0,05 *см*³)

Діагноз	Число хворих	Кількість комплементу
1. Поліартрит ревматичний гострий	50	0,07—0,13
2. Поліартрит хронічний	37	0,05—0,10
3. Ревмокардит	20	0,06—0,10
4. Ендокардит доброякісний	20	0,04—0,08
5. Ендокардит септичний затяжний	28	0,07—0,11
6. Сепсис	30	0,07—0,12
7. Туберкульоз	12	0,07—0,12
8. Сифіліс	8	0,06—0,13
6. Гломерулонефрит дифузний (хронічний і підгострий	7	0,07—0,09
10. Скарлатина	5	0,06—0,09
11. Астма бронхіальна	3	0,08—0,13
12. Еритема вузлувата	2	0,07—0,09

Поліартрит. При гострих формах ревматичних захворювань (хвороба Буйо) ми спостерігали, як правило, різко виражене зменшення кількості комплементу, бо гемоліз наставав лише після додання 0,08 *см*³ сироватки (7 випадків), а в багатьох випадках (23) лише після додання 0,1—0,13 *см*³ сироватки. Якщо при гострих ревматичних поліартритах ми спостерігали зниження кількості комплементу від 0,07 до 0,13 *см*³, то при хронічних поліартритах, а також при поліартритах, ускладнених ендокардитом (ревмокардит), зменшення кількості комплементу хиталося від 0,06 до 0,1 *см*³.

В обох указаних групах ми мали зниження кількості комплементу при загостреннях хронічного процесу, хоч цифр, менших 0,06—0,08 *см*³, у нас не було навіть при поліпшенні. Отже наші спостереження підтверджують і дані Вейля та Бухгольца, одержані ними при цих захворюваннях.

Щодо чистих форм ендокардиту, то ми повинні вказати, що при доброякісних формах цифри відносно близькі до норми (0,04—0,07 *см*³), а при септичному затяжному ендокардиті титр комплементу падав до цифр поліартритів, тобто до 0,07—0,1 *см*³. Низькі цифри комплементарного титру ми зустрічали при сепсисах, при чому sepsis puerperalis, а також інші форми так званих вульгарних сепсисів часом давали нам навіть зниження кількості комплементу до 0,12 *см*³.

Туберкульоз (12 випадків). При закритих формах титр знижувався до цифр, не далеких від нормальних, а при відкритих формах до 0,07—0,08 *см*³.

Сифіліс. При різних формах цього захворювання ми спостерігали надзвичайно цікаву картину падіння титру комплементу. В той час, як при lues recens титр комплементу був нормальний, при lues latens і вторинних проявах поряд з позитивною реакцією Вассермана ми мали різке падіння кількості комплементу — до 0,1 *см*³. Треба вказати на зв'язок між позитивною реакцією Вассермана і титром комплементу. В 75% випадків сироваток з позитивною реакцією Вассермана ми одержали велике зниження кількості комплементу. В обох випадках прогресивного паралічу комплементарний титр падав до 0,14—0,16 *см*³; після малярійного лікування титр в одного хворого зріс до 0,08 *см*³. При tabes dorsalis (один випадок) титр комплементу знизився до 0,13 *см*³. Ці наші дані співпадають з вказівками Еберта і Шапіро. Названі автори вказують, що в більшості хворих є цілковите співпадіння між підвищенням титру—поліпшенням стану, а також зниженням титру або відсутності комплементу і погіршанням стану.

Гломерулонефрит. Цікаві дані одержали ми при дослідженні хворих нефритом. В той час, як при звичайних формах нефриту і нефрозу титр комплементу нормальний, при дифузних гломерулонефритах він падав до 0,09 *см*³. Ми дослідили сім хворих, з яких у двох титр становив 0,07 *см*³, у двох — 0,08 *см*³, а у трьох 0,09 *см*³. Отже титр менший норми був у всіх хворих. Мазуґі у своїй роботі (Kl. Wschr. 1935, 11) дає угрунтований висновок про те, що суть специфічної поразки органа при дифузному гломерулонефриті сходить до тканинної алергії. У світлі цієї угрунтованої теорії стає ясним і зниження комплементарного титру. В одній із своїх останніх робіт Вейль описує випадок дифузного гломерулонефриту, де титр комплементу знизився до 0,2 *см*³. Такі цифри, як зауважує Вейль, означають цілковите зникнення комплементу. Заслужують уваги три випадки бронхіальної астми. В одному випадку, де хворий занедужав незадовго до дослідження, ми мали титр комплементу 0,08 *см*³; у двох випадках періодично повторюваної протягом кількох років астми цифри титру падали надзвичайно низько — до 0,13 *см*³. Кров в астматиків ми брали як під час приступу, так і після нього.

Наприкінці я хочу подати п'ять випадків *скарлатини* в дітей. Кров ми брали як при з'явленні висипки, так і на третьому-четвертому тижні захворюванні. В усіх п'ятьох випадках ми мали падіння титру до 0,09 *см*³; там, де на другому тижні температура падала, титр зростав до 0,06 *см*³. У двох випадках, ускладнених гломерулонефритом, титр продовжував держатися на низькій цифри — 0,09 *см*³. Через те, що ні в загальній, ні в спеціальній літературі по цьому питанню даних немає і наші дослідження є чи не першими, то цікаво провести дальші дослідження над хворими скарлатиною.

Крім указаних в таблиці, ми провели дослідження титру комплементу при багатьох інших захворюваннях: при малярії — 9 випадків, артеріоскле-

розі —6, ангіохоліті —4, при перніціозній анемії —4 випадки, а також при вагітності — два випадки.

В усіх цих випадках титр хитався в межах норми, тобто від 0,02 до 0,5 *см*³. Отже, як ми бачимо, і наші роботи показують, що фізико-хемічна структура крові при алергічних захворюваннях зазнає змін, які ведуть до зменшення комплементарної здатності крові. Якщо при різних алергічних станах ми спостерігаємо певне зменшення комплементарного титру, то все таки ми повинні вказати на особливо практичне значення реакції комплементарного титру при ревматичних захворюваннях. І при різних ревматичних захворюваннях (хвороба Буйо), і при ревмокардитах часто через атиповість процесу діагноз не можна вважати певним. І тут точна реакція з комплементарним титром дуже полегшує діагноз. Нам доводилося спостерігати на величезній кількості ендокардитиків різке зниження титру комплементу на довгий час. І ці наші дані цілком співпадають з даними Вейля і Бухгольца при сепсисі та септичних ендокардитах.

Ми вводили двом кроликам культуру стрептококів і в обох випадках спостерігали зниження комплементу крові, підтверджуючи тим самим дані Білінга про зниження титру комплементу в сенсибілізованих тварин. Ця ж реакція може служити додатковою вказівкою, що стрептокок відограє роль у виникненні ревматичного процесу. Пояснити це зменшення титру комплементу при алергічних захворюваннях, які настають, за даними дослідів на тваринах, і при анафілактичному шоку, можна по-різному. Деякі автори вказують, що причину зменшення комплементарної здатності крові треба шукати в змінах колоїдного стану крові. При алергічних захворюваннях всі окремі дослідники вказують на лабільність колоїдної структури крові (сповільнення коагуляції крові, зміна швидкості осідання еритроцитів). Ясно, що й комплементарна здатність, будучи виразом того самого стану, не може лишитися незміненою.

Інші дослідники припускають, що приступ алергії виникає при попередній сенсибілізації в результаті свіжого зв'язку з антигеном і тому слід припустити, що ця антиген-антитіло реакція зв'язує в організмі таку велику кількість комплементу, що для розчинення гемолітичної системи in vitro вже немає достатньої кількості комплементів.

На підставі всього вищевикладеного можна зробити такі висновки:

1. Комплемент крові є колоїдним комплексом, що має різні фракції білкової субстанції.

2. Підвищення титру комплементу, за нашими даними, є захисною реакцією організму, в той час як зменшення титру вказує на зниження цієї реакції.

3. За нашими даними, є безперечна закономірність при ряді алергічних захворювань, а саме — при тривалому надходженні антигену в кров ми спостерігали таке саме довгочасне падіння і навіть зникнення комплементу з сироватки цих хворих.

4. Не будучи абсолютно специфічним для ревматичних поліартритів, комплементарний титр, як імунобіологічна реакція, є важливою діагностичною ознакою ревматизму Буйо та інших алергічних захворювань.

5. Відносна простота виконання цієї реакції і високий процент позитивних результатів в алергіків говорять за широке застосування у клініці визначення титру комплементу.

Комплементарный титр крови при аллергических заболеваниях

Ф. И. Гейлиг (Киев)

Предпринятые нами исследования содержания комплемента крови, произведенные над здоровыми (свыше 100 человек) и больными (свыше 300 исследований), показали довольно неизменные результаты, а именно: у здоровых достаточно было от 0,02 до 0,05 *см*³ сыворотки, чтобы растворить при наличии титрованного гемолизина 0,5 *см*³ 3% суспензии бараньей крови, причем колебание этого нормального количества лишь очень незначительное — от 0,02 до 0,05 *см*³. У аллергиков же комплементарная способность крови почти всегда понижена и колеблется от 0,06 до 0,13 *см*³.

Прежде, чем приступить к основному опыту, мы постоянно производили контроль гемолизина, как это указано в реакции Борде — Вассермана, ибо без него нельзя получить точных результатов в основном опыте.

В наших работах мы избрали определение комплементарной способности сыворотки крови аллергических больных. Реакцию мы проводили таким образом: сыворотку крови больного, взятой натощак в количестве от 0,01 до 0,15 *см*³, мы разводили физиологическим раствором до 0,5 *см*³, а затем добавляли в каждую пробирку физиологического раствора до 1,5 *см*³ и 0,5 *см*³ 3% взвеси сенсибилизированных эритроцитов бараньей крови. Смесь встряхивали и ставили на полчаса в термостат при 37° С, после чего регистрировали ту наименьшую дозу сыворотки, которая дала гемолиз.

Проведя свыше 100 исследований крови у здоровых лиц, у которых гемолиз наблюдался после прибавления сыворотки от 0,01 до 0,05 *см*³, мы приступили к исследованию крови ревматиков, а затем и к исследованию крови при других аллергических состояниях. Результаты этих исследований мы даем в прилагаемой таблице:

Содержание комплемента в крови у аллергических больных

(норма от 0,01 до 0,05 *см*³)

№ п/п	Диагноз	Число больных	Содержание комплемента в *см*³
1	Полиартрит ревматический острый	50	0,07—0,13
2	Полиартрит хронический	37	0,05—0,10
3	Ревмокардит	20	0,06—0,10
4	Эндокардит доброкачественный	20	0,04—0,08
5	Эндокардит септический затяжной	28	0,07—0,11
6	Сепсис	30	0,07—0,12
7	Туберкулез	12	0,07—0,12
8	Сифилис	8	0,06—0,13
9	Гломерулонефрит диффузный (хронический и подострый)	7	0,07—0,09
10	Скарлатина	5	0,06—0,09
11	Астма бронхиальная	3	0,08—0,13
12	Эритема узловатая	2	0,07—0,09

Кроме указанных в таблице исследований, ми произвели исследование комплемента у ряда других больных, а именно: малярия—9 случаев, артериосклероз—6, ангиохолит—4, анемия пернициозная—3; беременность—2 случая.

Во всех этих случаях мы имели колебание титра в пределах нормы, т. е. от 0,02 до 0,05.

Таким образом, мы видим и на основании наших работ, что физико-химическая структура крови при аллергических заболеваниях испытывает изменения, которые влекут за собой уменьшение комплементарной способности крови. Если при различных аллергических состояниях мы наблюдаем определенное уменьшение комплементарного титра, то все же мы должны указать на особенное практическое значение этой реакции при ревматических заболеваниях. При обычных ревматических заболеваниях (Буйо) и при ревмокардитах часто, в виду их атипичности, диагноз не всегда является ясным. И здесь точная реакция з комплементарным титром значительно облегчает диагностику. Нам приходилось наблюдать на громадном количестве больных эндокардитом в клинике акад. Н. Д. Стражеско резкое понижение комплемента в течении долгого времени. И эти наши данные вполне совпадают с данными Вайля и Бухгольца при сепсисе и септических эндокардитах.

Мы вводили двум кроликам культуру стрептококков и в обоих случаях наблюдали понижение комплемента крови, подтверждая тем самым данные Биллинга о понижении комплемента у сенсибилизованных животных. Эта же реакция может служить добавочным указанием о роли стрептококка в ревматическом процессе.

Для объяснения этого уменьшения комплемента при аллергических заболеваниях, которые наступают (по данным опытов на животных) и при анафилактическом шоке, могут быть сделаны различные предположения. Некоторые авторы указывают, что причину уменьшения комплементарной способности крови нужно искать в изменении коллоидного состояния крови. При аллергических заболеваниях все исследователи указывают на лабильность коллоидной структуры крови (замедление свертывания крови, изменение скорости оседания эритроцитов). Ясно, что и комплементарная способность, являясь выражением того же состояния, не может оставаться неизменной. Другая группа исследователей полагает, что так как приступ аллергии вызывается при предшествующей сенсибилизации путем свежей связи с антигеном, то следует допустить, что эта происходящая в организме „антиген—антитело" реакция связывает столь большое количество комплемента, что для растворения гемолитической системы in vitro уже не имеется достаточного количества комплемента.

На основании всего вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

1) Комплемент сыворотки является коллоидным комплексом, имеющим различные фракции белковой субстанции.

2) Повышение титра комплемента, по нашим данным, является защитной реакцией организма, в то время как уменьшение титра указывает на понижение этой защитной реакции.

3) По нашим данным, наблюдается несомненная закономерность при исследовании сыворотки на количество комплемента при ряде аллергических заболеваний, а именно: при длительном поступлении антигена в кровь мы наблюдали столь же длительное падение и даже исчезновение комплемента и сыворотки этих больных.

4) Не будучи абсолютно специфичным для ревматических полиартритов, комплементарный титр, как иммунобиологическая реакция, играет важную роль в качестве диагностического признака ревматизма Буйо и других аллергических заболеваний.

5) Относительная несложность выполнения этой реакции и высокий процент положительных результатов у аллергиков говорят за широкое применение этой реакции определения комплемента в клинике.

Titre du complément du sang dans les affections allergiques

F. Heilig (Kiev)

Les recherches entreprises par nous sur la présence du complément dans le sang, faites sur des sujets sains (plus de 100 personnes), et des sujets malades (plus de 300 analyses), donnèrent des résultats presque invariables: pour les sujets sains, il suffisait de 0,02—0,05 cm³ de sérum pour dissoudre, en présence d'hémolysine titrée, 0,5 cm³ de suspension de sang de mouton à 3%, et les variations de cette quantité normale étaient insignifiantes: de 0,02 à 0,05 cm³.

Chez les allergiques, le titre du complément sanguin est presque toujours diminué et varie entre 0,06—0,13 cm³.

Avant l'essai nous avons toujours contrôlé l'hémolysine, comme ceci est indiqué dans la réaction de Bordet-Wassermann; autrement il nous aurait été impossible d'obtenir des résultats précis.

Nos travaux avaient pour but de déterminer le titre du complément du sérum des malades allergiques. Le procédé de la réaction était le suivant: le sérum du sang du malade, pris à jeun en quantité de 0,01—0,15 cm³, fut dilué par l'eau physiologique ad 0,5 cm³; puis on ajoutait dans chaque éprouvette de l'eau physiologique ad 1,5 cm³ et 0,5 cm³ de suspension à 3% d'érythrocytes sensibilisés de sang de mouton. Le mélange était agité et placé à l'étuve à 37°, durant une demi-heure, après quoi la dose minime de sérum qui avait amené l'hémolyse, était enregistrée.

Ayant fait plus de 100 analyses du sang de personnes bien portantes, chez qui l'hémolyse était établie après addition de sérum de 0,01—0,05 cm³. nous avons entrepris l'analyse du sang des rhumatisants et ensuite l'analyse du sang dans d'autres affections allergiques. Nous donnons ces résultats au tableau suivant:

Teneur en complément chez les maladies alergiques

(Normale: de 0,01—0,05 cm³)

Diagnostic	Nombre de malades	Teneur en complément
1. Polyarthrite rhumatismale aiguë	50	0,07—0,13
2. Polyarthrite chronique	37	0,05—0,10
3. Rhumocardite	20	0,06—0,10
4. Endocardite bénigne	20	0,04—0,08
5. Endocardite septique prolongée	28	0,07—0,11
6. Septicémie	30	0,07—0,12
7. Tuberculose	12	0,07—0,12
8. Syphilis	8	0,06—0,13
9. Glomérulonéphrite diffuse (chronique et subaiguë)		0,07—0,09
10. Scarlatine	7	0,06—0,09
11. Asthme (bronchial)	5	0,08—0,13
12. Erithème noueux	3	0,07—0,09
	2	

Outre les analyses susmentionnées nous avons examiné le complément de toute une série de malades:

La malaria 9 cas, artériosclérose 6 cas, angiocholite 4 cas, anémie pernicieuse 3 cas, grossesse 2 cas.

Dans tous ces cas, nous avons trouvé des variations normales du titre, c.-à-d. de 0,02 à 0,05.

Nous pouvons donc constater, en nous basant sur nos travaux, que la structure physico-chimique du sang, dans les affections allergiques, subit des modifications qui ont pour résultat la diminution de la force du complément. Au cours de différentes affections allergiques, si nous observons une certaine diminution du titre du complément, nous devons quand même signaler la grande importance pratique de cette réaction au cours des affections rhumatismales. Dans les rhumatismes ordinaires (Bouillaud) et les rhumocardites il arrive souvent que, grâce à ce qu'elles sont atypiques, le diagnostic n'est pas toujours facile à poser. Et là aussi, une réaction précise, avec le titre du complément, facilite beaucoup le diagnostic. Nous avons observé dans la clinique de Strajesko chez un très grand nombre de malades, une forte diminution du complément pendant une assez longue période de temps. Et ces données, avancées par nous, correspondent parfaitement aux données de Veil et Buchholtz pour les cas de septicémies et d'endocardites septiques. Nous avons introduit à deux lapins la culture des streptocoques et avons observé, dans les deux cas, une réduction du complément du sang, ce qui confirme par là même, les données de Billing sur la réduction du complément chez les animaux sensibilisés. Cette même réaction peut servir d'indice supplémentaire sur le rôle du streptocoque dans le processus rhumatismal.

Pour expliquer cette diminution du complément observée dans les affections allergiques ainsi que le choc anaphylactique, différentes suppositions peuvent être avancées. Certains auteurs supposent que la diminution du taux du complément sanguin est due aux changements colloïdes du sang. Tous les auteurs indiquent que dans les affections allergiques la structure colloïdale du sang n'est pas stable (la coagulation est ralentie, la sédimentation des érythrocytes n'est plus normale) ce qui influe aussi sur le titre du complément.

Un autre groupe de savants suppose que, vu qu'une attaque d'allergie est provoquée, dans le cas d'une sensibilisation préalable, au moyen d'une nouvelle réaction à l'antigène, il faut admettre que cette réaction antigène—anticorps ayant lieu dans l'organisme, fixe une si grande quantité de complément, qu'il n'en reste plus de disponible pour la dissolution du système hémolytique „in vitro".

D'après l'exposé ci-dessus, nous pouvons faire les conclusions suivantes:

1) Le complément du sérum est un complexe colloïdal, possédant différentes fractions de substances albuminoïdes.

2) L'augmentation du titre du complément, d'après nos données, est une réaction défensive de l'organisme, tandis que la diminution de ce titre indique l'abaissement de cette réaction défensive.

3) D'après nos données, en analysant le sérum sur la quantité du complément on observe une certaine régularité dans toute une série d'affections allergiques, par ex.: à une introduction prolongée d'antigène dans le sang correspond une baisse toute aussi prolongée du complément et même sa disparition totale du sérum de ces malades.

4) Tout en n'étant pas absolument spécifique pour les polyarthrites rhumatismales, le titre du complément, en tant que réaction immunobiologique, joue un rôle important comme signe diagnostique dans le rhumatisme de Bouillaud, aussi bien que dans d'autres affections allergiques.

5) La facilité comparative du procédé de cette réaction et l'énorme pourcentage de résultats positifs chez les personnes allergiques plaident en faveur d'une large application de cette réaction pour la détermination du complément en clinique.

Алергія і інфекція

Проф. Л. Л. Кандиба (Харків)

Алергія до бактеріального антигену звичайно супроводиться явищами імунітету. Тому часто буває трудно з'ясувати, чи корисна, чи шкідлива гіперсенсибілізація для створення несприйнятливості. Наприклад, при туберкульозі Bordet (восьмий туберкульозний конгрес) надає позитивного значення алергії у видужанні, а Rich (конгрес по алергії 1933 р., Лондон) додержується протилежного погляду.

Willis, порівнював поширення туберкульозних паличок у свинок нормальних і свинок, інокульованих вірулентними паличками. Вирізаючи місця інокуляції вірулентних туберкульозних паличок через різні проміжки часу, автор показав, що у тварин, які стали чутливими до туберкуліну, у протилежність нормальним свинкам генералізація туберкульозного процесу запобігалася цією операцією.

Находження туберкульозних паличок у підлеглих лімфатичних залозах нормальних свинок через 24 години, а в сенсибілізованих відсутність їх протягом двох-трьох тижнів указує на різний перебіг інфекції в нормальної і сенсибілізованої тварини. Аналогічні результати одержав Freund на свинках, сенсибілізованих до туберкуліну убитими туберкульозними паличками. Проте в наведених дослідах можна сумніватися, чому саме треба приписати це підвищення резистентності до інфекції — чи явищам туберкульозної алергії, чи результатам неповної імунізації до туберкульозних паличок.

Так, у дослідах Rothshild-a, Friedenwald-a і Bernstein-a ми бачимо, що свинки оброблені авірулентними туберкульозними паличками і десенсибілізовані повторними іньекціями туберкуліну, при випробуванні їх вірулентними туберкульозними паличками виявляли такий же ступінь імунітету до туберкульозу, як і сенсибілізовані. Проте на місці контрольної іньекції туберкульозних паличок у них не було запальних явищ, які характерні для туберкульозної алергії (феномен Коха), у протилежність свинкам, що залишилися чутливими до туберкуліну.

Далі, Sabin, Smithburn, Geiger і Seibert, одержавши характерну алергію на свинках іньекцією нуклеопротеїну туберкульозних паличок у чистому вигляді, після впорскування їм вірулентних туберкульозних паличок не тільки не могли відмітити підвищення резистентності цих свинок до туберкульозу, але виявили більшу поширеність туберкульозного процесу та менший час переживаності алергізованих свинок порівняно з нормальними.

Щоб висвітлити питання про вплив алергії на несприйнятливість, нам здавалося доцільним так відмінити методику досліду, щоб виключити при алергічній реакції діяння відповідних факторів імунітету. Цього можна досягти, визначаючи стан несприйнятливості при розвитку алергічної реакції не до того агента, яким випробовується імунітет. В такій постановці досліду цей стан буде відповідати скоріше не специфічній алергії, а так званій, за сучасною класифікацією, патергії. Проте, беручи на увагу біологічну суть цього стану і величезне практичне значення патергії, не можна заперечувати специфічної цінності фактів, одержуваних при такій методиці експерименту. Алергічний стан ми одержували у

тварин, сенсибілізуючи і шокуючи їх кінською сироваткою, а несприйнятливість визначали щодо пневмокока, стрептокока, дифтерійного токсину і віруса енцефало-мієліту.

Специфічна алергія до пневмокока за Julianell-ем, Brown-ом і Rich-ем та Jennings-ом і Rich-ем виражається розвитком у сенсибілізованих кроликів особливої реактивності шкіри до пневмококового антигену. Пневмококова алергічна реакція не впливала позитивно на пневмококовий імунітет. Проте Bull і McKee одержали смертельний анафілактичний шок після введення в кров'яне русло сенсибілізованим кроликам пневмококового аутолізату. Ці автори також відмітили зниження місцевої резистентності кроликів до b. lepisepticus під впливом місцевої алергічної реакції, яка відбувалася на слизовій носа в несенсибілізованого та імунного до пневмокока кролика. Навряд, проте, чи можна пояснити останній феномен негативним впливом місцевого алергічного шоку на інфекцію b. lepisepticus, якщо взяти на увагу той стан крайньої нестійкості кролика до латентної інфекції b. lepisepticus, яким так характеризується пастерельоз кроликів. До цього треба додати, що Jullianell і Rhoads не могли відмітити різниці в розвитку інфекційного процесу у кролика, зараженого пневмококом безпосередньо після розвитку в легенях специфічної алергічної реакції, і в нормального кролика.

Досліди з пневмококом, проведені в нашій лабораторії (Український мечніківський інститут, Харків) д-ром Г. С. Школьніксон були побудовані так: на двох паралельних рядах кроликів випробовувалась антиінфекційна сила кінської сироватки пневмокока першого типу при інтрадермальній аплікації сумішки з 0,05 *см*³ сироватки (титр в 500 Felton-івських одиниць в 1,0 *см*³) і 50000 мінімальних інфекційних доз для кролика (0,0005 *см*³ 18-годинної бульйонної культури пневмокока типу 1); об'єм сумішки завжди був рівний 0,1 *см*³. Перший ряд кроликів за 4—6 тижнів до досліду був сенсибілізований до кінської сироватки в різній мірі інтрадермальними іньекціями нормальної сироватки (від 0,05 до 0,8 *см*³). Другий ряд складався з нормальних кроликів; вага кролика хиталася від 1,5 до 2,0 *кг*. Подібна постановка досліду, за нашим уявленням, забезпечує найкращі умови для виявлення впливу на інфекційний процес як захисних факторів в організму (певна кількість антитіл сироватки), так і факторів, які спричиняють гру алергічної реакції (гра судин, екссудація). Цього не можна було сподіватися, коли б організм був поставлений в умови боротьби з дуже вірулентним мікробом, коли б він не мав деякого запасу захисних пристосувань для потенціальної мобілізації. Наша схема постановки досліду забезпечила достатню чутливість системи для виявлення значення алергічної реакції в інфекційному процесі. В таблиці 1 ми подаємо один з найдемонстративніших дослідів.

Отже ми бачимо, що в результаті алергічної реакції, яка виникла на місці введення культури пневмокока, сенсибілізовані кролики перенесли зараження без ніякої запальної реакції, в той час як нормальні кролики після тяжкого місцевого процесу загинули від пневмококового сепсису.

Не в усіх своїх дослідах ми могли одержати такий блискучий результат. Іноді частина сенсибілізованих кроликів гинула при типовій картині пневмококового сепсису, а контрольні проробляли лише тяжкий запальний процес. Підсумки наших дослідів подані в таблиці 2.

З цієї таблиці видно, що 42,8% сенсибілізованих кроликів переносять зараження пневмококом без розвитку будьяких місцевих або загальних ознак такої інфекції, яка в нормальних кроликів дає 33,3 місцевих інфекційних процесів і 66,7% летальних випадків. Характерно, що смертність у сенсибілізованої групи знизилася не так різко, зате частота розвитку місцевого запального процесу зменшилася більш, ніж у чотири рази.

Таблиця 1

Перебіг пневмококової іньекції в нормального і сенсибілізованого кролика

№ кролика	Вага кролика (*кг*)	Сенсибілізуюча доза норм. кінської сироватки в шкіру (*см*³)	Дата сенсибілізації	Дата зараження	Спосіб зараження	Результати зараження							
						1-й день	2-й день	3-й день	4-й день	5-й день	6-й день	7-й день	8-й день
1	1 850	0,2 розведення 1:4	21—22. III	8. V	Сумішка з 0,05 *см*³ кінської сироватки пневмокока типу 1	Н і	я	к и	х		я	в и	щ
2	1 550	0,2 розведення 1:4	21—22. III	8. V	„	Н	і	я	к	и х	я	в и	щ
3	1 500	Конт	роль	8. V	0,0005 *см*³ бульйонної культури *p*H-1,0 в об'ємі 0,05 *см*³	Різке почервоніння 2×2,5 *см*	Некроз шкіри t° 40,5°	Пневмококи у крові		Загинув при типових явищах сепсису. Пневмококи в органах і крові			
4	1 455	Конт	роль	8. V	„	Різке почервоніння 2×2,5 *см*	Некроз шкіри t° 41,0°	Тоже		Загинув при типових явищах сепсису. Пневмококи в органах і крові	—	—	—

Таблиця 2

Наслідки	Кролики нормальні (%)	Кролики сенсибілізовані (%)
Летальний кінець	66,7	50,0
Тільки місцевий запальний процес .	33,3	7,2
Ніяких явищ	0	42,8
Разом . . .	100	100

Отже можна зробити висновок, що алергічна реакція сприятливо впливає на інфекційний процес тільки в першій фазі її розвитку, допомагаючи організмові знищити пневмокока на місці його інвазії.

Далі ми спробували з'ясувати, які фактори, що обумовлюють алергічну реакцію, впливають на інфекційний процес? Насамперед, звичайно, довелося ураховувати кількісні співвідношення між антигеном (сенсибілізатором-алергеном) і антитілом (сенсибілізином-реагіном). Безперечно, із збільшенням числа і кількості сенсибілізуючих іньєкцій ступінь сенсибілізації зростає в результаті нагромадження відповідних антитіл, зокрема преципітинів. Ураховуючи з цього погляду ступінь сенсибілізації докінської сироватки і визначаючи знаком + смерть кролика, знаком ± запальну реакцію на місці зараження і знаком 0 відсутність будьяких явищ у кролика, ми одержуємо таку картину одного досліду:

Таблиця 3

Вплив ступеня сенсибілізації до кінської сироватки при 0,05 *см*³ сироватки в шокуючій іньєкції

Кількість *см*³ сироватки при сенсибілізації	№ кролика	Наслідки досліду
0,05	17	0
0,05	26	+
0,1	61	+
0,1	166	+
0,4	175	0
0,4	12	0
0,8	15	0
0,8	861	+
0	81	±
0	246	±

Отже можна констатувати, що в той час як з чотирьох кроликів, сенсибілізованих 0,05—0,1 *см*³, тільки один не дав ніякої реакції на зараження, при сенсибілізації 0,4—0,8 *см*³ таких кроликів ми маємо вже три з чотирьох. Звертають на себе увагу контрольні кролики, які в цьому досліді пройшли з різкою місцевою реакцією, створюючи враження

обтяження інфекції в сенсибілізованих. Проте цілковита відсутність ознак інфекції в половини останніх кроликів не дозволяє визнати таке тлумачення правильним. Очевидно, тут знову підтверджується наше уявлення, що благотворний вплив алергічної реакції проявляється тільки в початковій фазі інфекційного процесу, сприяючи цілковитому знищенню пневмококів при їх інвазії. Ураховуючи цей момент, треба думати, що можна створити оптимальніші умови досліду для виявлення цієї фази й одержати ще чіткіші результати.

Вплив другого фактора алергічного феномену — кількості антигену (сенсибілізатора) — на розвиток алергічної реакції позначається у протилежному напрямі, тобто він обтяжує інфекційний процес. Так, застосовуючи при шокуванні не 0,05 *см*³ сироватки, а 0,15 *см*³, ми з чотирьох кроликів, сенсибілізованих 0,02 — 0,4 *см*³ сироватки, тільки в одного мали зм'якшення інфекційного процесу у формі запальної реакції, а решта, три кролики, так само як і два контрольні, дали летальний пневмококовий сепсис.

Сприятливий вплив алергічної реакції на пневмококовий інфекційний процес проявився у нас також на кроликах, які були активно імунізовані до пневмокока і у яких попередня сенсибілізація нормальною кінською сироваткою при дермальному зараженні пневмококом (50 000—500 DIM) позначалась різким зниженням інтенсивності місцевих запальних явищ порівняно з контролем.

Нарешті, ми повинні вказати, що нам не вдалося одержати феномен негативного впливу місцевого анафілактичного шоку на резистентність до інфекції (Bull і McKee). В наших дослідах кролики, сенсибілізовані кінською сироваткою у слизову носа при зараженні їх закапуванням у ніс сумішки з 100 млн. інфікуючих доз пневмокока типу I разом з 0,1 *см*³ нормальної кінської сироввтки, не дали ніяких проявів інфекції, як і контрольні кролики.

Отже в усіх наших дослідах з пневмококом місцева алергічна реакція на місці проникнення інфекції підвищувала резистентність кроликів до пневмокока. Це ставалося, треба припустити, в результаті додаткових запальних явищ алергічної природи і в наслідок затримки на місці іньекцій глобулінів кінської імунної сироватки, які є носителями специфічних пневмококових антитіл. З наших дослідів випливає, що для одержання захисного ефекту є якесь оптимальне співвідношення між головними факторами, що визначають хід алергічної реакції — між сенсибілізином (антитілом) і сенсибілізатором (антигеном-алергеном). В нас намітився позитивний вплив першого фактора і негативний другого.

Чого, проте, ми можемо сподіватися, якщо алерген на місці іньекції буде фіксований антитілами, які усувають загальну інтоксикацію? В такому разі, очевидно, треба сподіватися негативного прояву алергічної реакції. Підтвердження правильності цього припущення ми вбачаємо в такому досліді з дифтерійним антитоксином, поставленому в нашій лабораторії за методикою Kahn-а. За місяць до постановки досліду ряд кроликів був сенсибілізований повторними дермальними іньекціями, так: перша група одержала 6,0 *см*³ нормальної кінської сироватки, друга — 2,0 *см*³ тої ж сироватки, а третя — 2,0 *см*³ нормальної людської сироватки. Всім цим кроликам, як і контрольним було впорснуто в шкіру спини 25 DLM дифтерійного токсину (0,25 *см*³) і зараз же після цього на відстані 4,0 *см* від місцевої іньекції введено інтрадермально 50 AE кінської антидифтерійної сироватки (0,25 *см*³, 0,125 *см*³ і 0,0375 *см*³ сироватки). В результаті ми одержали, що всі кролики, сенсибілізовані кінською сироваткою, загинули через один—три дні при характерній картині дифтерійної смерті; кролики, сенсибілізовані людською сироваткою, як і контрольні, лишилися жи-

вими, давши тільки місцеві явища (невеликий некроз). Тварини, сенсибілізовані 6,0 *см*³ кінської сироватки, загинули при цьому далеко раніш ніж сенсибілізовані 2,0 *см*³ тієї сироватки. Таблиця 4 ілюструє цей дослід.

Таблиця 4

Вплив сенсибілізації до кінської сироватки на діяння дифтерійної сироватки

№ Кролика	Чим сенсибілізовано	Доза дифтерійного токсину домально (*см*³)	Доза дифтерійної сироватки дермально (*см*³)	Місцева реакція	Через який час смерть
		Нормальні кролики			
1	—	0,005	—	Некроз	Живий
2	—	0,01	—	Некроз	4 дні
3	—	0,25 } 25 DLM	0.125 } 50 AE	Невеликий некроз	Живий
4	—	0,25	0,0375		Живий
		Сенсибілізовані кролики			
5	6,0 *см*³ нормальної кінської сироватки дермально	0,25 (25 DLM)	0,125	Набряк	2 дні
6			0,125	Набряк	2 дні
7			0,0375	Набряк	1 день
8	2,0 *см*³ нормальної кінської сироватки дермально		0,125	Некроз	7 день
9			0,0375 } 50 AE	Некроз	3 дні
10			0,0375	Некроз	2 дні
11	3,0 *см*³ людської сироватки дермально		0,125	Некроз	Живий
12			0,0375	Некроз	Живий

Отже ми бачимо, що в результаті блокади дифтерійного токсину на місці алергічної реакції, у якому були, безперечно, фіксовані глобуліни сироватки — носителі антитоксину (Opie) — дифтерійний токсин не був нейтралізований і обумовив смерть тварини. У протилежність пневмококовому дослідові, в дифтерійному досліді чим сильніша була сенсибілізація сироваткою, тим різкіше було негативне діяння на організм алергічної реакції в його боротьбі з дифтерійною інтоксикацією. Цими дослідами ми не зачіпаємо важливого питання про те, чи можна з допомогою алергічної реакції подіяти на дифтерійний токсин in situ?

За дослідами Schmidt-а, це дійсно і спостерігається в сенсибілізованих свинок при певних умовах досліду після впорскування під шкіру сумішки дифтерійного токсину й антидифтерійної сироватки.

В літературі панує погляд про негативний вплив алергічних реакцій на резистентність організму до стрептокока. Специфічна алергія до стрептокока, особливо до його індиферентної і зеленої різновидностей, проявляється на кроликах не тільки розвитком підвищеної реактивності до нього з боку шкіри, а навіть типовими патогістологічними утворами в органах і феноменом алергічного шоку (Hirtchcook, Camero і Swift).

За даними дослідів Clawson-а, кролики, сенсибілізовані субкутанною іньекцією 5,0 *см*³ бульйонної культури, змішаною 5,0 *см*³ розрідженого агару; проти стрептокока поводилися зовсім інакше, ніж кролики, імунізовані стрептококом інтравенозно. Так, після інтравенозного введення

50 млн. стрептококів виявлено через 15 хвилин в 1,0 $см^3$ крові сенсибілізованого кролика—55, у нормальних—44 в імунного по—15 стрептококів. Через дві години після зараження в 1,0 г печінки було 5 600 стрептококів у нормальних, 3 600 у сенсибілізованих і 1 700 в імунізованих кроликів. Титр аглютинінів в останніх був 1:280 000, 1: 4 000 у сенсибілізованих при 1:25 у нормальних. Guarna, правда, не міг відмітити подібної різниці між сенсибілізованими і нормальними тваринами.

Негативний вплив алергічного шоку після впорскування кінської сироватки на захисні функції проти вводжуваного одночасно гемолітичного стрептокока був виявлений дослідами Burn-a, Chandeller-a і Hartshorn-a на кроликах, сенсибілізованих кінською сироваткою. Це співпадає з дослідами Weisberger-a, а також узгоджується із спостереженнями Boone-a, Chase-a і Brink-a, що prodigiosus проходить у кров з кишечника собаки під впливом анафілактичного шоку.

Аналогічний вплив пептонового шоку в формі зменшення бактерицидності і комплементу крові, а також різкого ослаблення фільтрувальної і знезаражувальної функції печінки відмітив на собаках Leuchtenberg. З другого боку ми маємо вказівки Böhming-a, що навіть сама сенсибілізація кроликів кінською сироваткою спричиняє гіперергію шкіри і явне зниження їх резистентності до Str. viridans. Щодо стафілокока подібні явища відмітили Sigmund, Semdoth і Koch. Але дослідження Schultz-a і Swift-a в розрізі неспецифічної алергії показали підвищену реактивність шкіри до кінської сироватки у кроликів, сенсибілізованих до індиферентного стрептокока.

Ці дані дозволяють зробити висновок, що зниження резистентності до стрептокока під впливом алергічної реакції ми можемо сподіватися і при неспецифічній алергії і навіть патергії. З другого боку, це кидає промінь світла на епідеміологічну особливість скарлатини, як інфекції, яка тісно зв'язана з гемолітичним стрептококом і яка обмежується в своєму поширенні конституціональним фактором та режимом харчування.

Далі, якщо ми звернемося до ревматизму, то знову зустрінемося з явищами алергії, спричиненими інфекційним процесом. Якщо і не можна досить угрунтувати твердження, що етіологічним збудником ревматизму є стрептокок, то все ж не доводиться сумніватися в існуванні при ревматизмі стрептококової алергії і зв'язку її із стрептококовою фокальною інфекцією (Swift, Kaiser, Birkhaug, Coburn і Pauli, Dawson, Olmstead і Bootes).

Проте не зовсім ясно ще, як треба інтерпретувати гіперсенсибілізацію до стрептокока, що проявляється підвищеною реактивністю шкіри до стрептококового токсину. Поперше, можна думати, що вона є причиною зниження опірності організму до повторних атак стрептокока, як припускають Swift, Bradley і Thompson; подруге, цю стрептококову гіперсенсибілізацію можна розглядати як феномен, що демонструє захисну функцію організму, про що можна думати на підставі досліджень Angevin-a, який показав, що при певних умовах боротьби із стрептококом тканини сенсибілізованої до нього тварини краще затримують поширення стрептокока, ніж тканини нормальної тварини.

Експеримент Massimello показує, що індиферентний стрептокок, введений інтравенозно у зв'язку з провокуванням анафілактичного шоку кінською сироваткою, в сенсибілізованого кролика у крові, органах і суглобах попередньо інъєкованих кількома каплями ефіру, значніше поширюється, ніж у нормального кролика. Треба мати на увазі, що артротропні властивості стрептококів, виділених з мигдаликів, відмітили у своїх дослідженнях Garlini і Fioro, а підвищення реактивності суглобів під впливом сенсибілізації кінською сироваткою продемонстрували у своїх дослідах Chini, Альперн та інші автори.

У світі викладених даних ми подамо один з наших дослідів на кроликах з індиферентним, виділеним з крові ревматика, стрептококом В, який мав властивості Str. cardio-arthriditis і був здатний давати у кролика бактеремію протягом багатьох місяців. Ми хотіли на цьому експерименті з'ясувати вплив алергічної реакції, яка відбувається в суглобах, на розвиток інфекційного артриту. Для цього групи кроликів сенсибілізувалися: а) 0,05 *см*³ нормальної кінської сироватки в ліктьовий суглоб; б) три рази по 0,05 *см*³ тої ж сироватки під шкіру і в) шість раз по 0,3 *см*³ токсину стрептокока В. Через 2,5 місяці після цього кролики одночасно заражалися і шокувалися так: два кролики, сенсибілізовані в суглоб, одержали інтравенозно сумішку з 1,0 *см*³ бульйонної культури стрептокока В разом з 0,02—0,05 *см*³ нормальної кінської сироватки, а два таких же кролики були піддані в камері інгаляції сумішки з 0,5 *см*³ бульйонної культури того ж стрептокока і 0,5 *см*³ нормальної кінської сироватки. З кроликів, сенсибілізованих кінською сироваткою під шкіру, два одержали інтравенозно сумішку з 1,0 *см*³ бульйонної культури стрептокока і 0,02—0,01 *см*³ нормальної кінської сироватки, а два інших по 0,025 *см*³ нормальної сироватки в ліктьовий суглоб і 1,0 *см*³ тої ж культури стрептокока в вену. З чотирьох кроликів, сенсибілізованих стрептококовим токсином у суглоби, один одержав у вену тільки бульйонну культуру стрептокока В в дозі 1,0 *см*³, а другий —5,0 *см*³ тої ж культури; два ж інші кролики одержали в вену по 5,0 *см*³ токсину стрептокока В.

Як видно з таблиці 5, обидва нормальні кролики (№ 1 і № 2), дали тривалу бактеремію (8—9 місяців), а в одного з них (№ 2) крім того виник через п'ять місяців після зараження артрит переднього зап'ясного суглоба. Величезна більшість сенсибілізованих кроликів давала артрит і після інкубації, яка вимірялася не місяцями, а днями (6—28). Далі ми бачимо, що артрит найкраще розвивається в тих випадках, де алергічна реакція виникала в суглобах в результаті уведення в порожнину їх сенсибілізатора або сенсибілізину. Найкраще артрит розвивається при сенсибілізації суглобів стрептококовим токсином і при дальшому інтравенозному зараженні стрептококовою культурою. Характерно, що інтравенозне шокування тим же токсином ні в якій мірі не спричинило розвитку артриту.

У всіх кроликів можна відмітити, що розвиток інфекційного артриту почався за межами алергічної реакції. Звертає на себе увагу кролик № 5, що дав артрит після інгаляторного зараження стрептококом і демонстрував, таким чином, максимальне наближення нашого експерименту до справжнього розвитку ревматизму.

Отже ми бачимо, що алергічна реакція, яка відбувається в суглобах сенсибілізованих кроликів, сприяє локалізації в суглобах стрептокока, що циркуляє в крові, і дальшому розвиткові інфекційного артриту. Місцева резистентність тканини суглоба до стрептокока найбільше знижується при специфічній стрептококовій алергічній реакції.

Нам лишається згадати про зовсім негативні досліди, пророблені в нашій лабораторії д-ром Бріном, мета яких була з'ясувати, чи не може анафілактичний шок, поскільки в його розвитку бере участь і нервова система, підвищити чутливість тварин до вірусу енцефало-мієліту коней (Renjard). Для цього ми спинилися на інтрамускулярному зараженні морських свинок сухим вірусом, розведеним 1 : 100 — 1 : 1000, і варіюючи умови розвитку шоку у тварин, сенсибілізованих кінською сироваткою та овоальбуміном. Проте свинки, шоковані різними дозами алергену субдурально, так само як і свинки, шоковані інтраперитонеально або місцево-інтрамускулярно, ні разу не виявили різниці в заражуваності порівняно з нормальними тваринами. Теоретично ці результати співпадають з вказівками Cowdry, Lucas-a, Alfred-a

Таблиця 5

Дослід з ревматичним стрептококом В (бульйонна культура)

№ кролика	Чим сенсибілізовано	Шокуюча і заражуюча інекція	Артрит	Час інкубації	Бактеремія
1	—	1,0 *см*³ бульйонної культури інтравенозно	—	—	+
2	—	5,0 *см*³ бульйонної культури	+	5 м-ців	+
3	0,5 *см*³ кінської сироватки в ліктьовий суглоб	0,02 *см*³ кінської сироватки+1,0 *см*³ бульйонної культури В інтравенозно	+	6 днів	+
4		0,05 *см*³ кінської сироватки+1,0 *см*³ бульйонної культури інтравенозно	Випав з досліду (пастеральоз)		—
5	0,5 *см*³×3 кінської сироватки під шкіру	0,02 *см*³ кінської сироватки+1,0 *см*³ бульйонної культури інтравенозно	±	3 тижні	+
6		0,01 *см*³ кінської сироватки+1,0 *см*³ бульйонної культури інтравенозно	—	--	+
7	0,05 *см*³×3 кінської сироватки під шкіру	0,025 *см*³ кінської сироватки в ліктьовий суглоб і 1,0 *см*³ бульйонної культури інтравенозно	+	4 тижні	+
8			±	3 тижні	+
9	0,05 *см*³ кінської сироватки в ліктьовий суглоб	Інгаляція сумішки 0,5 *см*³ бульйонної культури+0,5 *см*³ кінської сироватки	±	2 тижні	+
10					
11	0,3×6 токсину стрептокока у ліктьовий суглоб	1,0 *см*³ бульйонної культури інтравенозно +	+	6 днів	+
12		5,0 *см*³ тої ж культури інтревенозно	+	6 днів	+
13	0,3×6 токсину стрептокока В в ліктьовий суглоб	5,0 *см*³ токсину інтравенозно.	—	—	+
14					

Примітка ± означає болючість і почервоніння суглоба, кульгавість;
+ означає, крім того, виразну пухлину суглоба, а також наявність стрептокока в крові.

та Neif-а про те, що пацюки з B_1-авітамінозом не дають виразного підвищення своєї чутливості до герпетичного віруса.

Висновки

1. Явища алергії інтерферують з захисними функціями організму.
2. Місцевий алергічний феномен виразно підвищує резистентність кролика до пневмококової інфекції.
3. В той же час він ясно знижує опірність тканин організму до ревматичного стрептокока.
4. Місцева алергічна реакція в досліді з дифтерійною сироваткою, блокуючи антитоксин на місці його введення, може зовсім паралізувати антитоксичне діяння сироватки і цим обумовити смерть кролика від діяння дифтерійного токсину.
5. В наших дослідах не було виявлено впливу антитоксичного шоку на прищеплюваність віруса енцефало-мієліту морським свинкам.

Аллергия и инфекция

Проф. Л. Л. Кандыба (Харьков)

Аллергия к бактериальному антигену обычно сопровождается явлениями иммунитета; поэтому часто бывает трудно выяснить вопрос, положительно или отрицательно влияет гиперсенсибилизация на невосприимчивость. Литературные данные об этом противоречивы.

Для выяснения указанного вопроса мы применили методику, которая исключила при аллергической реакции действие соответствующих факторов иммунитета: мы определяли невосприимчивость при развитии аллергической реакции не к тому агенту, которым испытывался иммунитет.

В такой постановке опыта это состояние будет соответствовать скорее неспецифической аллергии и даже так называемой патергии. Животные сенсибилизировались и шокировались лошадиной сывороткой, а невосприимчивость определялась к пневмококку, стрептококку, дифтерийному токсину и вирусу энцефало-миэлита.

В опытах с пневмококком (д-р Г. С. Школьниксон) на двух параллельных рядах кроликов (1,5—2,0 *кг*) испытывалась антиинфекционная сила лошадиной сыворотки пневмококка первого типа при интрадермальной аппликации смеси из 0,05 *см*³ сыворотки (титр в 500 Felton'овских единиц в 1 *см*³) и 50 000 минимальных инфекционных доз для кролика (0,0005 *см*³ 18-тичасовой сывороточно-бульонной культуры пневмококка типа 1); объем смеси всегда 0,1 *см*³. Первый ряд кроликов за 4—6 недель до опыта сенсибилизовался к лошадиной сыворотке в различной степени путем интрадермальных инъекций (0,05—0,8 *см*³) нормальной сыворотки. Второй ряд состоял из нормальных кроликов.

В таблице 1 украинского текста приводим один из наиболее демонстративных опытов Из него видно, что благодаря аллергической реакции на месте введения культуры пневмококка сенсибилизированные кролики перенесли заражение без всякой воспалительной реакции, а нормальные кролики после тяжелого местного процесса пали от пневмококкового сепсиса.

Иногда же часть сенсибилизированных кроликов погибала при типичной картине пневмококкового сепсиса, а контрольные проделывали лишь тяжелый воспалительный процесс (таблица 2 украинского текста).

Таким образом, можно сделать заключение, что аллергическая реакция благоприятно влияет на инфекционный процессс лишь в первой фазе ее развития, помогая организму в уничтожении пневмококка на месте его внедрения.

Какие факторы, обусловливающие аллергическую реакцию, влияют на инфекционный процесс? Прежде всего количественные соотношения между антигеном (сенсибилизатором—аллергеном) и антителом (сенсибилизином—реагином). В таблице 3 украинского текста дана картина одного опыта (+ смерть кролика, ± воспалительная реакция на месте заражения, — отсутствие явлений). Резкая воспалительная реакция у кроликов создает впечатление отягощения инфекции у сенсибилизированных. Однако полное отсутствие признаков инфекции у половины последних, очевидно, указывает, что увеличение сенсибилизина, участвующего в аллергической реакции, может весьма благоприятно влиять на инфекционный процесс и подтверждает наше предположение, что благотворное влияние аллергической реакции проявляется лишь в начальной фазе инфекционного процесса, способствуя полному уничтожению пневмококков при их внедрении.

Влияние количества антигена (сенсибилизатора) на развитие аллергической реакции сказывается в противоположном направлении, т. е. он отягощает инфекционный процесс.

Благоприятное влияние аллергической реакции на пневмококковый инфекционный процесс проявилось у нас и на кроликах, активно иммунизированных к пневмококку, у которых предварительная сенсибилизация нормальной лошадиной сывороткой при дермальном заражении пневмококком (50 000—500 DIM) дала резкое снижение интенсивности местных воспалительных явлений сравнительно с контролем.

Наконец укажем, что мы не получили негативного влияния местного анафилактического шока на резистентность к инфекции в постановках Bull и McKee. В наших опытах кролики, сенсибилизированные лошадиной сывороткой в слизистую носа при заражении их закапыванием в нос смеси из 100 млн. инфицирующих доз пневмококка типа 1 вместе с 0,1 *см*³ нормальной лошадиной сыворотки, не дали никаких проявлений инфекции, как и контрольные.

Таким образом, во всех опытах с пневмококком аллергическая реакция на месте внедрения инфекции повышала резистентность кроликов к пневмококку. Причина этого, надо полагать, заключается в добавочных воспалительных аллергических реакциях и в задержке на месте инъекции глобулинов лошадиной иммунной сыворотки—носителей специфических пневмококковых антител. Из наших опытов вытекает, что для получения защитного эффекта существует какое-то оптимальное соотношение между сенсибилизином (антителом) и сенсибилизатором (антигеном). У нас наметилось позитивное влияние первого и негативное действие второго.

Фиксация же аллергена на месте инъекции с антителами, действующими не на месте приложения их, очевидно даст отрицательное проявление аллергической реакции. Опыт с дифтерийным антитоксином, поставленный по методике Kahn-a, подтвердил это. За месяц до опыта ряд кроликов был сенсибилизирован путем повторных дермальных инъекций. Первая группа получила по 6,0 *см*³, а вторая по 3,0 *см*³ нормальной лошадиной сыворотки, третья же по 3,0 *см*³ нормальной человеческой сыворотки. Всем этим кроликам, как и контрольным, было впрыснуто в кожу спины 25 MLD дифтерийного токсина (0,25 *см*³) и сейчас же на расстоянии 4 *см* от места инъекции интрадермально введено 50 AE лошадиной антидифтерийной сыворотки (0,25 *см*³—0,125 *см*³ и 0,0375 *см*³ сыворотки). Все кролики, сенсибилизированные лошадиной сывороткой, погибли через 1—3 дня при картине дифтерийной смерти; у кроликов же, сенсибилизированных человеческой сывороткой, и нормальных был только небольшой некроз. Животные, сенсибилизированные 6,0 *см*³ лошадиной сыворотки, пали при этом гораздо раньше, чем получившие при сенсибилизации 2,0 *см*³ той же сыворотки (таблица 4 украинского текста).

Таким образом, мы видим, что благодаря блокаде дифтерийного антитоксина на месте аллергической реакции, в котором были, несомненно, фиксированы глобулины сыворотки—носители антитоксина (Opie),—дифтерийный токсин не был нейтрализован и обусловил смерть животного. В видоизмененной постановке опыта с дифтерийным токсином (Schmidt) можно однако обнаружить и позитивное влияние аллергической реакции на дифтерийную интоксикацию.

В литературе господствует взгляд о негативном влиянии аллергических реакций на резистентность организма к стрептококку. Специфическая аллергия к стрептококку характеризуется у кроликов даже появлением типичных патогистологических образований в органах и анафилактическим шоком (Hirtchcook, Camero i Swift). По опытам Clawson'a, у кро-

ликов через 15 минут после интравенозной инъекции 50 млн. стрептококков оказалось в 1 *см*³ крови, 55 стрептококков у сенсибилизированного при 44 у нормальных и 15 у иммунного. Через два часа после заражения в 1,0 *г* печени было 5 600 стрептококков — у нормальных, 3 600— у сенсибилизированных и 1 700—у иммунизированных кроликов. Титр агглютининов у последних был 1 : 280 000, 1 : 4 000 у сенсибилизированных при 1 : 25 у нормальных животных. Guarna, правда, не мог отметить подобной разницы между сенсибилизированными и нормальными животными.

Негативное влияние аллергического шока после впрыскивания лошадиной сыворотки на защитные функции к одновременно вводимому гемолитическому стрептококку обнаружили Burn, Chandolor и Hartshorn на кроликах, сенсибилизированных лошадиной сывороткой.

Аналогичное влияние пептонового шока в виде уменьшения бактерицидности и титра комплемента в крови, а также резкое ослабление фильтрующей и обеззараживающей функции печени при пептоновом шоке отметил на собаках Leuchtenberg. Даже одна сенсибилизация кроликов лошадиной сывороткой дает гиперергию кожи и понижение резистентности к Streptoc. viridans (Böhming), к стафилококку (Sigmund, Semdoth и Koch). Исследование же Schultz'a и Swift'a обнаружили повышенную реактивность кожи к лошадиной сыворотке у кроликов, сенсибилизированных к индиферентному стрептококку.

Эти данные позволяют сделать заключение, что понижение резистентности к стрептококку за счет аллергических реакций мы можем ожидать также при состояниях неспецифической аллергии и даже патергии. Они бросают свет на эпидемиологическую особенность скарлатины как инфекции, тесно связанной с гемолитическим стрептококком и ограничиваемой в своем распространении конституциональным фактором и режимом питания.

При ревматизме мы опять встречаемся с явлениями аллергии. Если и нельзя достаточно обосновать положение, что этиологическим возбудителем ревматизма является стрептококк, то все же нет сомнений в существовании при ревматизме стрептококковой аллергии и связи ее с стрептококковой фокальной инфекцией.

В настоящее время все же не совсем ясно, как нужно интерпретировать повышенную реактивность кожи к стрептококковому токсину. Можно думать, что она является причиной, понижающей сопротивляемость организма к повторным атакам стрептококка, как полагают Swift, Bradley и Thompson; с другой стороны, эту стрептококковую гиперсенсибилизацию можно рассматривать как феномен защитной функции организма.

Massimello показал, что индиферентный стрептококк, введенный интравенозно в связи с развитием анафилактического шока к лошадиной сыворотке, размножается у кроликов в крови и суставах, предварительно инъицированных несколькими каплями эфира, в большей степени, чем у нормальных.

В свете изложенных данных мы приведем один из наших опытов на кроликах с индифферентным стрептококком (В), выделенным из крови ревматика, обладавшим свойствами Streptoc. cardio-arthritidis и способным давать у кролика бактеремию в течение многих месяцев. Кролики сенсибилизировались по группам следующим образом: а) 0,05 *см*³ нормальной лошадиной сыворотки в локтевой сустав, б) три раза по 0,05 *см*³ той ж сыворотки под кожу и в) шесть раз по 0,3 *см*³ токсина стрептококка В. Через 2,5 месяца после этого кролики, сенсибилизированные в сустав, получили интравенозно смесь из 1,0 *см*³ бульонной культуры стрептококка В вместе с 0,02—0,05 *см*³ нормальной лошадиной сыворотки,

а два таких же кролика подверглись в камере ингаляции смеси 0,5 *см*³ бульонной культуры того же стрептококка и 0,5 *см*³ нормальной лошадиной сыворотки. Из кроликов, сенсибилизированных лошадиной сывороткой под кожу, два получили интравенозно смесь из 1,0 *см*³ бульонной культуры стрептококка и 0,02—0,01 *см*³ нормальной лошадиной сыворотки, а два других по 0,025 *см*³ нормальной сыворотки в локтевой сустав и 1,0 *см*³ той же культуры стрептококка в вену. Из четырех кроликов, сенсибилизированных стрептококковым токсином в суставы, один получил в вену только бульонную культуру стрептококка В в дозе 1,0 *см*³, а другой—5,0 *см*³ той же культуры, два же остальных кролика—в вену по 5,0 *см*³ токсина стрептококка В.

Как видно из таблицы 5 украинского текста, оба нормальных кролика (№ 1 и № 2) дали длительную бактеремию (8—9 месяцев), а у одного из них (№ 2), кроме того обнаружился через пять месяцев после заражения артрит переднего запястного сустава. Громадное большинство сенсибилизированных кроликов дали артриты после инкубации, измерявшейся не месяцами, а днями (6—28). Далее мы видим, что артрит развивается лучше всего в тех случаях, где возникновение аллергической реакции происходило в суставах благодаря введению в полость его сенсибилизатора или сенсибилизина. Наиболее значительный артрит получается при сенсибилизации суставов стрептококковым токсином и при последующем интравенозном заражении стрептококковой культурой. Совершенно не эффективным в этом отношении оказалось интравенозное шокирование тем же токсином. У всех кроликов развитие инфекционного артрита начиналось за пределами появления местной аллергической реакции. Кролик № 5 дал артрит после ингаляторного заражения стрептококком, что указывает на максимальное приближение нашего эксперимента к естественному развитию ревматизма. Таким образом, мы видим, что аллергическая реакция, происходящая в суставах сенсибилизированных кроликов, способствует локализации циркулирующего в крови стрептококка в суставах и последующему развитию инфекционного артрита. Местная резистентность ткани сустава к стрептококку понижается наиболее сильно при специфической стрептококковой аллергической реакции.

Упомянем о совершенно отрицательных опытах, проделанных в нашей лаборатории д-ром Брином для выяснения вопроса, не может ли анафилактический шок, поскольку в его развитии участвует и нервная система, повысит чувствительность животных к вирусу энцефало-миэлита лошадей (Renjard). Морские свинки интрамускулярно заражались разведением сухого вируса 1 : 100—1 000 при вариации условий развития шока у сенсибилизированных лошадиной сывороткой и овоальбумином животных. Однако свинки, шокированные разными дозами аллергена субдурально, как и свинки, шокированные интраперитонеально или местно-интрамускулярно, ни разу не обнаружили разницы в заражаемости сравнительно с нормальными животными. Теоретически эти результаты совпадают с указаниями Cowdry, Lucas, Alfred и Nelf о том, что крысы с авитаминозом В не дают ясного повышения чувствительности к герпетическому вирусу.

Выводы

1. Явления аллергии интерферируют с защитными функциями организма.

2. Местный аллергический феномен явно повышает резистентность кролика к пневмококковой инфекции.

3. В то же время он ясно понижает сопротивляемость ткани организма к ревматическому стрептококку.

4. Местная аллергическая реакция в опыте с дифтерийной сывороткой, блокируя антитоксин на месте его введения, может совершенно парализовать антитоксическое действие сыворотки и этим обусловить смерть кролика от действия дифтерийного токсина.

5. В наших опытах не было обнаружено влияния анафилактического шока на прививаемость вируса энцефало-миэлита морским свинкам.

Allergy and Infection

by Prof. L. Kandyba (Kharkov)

Allergy to a bacteriological antigen is usually accompanied by immunity. It is often difficult, therefore, to determine whether hypersensitization affects the non-susceptibility positively or negatively. The data on this subject found in the literature are contradictory.

In order to elucidate this problem, the author adapted a method by which the effect of the corresponding factors of immunity were excluded while the allergic reactions were obtained: the non-susceptibility during the development of the allergic reaction was determined not towards the same agent with which the immunity was tested. With such an arrangement of the experiment this state corresponds more to non-specific allergy and even to the so- called pathergy. The animals were sensitized and shocked by horse serum, while the non-susceptibility was determined toward the pneumococcus, streptococcus, diphtheria toxin and towards the encephalo-myelite virus.

In the experiments with the pneumococcus (Dr. G. S. Shkolnikson) on two parallel series of rabits (1.5—2.0 kg), we determined the anti-infection capacity of the horse serum of the pneumococcus of the first type at an intradermal application of a mixture consisting of 0.05 cc of the serum (titre of 500 Felton units per 1 cc) and 50.000 minimal infection doses for a rabbit (0.0005 cc of the 18 hours serum broth culture of the type 1 pneumococcus); the volume of the mixture taken for each application was always 0.1 cc. The first series of rabbits was sensitized toward horse serum to various degrees four to six weeks before the experiment by intradermal injections (0.05 to 0.8 cc) of the normal serum. The second series consisted of normal rabbits.

Table 1 of the Ukrainian text gives one of the most demonstrative experiments. This table shows that the sensitized rabbits stood the infection without any inflammatory reaction, thanks to the allergic reaction at the point where the pneumococcus culture was introduced, while the normal rabbits after a severe local process succumbed to pneumococcal sepsis.

Sometimes, part of the sensitized rabbits succumbed with a typical picture of pneumococcal sepsis, while the control animals just underwent a severe inflammatory process (Table 2 of the Ukrainian text).

Thus, the conclusion may be drawn that the allergic reaction affects the infection process favourably only during the first phase of development of the process, aiding the organism in the destruction of the pneumococcus at the point of its imbedding.

What are the factors which determine the allergic reaction and affect the infection process? First of all, the quantitative interrelationship between the antigen (sensitizer — allergen) and the antibody (sensibilinin — reaginei. Table 3 of the Ukrainian text gives the picture of one experiment (+ death of the rabbit; ± inflammatory reaction at the point of infection; — absence of phenomena). The acute inflammatory reaction in the rabbits gives the impression that the infection takes a more severe course in the sensitized animals.

However, the complete absence of any signs of infection in one half of the latter class of animals shows, evidently, that an increase in the amount of the sensibilisin which takes part in the allergic reaction may have a very favorable effect upon the infection process; the complete absence of any signs of infection also confirms the supposition of the author that the favorable effect of the allergic reaction manifests itself only in the initial phase of the infection process, favoring the complete destruction of the pneumococci at the point of their imbedding.

The effect of the quantity of the antigen (sensitizer) upon the development of the allergic reaction manifests itself in the opposite direction; i. e., it makes the infection process more severe.

The favorable influence of the allergic reaction upon the pneumococcal infection process manifested itself in the author's experiments also on those rabbits which were actively immunized to the pneumococcus, and in which a preliminary sensitization by normal horse serum gave a dermal infection with pneumococcus (50000 to 500 DIM) gave a sharp diminution in the intensity of the local inflammatory phenomenon as compared with the control animals.

Finally, the author did not obtain any negative effect of the local anaphylactic shock upon the resistance to infections by the Bull and McKee method. In the experiments of the author the rabbits which were sensitized by the introduction of horse serum into the mucous membrane of the nose and later infected by dropping into the nose a mixture consisting of 100 million infection doses of type 1 pneumococcus together with 0.1 cc of normal horse serum, like the control animals, did not give any manifestations of infection.

Thus, in all the experiments with the pneumococcus, the allergic reaction at the point of imbedding of the infection increased the resistance of the rabbits toward these cocci. The cause of this increase, presumably, lies in the additional inflammatory allergic reactions and in the retention of globulins of the horse immune serum at the point of the injection; these globulins are the carriers of specific pneumococcal antibodies. Our experiments show that in order to obtain the protecting effect some kind of optimal interrelationship between the sensibilisin (antibody) and the sensitizer (antigen) must be observed. A positive effect of the first factor and a negative effect of the second one were noted in the experiments of the author.

The fixation of the allergen at the point of infection by the antibodies, which do not act at the point of their application, will, evidently, give a negative manifestation of the allergic reaction. The experiment with the diphtheria antitoxin, which was carried out by the Kahn method confirmed this statement. A series of rabbits were sensitized one month before the experiment by repeated dermal injections. The animals of the first group received 6.0 cc each, and of the second 3.0 cc each of normal horse serum, while the animals of the third group received 3.0 cc of normal human serum. To all these rabbits, as well as to the control ones, the author administered 25 MID of diphtheria toxin (0.25 cc) into the skin of the back and immediately afterwards at a distance of 4 cm. from the point of injection there were introduced intradermally 50 AE of horse antidiphtheria serum (0.25 cc to 0.125 cc and 0.0375 cc of serum). All the rabbits which were sensitized by horse serum succumbed within 1—3 days with a picture of death from diphtheria; those rabbits, however, which were sensitized by human serum and the normal ones showed only a small necrosis. Those animals which were sensitized by 6.0 cc of horse serum succumbed under the same conditions much earlier than those which received at sensitization 2.0 cc of the same serum (Table 4 of the Ukrainian text).

Thus we see that thanks to the blocking of the diphtheria antitoxin at the point of the allergic reaction, in which the serum globulins — the carriers of

the antitoxin (Opie)—were undoubtedly fixed, the diphtheria toxin was not neutralized and caused the death of the animal. In a modified arrangement of the experiment with the diphtheria toxin (Schmidt) it is possible, however, to disclose also the positive influence of the allergic reaction upon diphtheria intoxication.

The dominating view in the literature is that the allergic reactions exert a negative influence upon the resistance of the organism toward the streptococcus. The specific allergy toward the streptococcus is even characterized in the rabbits by the appearance of typical histological formations in the organs and by an anaphylactic shock (Hirtchcook, Camero and Swift). According to the experiments of Clawson 15 minutes after the intravenous injection of 50 million streptococci, one cc of the rabbit's blood contained: 55 streptococci in a sensitized animal, 44 in a normal, and 15 in an immune animal. Two hours after the infection, one gram of liver tissue contained 5600 streptococci in normal rabbits, 3600 in sensitized ones, and 1700 in immune animals. The agglutinin titre was 1:280000 in the immune rabbits, 1:4000 in sensitized ones and 1:25 in normal animals. It must be stated here, however, that Guarna could not notice any similar difference between the sensitized and normal animals.

The negative influence of the allergic shock after the injection of horse serum upon the defensive functions toward the simultaneously administered hemolytic streptococcus was discovered by Burn, Chandolor and Hartshorn on rabbits which were sensitized towards horse serum.

A similar influence of the peptone shock in the form of a diminution in the bactericidal properties and in the complement titre of the blood and also a sharp weakening of the filtering and disinfecting functions of the liver during peptone shock was also noted by Leuchtenberg on dogs. Even a single sensitization of the rabbits with horse serum causes a hyperergy of the skin and a diminution in the resistance toward streptococcus viridans (Böhming) and toward staphylococci (Sigmund, Semdoth, and Koch).

The investigations of Schultz and Swift showed an increased reactivity in the skin toward horse serum in rabbits, which were sensitized toward the indifferent streptococcus.

On the basis of these data, the conclusion may be drawn that a diminution in the resistance to the streptococcus due to allergic reactions may also be expected under the conditions of non-specific allergy and even pathergy. The data elucidate the epidemiological pecularities of scarlet fever as an infection, which is closely connected with the hemolytic streptococcus and which is limited in its distribution by the constitutional factor and by the food regime.

In rheumatism, we again encounter the phenomenon of allergy. Although it is impossible to find sufficient ground for the statement that the streptococcus is the etiological agent of rheumatism the existence of the streptococcal allergy in rheumatism and its connection with focal streptococcus infection is beyond all doubt.

It is not quite clear at the present time how the increased reactivity of the skin to streptococcus toxin should be interpreted. It may be assumed that the increased reactivity is the cause which lowers the resistance of the organism to repeated attacks of the streptococcus, according to the interpretations of Swift, Bradley and Thompson. On the other hand, this streptococcus hypersensitization may be looked upon as a phenomenon of the organism's defensive function.

Massimello showed that the indifferent streptococcus, when introduced intravenously in connection with the development of anaphylactic shock toward horse serum, multiplies in the blood and in the joints of those rabbits

into whom there had preliminarily been injected a few drops of ether, to a greater extent than in those of normal rabbits.

In view of the data cited above, one of the author's experiments on rabbits with indifferent streptococcus (B), is given here. This streptococcus was isolated from the blood of a rheumatic patient, possessed the properties of the streptococcus Cardia-arthritidis and was capable of giving the rabbits bacteriemia for several months. The rabbits were sensitized in groups in the following manner: a) 0.05 cc. of normal horse serum into the elbow-joint, b) three subcutaneous injections of the same serum, 0.05 cc each time, and c) six injections of 0.3 cc. each of the streptococcus B toxin. Two-and a half months after the injection the rabbits, which were sensitized in the joint, received intravenously a mixture of 1.0 cc of broth culture of the streptococcus B together with 0.02 to 0.05 cc of normal horse serum, while 2 rabbits of this group were made to inhale in a closed chamber a mixture of 0.5 cc. of broth culture of the same streptococcus with 0.5 cc. of normal horse serum. Of the rabbits which were sensitized to horse serum subcutaneously, two received intravenously a mixture of 1.0 cc of streptococcus broth culture and 0.02 to 0.01 cc. of normal horse serum, while two others received each 0.025 cc of normal serum into the elbow-joint and 1.0 cc of the same streptococcus culture into the vein. Of the four rabbits which were sensitized by the streptococcus toxin into the joints, one received intravenously only the broth culture of the streptococcus B in a 1.0 cc. dose; the other — 5.0 cc of the same culture, while the remaining two rabbits received each 5.0 cc of the streptococcus B toxin.

Table 5 of the Ukrainian text, shows that both normal rabbits (№ 1 and № 2) gave a prolonged bacteremia (8 to 9 months), while in addition to that, one of them (№ 2) exhibited five months after the infection an arthritis of the anterior wrist joint. A great majority of the sensitized rabbits gave arthritis after incubation which was measured not in months but in days (6 to 28). We see further that arthritis develops best of all in those cases in which the appearance of the allergic reaction has taken place in the joints as a result of introducing into its cavity either the sensitizing agent or biosensibilisin. The most considerable arthritis is obtained when the joints are sensitized by the streptococcus toxin and this is followed by the intravenous infection with the streptococcus culture. Intravenous shocking by the same toxin proved completely ineffective in this respect. In all the rabbits, the development of the infectious arthritis began beyond the limits of the local allergic reaction. Rabbit № 5 gave an arthritis after the inhalation infection by streptococcus which points to the maximal approachment of our experiment to the natural development of rheumatism. Thus we see that the allergic reaction which is taking place in the joints of the sensitized rabbits favors the localization in the joints of the streptococcus which is circulating in the blood and also favors the further development of the infection arthritis. The local resistance of the tissues of the joint toward the streptococcus diminishes most strongly during the specific streptococcus allergic reaction.

The completely negative experiments, which were carried out in our laboratory by Dr Brean in order to determine whether an anaphylactic shock can increase the sensitivity of the animals toward the horse encephalo-myelitis virus (Renjard) are worth while mentioning here. This work was undertaken because the nervous system also takes part in the development of anaphylactic shock. Guinea pigs were infected intramuscularly by a 1 : 100 to 1 : 1000 dilution of the dry virus while the condition of the development of shock in animals which are sensitized by horse serum and by egg-albumen, varied. However the guinea pigs which were shocked by various doses of the allergen introduced subdurally, as well as the guinea pigs which were shocked

intraperitoneally or locally-intramuscularly, never exhibited any difference in susceptibility to infection as compared with the normal animals. Theoretically these results coincide with the data of Cowdry, Lucas, Alfred, and Heft who found that rats with avitaminosis B do not give any clear increase in sensitivity to the herpetic virus.

Conclusions:

1. The allergy phenomenon interferes with the defensive functions of the organism.
2. The local allergic phenomenon clearly increases the resistance of the rabbit toward the pneumococcal infection.
3. At the same time, this phenomenon clearly decreases the resistance of the tissue of the organism toward the rheumatic streptococcus.
4. The local allergic reaction, in experiments with diphtheria serum, blocks the antitoxin at the point of its introduction and may thus completely paralyze the antitoxin effect of the serum and thus cause the death of the rabbit due to the effect of the diphtheria toxin.
5. The effect of the anaphylactic shock upon the susceptibility of the guinea-pig to the encephalo-myelitis virus was not disclosed in the author's experiments.

Спроба специфічної десенсибілізації і лікування ревматиків так званим токсоідом Streptoc. cardio-arthritidis

Проф. Є. А. Черніков, проф. Л. Л. Кандиба, І. А. Малеєв і Г. П. Зуєв
(Харків)

Переконавшись у достатній специфічності алергії до стрептокока, яка виявляється в підвищеній реактивності шкіри до нашого токсину Str. cardio-arthritidis, ми поставили завданням розв'язати питання, чи не можна добитися десенсибілізації до стрептокока з допомогою того самого токсину, перетвореного під впливом довгочасної видержки з карболовою кислотою або з формаліном в так званий токсоід. Така десенсибілізація могла б стати фактором, з допомогою якого ми могли б одержати і лікувальний ефект у ревматиків.

Беручи на увагу вказівки Swift-а, що десенсибілізації можна досягти інтравенозними іньекціями ревматичного стрептокока, ми спинилися на інтравенозному введенні нашого токсоіду. Цим способом ми хотіли установити специфічність стрептококової алергії при ревматизмі, а також з'ясувати її значимість в патології ревматизму.

З другого боку, в попередній нашій роботі ми могли відмітити, що при тривалих субепідермальних аплікаціях стрептококових токсоідів у хворих відмічається в першій фазі (при дозах 0,1—1,0 *см*³) підвищення алергічної реактивності шкіри, яка потім змінялася фазою (при дозах 3,0 — 7,0 *см*³) зниженням чутливості шкіри до токсину, що свідчило про настання десенсибілізації до стрептокока.

Установивши в попередніх випробах відсутність тяготної і небезпечної реакції хворого після інтравенозного введення нашого токсоіду Str. cardio-arthritidis, ми почали систематичне інтравенозне введення названої речовини у хворих із справжнім ревматизмом у гострих і півгострих формах, а також і у хворих із стрептококовим хроніосепсисом з локалізацією на серці.

Методика інтравенозного введення токсоіду була така: первісна доза не перевищувала 0,03 *см*³. Ця доза з кожною дальшою іньекцією збільшувалася так: 0,05 — 0,1 — 0,15 — 0,2 — 0,25 — 0,3 *см*³. Усього іньекцій роблено від 4 до 6 у ревматиків і від 10 до 12 у хроніосептиків. Кожну дальшу іньекцію роблено на четверту — шосту добу і дозу збільшувано тільки в тому разі, якщо клінічно не спостерігались явища різкої реакції.

Звичайно, але не завжди, ця реакція проявлялася скаргами хворих в перші дві доби після введення токсоіду на запаморочення, головний біль, болі при ковтанні, на відчуття сп'яніння, іноді на підсилення болів у пошкоджених суглобах і на невеликі болі в видимо непошкоджених суглобах.

В деяких випадках ми мали ясно виражену фокусну реакцію з боку органів, які до того не фіксували на собі уваги як хворих, так і лікаря.

Так, у п'яти випадках відмічено тонзиліт у формі катаральної ангіни з різкою гіперемією зіва, опухання мигдаликів і підлеглих лімфатичних

залоз без з'явлення плівок. В одному випадку ангіна перейшла в перитонзилярний абсцес. У двох випадках спостерігався otitis media serosa, а в одному — otitis media purulenta. У трьох випадках з'явилися симптоми холециститу. В одному випадку розвинувся periodontitis з ясно вираженим колатеральним набряком відповідної коньюнктиви.

Проте всі ці запальні явища не мали свого характерного циклу перебігу: перитонзилярний абсцес кінчився протягом доби напередодні призначеної спеціалістом операції розрізу. Ангіна завершила свій цикл у дві доби; холецистит без ніякого втручання зник безслідно за одну добу; periodontitis теж розсмоктався без сліду протягом півтори доби. Що стосується отитів, то серозні кінчилися через одну добу і тільки при otitis purulenta media потрібен був парацентез; це захворювання кінчилося без дальших ускладнень.

Описані явища ми маємо право вважати ясно вираженою реакцією в тих фокусах латентної інфекції, які, на думку деяких авторів (Weil, Rosenow та інші), відограють таку важливу роль у розвитку ревматичного стану.

Прояв цієї фокусної реакції після введення стрептококового токсоїду вказує, на нашу думку, на специфічність стрептококової алергії при ревматизмі. У двох випадках, в яких діагностичні шкірні тести до початку лікування токсоїдом випали різко позитивними, реактивні явища мали анафілактоїдний характер, а саме: через 20 годин після інтравенозного введення початкової дози токсоїду (0,03 *см*³) по всьому тілі з'явилась інтенсивна висипка, подібна до корової; вона супроводилася сильним свербінням. Ця висипка пройшла через півтори доби і більше не з'являлася при дальших іньекціях токсоїду.

Для контролю ходу десенсибілізації, що наставала, і лікувального ефекту ми користувалися: 1) визначенням ступеня реактивності шкіри на наш токсин; 2) урахування стану температури у хворого і всіх хворобливих клінічних симптомів, а також 3) кінцевим лікувальним ефектом. Під нашим спостереженням перебувало 50 хворих, з яких 29 із справжнім ревматизмом, а 21 з хроніосепсисом. Закінчені наші спостереження покищо у 30 хворих — у 19 ревматиків і 11 хроніосептиків.

Результати наших випробів в цьому повідомленні подаються тільки про тих 30 хворих, у яких закінчено лікування токсоїдом (таблиця).

З цієї таблиці видно, що такі клінічні симптоми, як самопочуття хворого, його больові відчування з боку суглобів і серця, а також ряд таких об'єктивних симптомів, як підвищення температури, серцебиття, опухання і обмеження рухливості суглобів, лейкоцитоз, нейтрофілоз, лімфоцитоз і підвищена РОЕ в тих випадках, де вони були у ревматиків, — всі ці симптоми зникали цілком наприкінці курсу інтравенозної аплікації токсоїду, а у хроніосептиків зникали майже цілком. В той же час шкірна алергія, яка була виражена щодо нашого токсину до початку лікування, ясно знизилась на кінець лікування. Так, з 19 ревматиків, у яких до лікування шкірні тести випадали чотири рази позитивно, дванадцять раз позитивно і три рази слабо позитивно, — наприкінці лікування шкірні проби виявились у 17 чоловіка негативними і тільки у двох слабо позитивними. З 11 хроніосептиків, у яких до лікування шкірні тести випали — у двох різко позитивно, у семи — позитивно, в одного слабо позитивно і в одного негативно, — наприкінці лікування дев'ять дали негативну реакцію, а два — слабо позитивну.

У дев'ятнадцяти ревматиків лікування з терапевтичним ефектом було закінчене в сімнадцяти до 30 днів, а у двох — до 45 днів. У хроніосептиків тривалість лікування була більша — у семи до 45 днів і у чотирьох понад 45 днів.

Ефективність проведеної терапії у хворих з ревматизмом і септичним ендокардитом
(інтравенозна аплікація токсоіду)

№	Симптоми	Polyarthritis rheumatica acuta et subacuta (число випадків—19)		Endocarditis septica (число випадків—11)	
		Число випадків			
		До вакцинації	Після вакцинації	До вакцинації	Після вакцинації
1	Температура підвищена	19	—	11	—
2	Температура нормальна	—	19	—	10
3	Самопочуття погане	19	—	11	—
4	Самопочуття гарне	—	19	—	10
5	Серцебиття, пульс понад 90 в 1 хв.	17	—	11	—
6	Серцебиття, пульс менше 90 в 1 хв.	—	17 + 2[1])	—	10
7	Больові відчування в суглобах	19	—	7	—
8	Без больових відчувань у суглобах	—	19	—	7 + 3[2])
9	Опухання суглобів	19	—	6	—
10	Без опухання суглобів	—	19	—	6 + 4
11	Обмеження рухливості суглобів	19	—	6	—
12	Без обмеження рухливості суглобів	—	19	—	6 + 4
13	Лейкоцитоз	4	—	7	—
14	Без лейкоцитозу	—	15 + 4	—	7 + 3
15	Нейтрофілоз	6	—	6	—
16	Без нейтрофілозу	—	6 + 13	—	6 + 4
17	Лімфоцитоз	3	—	5	—
18	Без лімфоцитозу	—	16 + 3	—	10
19	РОЕ підвищена	12	—	6	—
20	РОЕ знижена до норми	—	12	—	5 + 1
21	Шкірні тести:				
	а) різко позитивні	4	—	2	—
	б) позитивні	12	—	7	—
	в) слабо позитивні	3	2	1	2
	г) негативні	—	17	1	9
22	Тривалість захворювання до лікування токсоідом:				
	а) до 2 місяців	18	—	2	—
	б) понад 2 місяці	1	—	9	—
23	Тривалість лікування токсоідом:				
	а) до 30 день	—	17	—	—
	б) до 45 день	—	2	—	7
	в) понад 45 день	—	0	—	4
24	Результати:				
	а) цілковите затухання процесу	—	17	—	9
	б) значне покращання	—	2	—	1
	в) без покращання	—	—	—	—
	г) смерть	—	—	—	1

[1]) 2 випадки з 19, в яких пульс до вакцинації був нижче 90 в 1 хв.
[2]) 3 випадки з 10, в яких больових відчувань до вакцинації не було.

Таблиця показує, що цілковите клінічне затухання процесів у ревматиків спостерігалось у 17 випадків, а у двох одержано значне поліпшення. Таке ж повне затухання процесу одержано у дев'яти з одинадцяти хроніосептиків, а в одного значне поліпшення. В одному випадку настала смерть. Це був хворий з тяжким хроніосепсисом, з прогресивним ендокардитом. Шкірні тести з токсином випали в нього негативно, а інтравенозні іньекції токсоіду не дали ніякої реактивності і водночас не проявили будьякого помітного впливу на прогресивний перебіг процесу.

Якщо звернутися до тривалості захворювання до початку інтравенозної аплікації токсоіду, то, як видно з таблиці, в наших випадках ревматизму вона не перевищувала двох місяців, а у хроніосептиків здебільшого була понад два місяці.

Отже наш порівняно невеликий матеріал дає підставу припустити, що лікування інтравенозними іньекціями токсоіду Str. cardio-arthritidis спричиняє в сенсибілізованому організмі ревматика і у хворого хроніосептика певну десенсибілізацію щодо стрептокока (наш тест). Ця десенсибілізація співпадає в більшості випадків з затуханням хворобливого процесу і клінічним видужанням.

Виходить, можна думати, що інтравенозна аплікація токсоіду Str. cardio-arthritidis є лікувальним методом, який заслужує уваги серед інших методів лікування ревматиків і хроніосептиків.

У решти 20 хворих, у яких лікування цим методом ще не закінчене, можна, виходячи з уже одержаних клінічних даних, сподіватися такого гарного терапевтичного ефекту після продовження інтравенозних іньекцій токсоіду.

Отже наші випроби інтравенозної аплікації токсоіду Str. cardio-arthritidis для десенсибілізації, видимо, специфічної і для лікування дали гарний результат і заслужують того, щоб спостереження були проведені в дальшому на більшому матеріалі.

Не можна сказати, що ми вже опанували методикою застосування токсоіду з лікувальною метою при ревматичних станах, але одержаний нами результат указує на потребу розширити спроби лікувати цим методом, щоб з'ясувати його практичну цінність у боротьбі з ревматизмом і хроніосептичними процесами.

На підставі цих даних ми доходимо висновку, що наші перші спроби інтравенозних іньекцій так званого токсоіду Str. cardio-arthritidis на 30 хворих указують на можливість десенсибілізації ревматиків до стрептокока і можливість одержати лікувальний ефект.

Опыт специфической десенсибилизации и лечения ревматиков так называемым токсоидом Streptoc. cardio-arthritidis

Проф. Е. А. Черников, проф. Л. Л. Кандыба, П. А. Малеев, Г. П. Зуев
(Харьков)

Мы поставили задачей решить вопрос, нельзя ли добиться десенсибилизации к стрептококку при помощи его же токсина, превращенного путем продолжительной выдержки с карболовой кислотой или формалином, в так называемый токсоид.

Мы остановились на внутривенном введении нашего токсоида.

Установив путем предварительных испытаний отсутствие тягостной и опасной реакции у больного после интравенозного введения нашего токсоида Streptoc. cardio- arthritidis, мы приступили к систематическому

интравенозному применению этого токсоида у больных с истинным ревматизмом в острых и подострых формах, а также у больных стрептококковым хрониосепсисом с локализацией на сердце.

Первоначальная доза не превышала 0,03 *см*³. Эта доза в последующих инъекциях повышалась так: 0,05; 0,1; 0,15; 0,2; 0,25; 0,3 *см*³. Число инъекций 4—6 у ревматиков и 10—12 у хрониосептиков. Каждая последующая инъекция делалась на 4—6 сутки и повышение дозы проводилось только в том случае, если клинически не наблюдалось резкой реакции (головокружение, головная боль, боли при глотании, чувство небольшого опьянения, иногда тошноты; усиление болей в пораженных суставах и появление небольших болей в видимо непораженных суставах).

В некоторых случаях мы имеем ясно выраженную очаговую реакцию со стороны органов, до того не фиксировавших на себе внимания как больних, так и врача: катарральная ангина с резкой гиперемией зева (5 случаев), опухание миндалин и подлежащих лимфатических желез без появления пленок; в одном случае ангина перешла в перитонзилярный абсцесс, в двух случаях наблюдался otitis media serosa и в одном случае otitis media purulenta. В трех случаях появились симптомы холецистита. В одном случае развился periodontitis с ясно выраженным коллатеральным отеком соответствующей конъюнктивы.

Однако все эти воспалительные явления не имели своего характерного цикла течения: они преждевременно исчезали без всяких осложнений. Только otitis media purulenta потребовал парацентеза и закончился без осложнений.

Эти явления мы вправе считать за ясно выраженную очаговую реакцию со стороны тех фокусов латентной инфекции, которые, по мнению некоторых авторов, играют столь важную роль в развитии ревматизма.

Проявление очаговой реакции после применения стрептококкового токсоида указывает, по нашему мнению, на специфичность стрептококковой аллергии при ревматизме.

Для контроля хода наступающей десенсибилизации и лечебного эффекта мы пользовались: 1) определением степени реактивности кожи на наш токсин, 2) учетом температуры у больного и всех его клинических симптомов, а также конечным лечебным эффектом.

Под нашим наблюдением до настоящего времени находилось 50 больных, из которых 29 с истинным ревматизмом, а 21 с хрониосепсисом. Закончены наблюдения у нас пока на 30 больных — у 19 ревматиков и 11 больных с хрониосепсисом. Из 19 ревматиков лечение с терапевтическим эффектом было закончено у 17 до 30 дней, а у 2 до 45 дней; у хрониосептиков продолжительность лечения была большая — у 7 до 45 дней и у 4 свыше 45 дней.

Результаты наших испытаний учтены в настоящем сообщении только на закончивших лечение токсоидом 30 больных (таблица украинского текста). Они показывают, что наш сравнительно небольшой материал дает основание предполагать, что лечение путем интравенозных инъекций токсоида Streptoc. cardio-arthritidis вызывает в сенсибилизированном организме ревматика и у больного хрониосепсисом известную десенсибилизацию в отношении стрептококка по нашему тесту. Эта десенсибилизация совпадает в большинстве случаев с затуханием болезненного процесса и клиническим выздоровлением.

Следовательно, можно думать, что интравенозная аппликация токсоида Streptoc. cardio-arthritidis является лечебным методом, который заслуживает внимания среди других наших методов при лечении ревматиков и хрониосептиков.

У остальных 20 больных, у которых лечение этим методом еще не закончено, на основании уже полученных клинических данных есть основание ожидать такого же хорошего терапевтического эффекта после продолжения интравенозных инъекций токсоида.

Итак, применение нами интравенозной аппликации токсоида Streptoc. cardio-arthritidis с целью десенсибилизации, повидимому, специфической, и лечения дало хороший результат и заслуживает быть проведенным в дальнейшем на большем материале.

Нельзя сказать, что мы уже овладели методикой применения токсоида с лечебной целью при ревматических состояниях, но полученный нами результат указывает на необходимость расширения опыта лечения этим методом для выяснения его практической ценности в борьбе с ревматизмом и хрониосептическими процессами.

На основании этих данных мы приходим к выводу, что наши первые попытки интравенозных инъекций так называемых токсоида Streptoc. cardio-arthritidis на 30 больных указывают на возможность десенсибилизации ревматиков к стрептококку и получения лечебного эффекта.

An Experiment on the Specific Desensitization and Cure of Rheumatic Patients by the so-called Toxoid Streptoc. Cardio-Arthritidis

Prof. E. Chernikov, Prof. L. Kandyba, P. Maleyev and G. *Zuyev* (Kharkov)

The problem was to decide whether it was not possible to attain desensitization to Streptococci by means of their own toxin changed by prolonged treatment with carbolic acid or formalin into a so-called toxoid.

The toxoid was administered intravenously.

After ruling out the possibility of an oppressive or dangerous reaction of the patient to intravenous injections of the toxoid streptoc. cardio-arthritidis by preliminary tests, the authors began the systematic application of the toxoid to patients with true rheumatism in the acute and subacute forms, as well as to patients with streptococcic chroniosepsis localized in the heart.

The initial dose did not exceed 0.03 cc. This dose was raised in subsequent injections in the following manner: 0.05; 0.1; 0.15; 0.2; 0.25; 0.3 cc. The number of injections was 4—6 for rheumatic patients and 10—12 for chronioseptic patients. Every subsequent injection was administered every 4 or 6 days and the increased doses were given only when there was no observable clinical reaction (vertigo, headache, pains during swallowing; a feeling of slight intoxication, occasional nausea; increased pains in the affected joints and the appearance of slight pains in unaffected joints).

In several cases a clear focal reaction of the organs was noted, which had hitherto not attracted the attention of either patient or physician: such as catarrhal angina with acute hyperaemia of the pharynx (5 cases), swelling of tonsils and lymph glands without the appearance of films; in one case, angina developed into a peritonsillar abscess; in two cases otitis media serosa- and in one case, otitis media purulenta were observed. In three cases, symptoms of cholecystitis appeared. In one case, periodontitis developed with a clear collateral edema of the involved conjunctiva.

However, all these inflammatory processes did not show the characteristic cycle of the course of disease. They disappeared prematurely without any complications whatever. Only in the case of otitis media purulenta was paracentesis necessary and even this case ended without complications.

These phenomena the authors regard as clear focal reactions on the part of those foci of latent infection which are considered by some author as playing a very important rôle in the development of rheumatism.

The appearance of a focal reaction after administration of streptococcic toxoid indicates in the authors' opinion the specific character of streptococcic allergy in rheumatism.

As a control of the course of desensitization and the effect of treatment the authors employed: 1. The determination of the degree of skin reactivity to the toxin; 2. a record of the patient's temperature and all his clinical symptoms, and also the final effect of the treatment.

Up to the present, 50 patients have been under observation, of which 29 suffered from true rheumatism and 21 from chroniosepsis. Observation has been completed on 30 patient's — 19 rheumatic and 11 chronioseptic patients. Of the 19 rheumatic patients, treatment with therapeutic effect was completed for 17 within 30 days and for two within 45; the duration of treatment of chronioseptic patients was longer — for 7 less than 45, and for 4 more than 45 days.

The results of the experiments given in this paper are based on the 30 cases of completed toxoid treatment (Table in Ukrainian text). The data show that on the basis of this comparatively small number of observations the reasonable assumption can be made that injections of the toxoid of Streptococ. cardio-arthritidis induces in the sensitized organism of rheumatic and chronioseptic patients a certain desensitization to streptococci. This desensitization coincides in most cases with the obscuration of the pathological process and clinical recovery.

Consequently, it may be assumed, that intravenous applications of the toxoid of Streptoc. cardioarthritidis is a method of treatment deserving attention as one of the methods in treating rheumatic and chronioseptic cases.

In the 20 patients whose treatment by this method has not yet been completed, the clinical data on hand justify the expectation that the same good therapeutic effect will result upon continuation of the intravenous injections of toxoid.

Thus the intravenous applications of the toxoid of streptococ. cardio-arthritidis for desensitization apparently gives specific results, and the treatment deserves to be applied in the future on more material.

It cannot be said that the procedure of applying toxoid with therapeutic ends in cases of rheumatism has already been perfected; but the results obtained indicate the necessity of broadening the experimence of treating by this method in order to determine its practical value in fighting rheumatic and chronioseptic processes.

On the basis of these data, the conclusion can be made that the first attempt at intravenous injection of the so-called toxoid of streptoc. cardioarthritidis in 30 patients indicates the possibility of desensitizing rheumatic sufferers to streptococci and obtaining a therapeutic effect.

Шкірна проба з токсином Strept. cardio-arthritidis при ревматичних станах

Проф. Л. Л. Кандиба, проф. Є. А. Черніков, І. А. Малеєв і Г. П. Зуєв
(Харків)

Тепер хоч і не можна досить переконливо угрунтовувати стрептококову патіологію ревматизму, проте не доводиться сумніватися в тому, що є зв'язок між стрептококовою інфекцією і названим захворюванням. Так, з докладних досліджень Coburn-a, Pauli, а також акад. М. Д. Стражеско та ряду інших авторів ясно, що атаці ревматизму передує за 10—15—20 днів тонзиліт, спричинюваний гемолітичним стрептококом, який не має якихнебудь есенціальних властивостей.

Хоч ці „ревматичні" стрептококи і не мають вираженої специфічності, але реакції імунітету з сироваткою ревматиків мають специфічний характер. Наприклад, антистрептолізин, за Todd-ом, має максимальний титр в сироватці ревматика на початку атаки ревматизму, а не по закінченню її. При скарлатині ж та ангінах спостерігається зворотний порядок.

Далі, динаміка і статика стрептококових преципітинів, за Lanefield-ом, і комплемент зв'язуючих тіл в сироватці ревматика виражені зовсім інакше, ніж при звичайній стрептококовій інфекції.

Все це дає підставу зв'язувати появу ревматичного стану з розвитком стрептококової алергії або, вірніше, сенсибілізації організму до стрептококa чи до якихось продуктів стрептококового антигену.

Цей погляд переконливо в дальшому розвинув Bradley, який доводить, що в ревматиків, сенсибілізованих до стрептококa, дальші інфекційні інсульти стрептококa, не шкідливі для нормального організму, спричиняють специфічну алергічну реакцію, яка виявляється розвитком симптомів комплексу ревматизму.

Проявом цієї гіперсенсибілізації до стрептококa у ревматиків служить також підвищена реактивність шкіри до стрептококових токсинів, відмічена Swift-ом і його співробітниками. За Birkhang-ом, найкращі результати шкірних проб у ревматиків бувають з токсинами зеленого та індиферентного стрептококa, виділюваних з ревматичних поразок. При активних формах ревматизму позитивна реакція буває в 72%, у контрольних же хворих — в 14%. Такий же процент позитивних реакцій у ревматиків з цими самими токсинами відмічає Kaiser. Укажемо що Laubry, Routier і Thiroloix, а також Howell і Corrigan не могли з допомогою стрептококів, що були в їхніх руках, одержати подібні результати.

Особливо цікавили „ревматичних" стрептококів індиферентний Strept. cardio-arthritidis, який характеризується ярко вираженими артротропними властивостями і дає сильний токсин.

Із стрептококів, виділених нами з крові ревматиків, ми маємо в своєму розпорядженні штами, що характеризуються властивостями Strept. cardio-arthritidis Small-я. Наші випробування гіперсенсибілізації до стрептококa в ревматиків ми провадили з допомогою інтрадермальних інъекцій токсину того самого стрептококa B.

Для виготовлення токсину ми користувалися серцево-гормонним бульйоном (*p*H = 7,4) з 5% людської крові, обмежуючи інкубацію в термостаті сімома днями.

При постановці шкірних проб застосовувалися щойно виготовлені розведення токсину 1:0, 1:10, 1:100 в об'ємі 0,1 *см*³, а для контролю нам служив бульйон, на якому готувався токсин. Реакція ураховувалася по одержуваних реактивних явищах по пухирю, еритемі, інфільтрації і по часу їх зникнення.

Як різко позитивну, ми кваліфікували таку реакцію, що давала ясну еритему (7—20 *мм*) та інфільтрацію з розведенням токсину 1:100 і яка зникала не раніш, ніж через півтори—дві доби.

Позитивною ми називали таку реакцію, яка давала ясну еритему та інфільтрацію з розведенням токсину 1:10 і яка зникала теж через півтори — дві доби.

Слабо позитивною ми вважали реакцію, коли ясна інфільтрація була тільки на місці уколу нерозведеного токсину і зникнення наставало на кінець першої доби.

Контрольна іньекція або давала надзвичайно невелику і мало виражену еритему без інфільтрації, яка зникала не пізніше кінця першої доби, або ж ця іньекція не давала ніякої реактивності шкіри.

Величині еритеми та інфільтрації ми надавали відносного значення, хоч в деяких випадках картина була дуже яскрава і рельєфна.

В нашому розпорядженні було 260 хворих, з них 180 з клінічно вираженим справжнім ревматизмом або хроніосепсисом з переважною локалізацією в серці, а також хворі з вадами серця з ревматизмом або тонзилітами в анамнезі і без них.

За окремими нозологічними одиницями вони поділялися так: 1) polyarthritis rheumatica acuta et subacuta—46 випадків; 2) polyarthritis chronica recidiva — 76 випадків; 3) endocarditis septica lenta — 11 випадків; 4) вади серця без та з рекуруючими ендокардитами і тонзилітами в анамнезі — 39 випадків; 5) хронічний поліартрит при ваді серця з нез'ясованою етіологією — 8 випадків.

80 хворих були взяті нами для контролю, бо це були такі хворі, у яких ні в анамнезі, ні в клінічній картині не було ніяких вказівок на ревматичне захворювання.

Наші результати подані на таблиці (стор. 358).

З наведеної таблиці видно, що в групі 46 хворих з polyarthritis rheumatica acuta негативна реакція випала в чотирьох випадках; в групі 76 хворих з polyarthritis rheumatica recidiva вона була негативна в сімох хворих; в групі 39 хворих з vitium cordis з ревматизмом або тонзилітами в анамнезі негативна реакція випала в шести хворих; в групі 8 хворих з vitium cordis і хронічним поліартритом з неясною етіологією вона була в чотирьох хворих; а в групі 11 хворих з endocarditis septica lenta десять хворих реагували позитивно і один негативно. У групі контрольних неревматичних захворювань і захворювань без ревматизму в анамнезі видно, що негативна реакція була у 78 з 80 хворих.

Отже ми бачимо, що в групі хворих, у яких можна було діагнозувати ревматизм або в яких були вказівки на це захворювання, ми мали позитивне випадіння нашої проби у 87,9%, а в групі хворих, у яких ревматизм не відзначено ні в анамнезі і не діагнозовано тепер, позитивна реакція випала в 2,4% проти 14,0% у Birkhang-a.

Якщо ж підійти до одержаних нами даних дуже обережно і причислити мало позитивну реакцію до негативної, то частота позитивних реакцій на наш токсин виразиться в 65,6%. Ці цифри майже цілком співпадають з даними літератури (Kaiser, Birkhang — 72%).

Результати шкірних тестів з токсином у хворих ревматизмом і захворюваннями серця

№	Діагноз	Число				
		випадків	різко позитивних реакцій	позитивних реакцій	слабо позитивних реакцій	негативних реакцій
1	Polyarthritis rheumatica acuta et subacuta	46	5	22	15	4
2	Polyarthritis rheumatica chronica recidiva	76	12	50	7	7
3	Vitium cordis з ревматизмом або з ангіною в анамнезі	39	1	19	13	6
4	Vitium cordis і хронічний поліартрит з неясною етіологією	8	—	—	4	4
5	Endocarditis septica lenta	11	2	7	1	1
	Разом . .	180	20	98	40	22
	У %	—	11,1	54,5	22,3	12,1
6	Контрольні неревматичні захворювання без ревматизму в анамнезі .	80	—	1	1	78
	У %	—	—	1,2	1,2	97,6

Особливо ми повинні відзначити випадки з клінічним діагнозом endocarditis septica lenta, які дали позитивне випадіння проби (різко позитивне або позитивне) в дев'яти з одинадцяти випадків, що становить близько 80% позитивних реакцій на токсин. Strept. cardio-arthritidis. Хоч одинадцять випадків з endocarditis septica lenta не є достатній матеріал, проте одержаний нами такий високий процент позитивних реакцій примушує думати про спільність патогенезу цього процесу з ревматизмом, на що вказує у своїй недавній роботі акад. М. Д. Стражеско. Цікаво, що Калініков і Теплов одержали з Діківським токсином негативну шкірну реакцію при endocarditis lenta. На підставі викладених даних ми доходимо до висновку, що шкірний тест з токсином Strept. cardio-arthritidis в наших руках проявив достатню специфічність при ревматичних станах.

Кожная проба с токсином Streptoc. cardio-arthritidis при ревматических состояниях

Проф. Л. Л. Кандыба, проф. Е. А. Черников, И. А. Малеев и Г. П. Зуев

(Харьков)

В настоящее время нет сомнения в существовании связи между стрептококковой инфекцией и ревматизмом. Доказано (Caburn, Pauli, Стражеско и другие), что атаке ревматизма предшествует тонзилит, вызываемый гемолитическим стрептококком, не имеющим каких-либо эссенциальных свойств. Хотя „ревматические" стрептококки и не имеют выраженной специфичности, но реакции иммунитета с сывороткой ревматиков специфичны. Далее, динамика и статика стрептококковых преципитинов, по Janefield'у, и комплемент связывающих антител в сыворотке ревматика выражены совершенно иначе, чем при обычной стрептококковой инфекции.

Все это дает основание связывать возникновение ревматического состояния с развитием сенсибилизации организма к стрептококку или к каким-то продуктам стрептококкового антигена.

Bradley доказывал, что у ревматиков, сенсибилизованных к стрептококку, последующие инфекционные инсульты стрептококка, безвредные для нормального организма, вызывают специфическую аллергическую реакцию, выражающуюся развитием симптомов ревматизма.

Проявлением этой гиперсенсибилизации к стрептококку у ревматиков служит также повышенная реактивность кожи к стрептококковым токсинам.

Особый интерес из „ревматических" стрептококков представляет индифферентный Streptoc. cardio-arthritidis Small'я, отличающийся ярко выраженными артротропными свойствами и дающий сильный токсин.

Мы выделили из крови штаммы стрептококка, обладающие свойствами Streptoc. cardio-arthritidis Small'я. Гиперсенсибилизацию ревматиков к стрептококку испытывали интрадермальными инъекциями 0,1 *см*³ свеже приготовленных разведений токсина (1:0, 1:10, 1:100). Токсин приготовлялся на сердечно-гормонном бульоне (*p*H=7,4) с 5% человечьей крови; инкубация в термостате — семь суток. Контролем служил бульон, на котором готовился токсин.

Степени реакции (волдырь, эритема, инфильтрация и время их исчезновения): 1) резко положительная — ясная эритема (от 7 до 20 *мм*) и инфильтрация при разведении токсина 1:100, исчезновение не раньше как через $1^1/_2$—2 суток; 2) положительная — ясная эритема и инфильтрация при разведении токсина 1:10, исчезновение через $1^1/_2$—2 суток; 3) слабо положительная — ясная инфильтрация только на месте укола неразведенного токсина, исчезновение к концу первых суток.

Контрольная инъекция им давала обычно небольшую и мало выраженную эритему без инфильтрации, исчезавшую не позже конца первых суток, или же была безрезультатной.

Наши 260 случаев нозологически распределялись так: polyarthritis rheumatica acuta et subacuta — 46, polyarthritis chronica recidiva—76, endocarditis septica lenta—11, пороки сердца без и с рекуррирующим эндокардитом и тонзилитным анамнезом — 39, хронический полиартрит и пороки сердца с невыясненной этиологией — 8 случаев. 80 контрольных больных ни анамнестически, ни клинически не давали никаких указаний на ревматический процесс.

Наши результаты представлены на таблице 1 украинского текста, из которой видно, что из 46 больных с polyarthritis rheumatica acuta отрицательная реакция выпала у 4; из 76 больных с polyarthritis rheumatica

recidiva—у 7 больных; из 39 больных с vitium cordis с ревматизмом или тонзилитами в анамнезе отрицательная реакция была у 6; из 8 больных с vitium cordis и хроническим полиартритом с неясной этиологией у 4; из 11 больных с endocarditis septica lenta 10 реагировали положительно и 1 отрицательно; из 80 контрольных больных отрицательная реакция получилась у 78.

Таким образом, ревматики дали положительное выпадение испытываемой нами пробы в 87,9%, контрольные же — в 2,4% (у Birkhang'a—14%).

Если же подойти к полученным нами данным с большей осторожностью и слабо положительную реакцию считать отрицательной, то частота положительных реакций на наш токсин выразится в 65,6%. Эти цифры почти полностью совпадают с данными литературы (Kaiser, Birkhang—72%).

Особенно мы должны отметить случаи с клиническим диагнозом endocarditis septica lenta, которые дали положительное выпадение пробы (резко положительное и положительное) в 9 из 11 случаев, что составляет около 80% положительных реакций на токсин Streptoc. cardio-arthritidis.

Хотя 11 случаев с endocarditis septica lenta число не достаточное, но полученный нами столь высокий процент положительных реакций заставляет думать об общности патогенеза этого процесса с ревматизмом, на что указывает в своей недавней работе акад. Н. Д. Стражеско. Интересно, что Калинников и Теплов с Dick'овским токсином при endocarditis lenta получили отрицательную кожную реакцию.

На основании приведенных данных мы приходим к заключению, что кожный тест с токсином Streptoc. cardio-arthritidis в наших руках проявил достаточную специфичность при ревматических состояниях.

Skin Test by the Toxin of Streptoc. Cardio-Arthritidis in Rheumatic Cases

Prof. L. Kandyba, Prof. E. Chernikov, I. Maleyev and G. Zuyev

(Kharkov)

At present, there is no doubt of the connection between streptococcic infection and rheumatism. It has been proved (by Caburn, Pauli, Strajesko and others) that tonsillitis, arising from a hemolytic streptococcus having no essential properties antecedes rheumatic attacks. Although „rheumatic" streptococci have no express specificity, the immunity test with serum of rheumatic patients is specific. Furthermore, the dynamics and static of streptococcic precipitins, according to Janefield, and of the complement-fixing antibodies in rheumatic patients serum are altogether different fron those of the common streptococcic infection.

All this justifies connecting the emergence of the rheumatic condition with the development of sensitization of the organism to streptococci or to some of the products of streptococcic antigens.

Bradley proved that rheumatic patients sensitized to streptococci show a specific allergic reaction — taking the form of rheumatic symptoms — to subsequent streptococcic infection which is harmless for normal organisms. One of the manifestations of this hypersensitivity to streptococci in rheumatic patients is the increased reactivity of the skin to streptococcic toxins.

Among „rheumatic" streptococci, special interest attaches to the indifferent streptoc. cardio-arthritidis of Small having clearly pronounced arthotropic properties and giving a powerful toxin.

Strains of streptococci possessing the properties of Streptoc. cardioarthritidis of Small were isolated from blood. The hypersensitivity of rheumatic patients to the streptococci was tested by intradermal injections of 0.2 cc. of freshly prepared cultures of toxin (1 : 0, 1 : 10, 1 : 100). The toxin was prepared on heart-hormone broth (pH—7.4) with 5% of human blood — incubation in thermostat for 7 days. The broth on which the toxin was cultivated served as a control.

The degree of reaction (blister, erythema, infiltrations and time needed for their disappearance) was as follows: 1) strongly positive — a clear erythema (from 7 to 20 mm) and infiltration upon applying 1 : 100 toxin; disappearance of infiltration not earlier than 1½—2 days after appearance; 2) positive — a clear erythema and infiltration upon application of 1 : 10 toxin; disappearance within 1½—2 days; 3) weakly positive — a clear infiltration only on the injection site, disappearance by the end of the first day.

The control injection usually either gave a slight erythema without infiltration, disappearing within the first day or was negative.

The 260 cases studied were nosologically distributed as follows: polyarthritis rheumatica acuta et subacuta — 46; polyarthritis chronica recidiva — 76; endocarditis septica lenta — 11; heart defects with or without recurring endocarditis and anamnesis of tonsillitis — 39; chronic polyarthritis and heart defect of unknown etiology — 8 cases. The 80 control cases gave neither anamnestic nor etiological indications of rheumatic processes.

The results are given in table 1 of the Ukrainian text, from which one may see that of 46 cases of polyarthritis rheumatica acuta, the test was negative in 4; of 76 cases of polyarthritis rheumatica recidiva, the test was negative in 7; of 39 patients with vitium cordis and anamnesis of rheumatism or tonsillitis, the test was negative in 6; of 8 patients with vitium cordis and chronic polyarthritis of unclear etiology — in 4; of 11 patient with endocarditis septica lenta, 10 reacted positively and 1 negatively; of 80 control patients 78 gave a negative reaction.

Thus rheumatic patients gave a positive reaction percentage in this test of 87.9, the control patients — 2.4% (in Birkhang's investigation — 14%).

Treating the data cautiously, and counting weakly positive reactions as negative ones, the percentage of positive reactions to the toxin becomes 65.6. These figures coincide fully with those of the literature (Kayser, Birhang — 72%).

Especially noteworthy are the cases with a clinical diagnosis of endocarditis septica lenta, which gave positive reactions (strongly positive and positive) in 9 out of 11 cases — or 80% positive reactions to the toxin of streptoc. cardioarthritidis.

Although 11 cases of endocarditis septica lenta is not a sufficient number, still the high percentage of positive reactions suggests the possible community of the pathogenesis of this process with that of rheumatism, which N. D. Strajesko has indicated in a recent paper. It is interesting to note that Kalinikov and Tyeplov working with Dick's toxin obtained a negative skin test in endocarditis lenta.

On the basis of the above data, the authors conclude that the skin test with the toxin of streptoc. cardio-arthritidis manifested a sufficient degree of specific city in rheumatic cases.

Ревматизм і місцева гіперергічна реакція типу феномену Санареллі—Шварцмана

Проф. М. Є. Кавецький (Київ — Хабаровськ)

Всі ревматологи тепер погоджуються з тим, що ревматизм є загальним захворюванням з характерною клінічною картиною і локалізацією патологічного процесу в мезенхімі. [1])

В патогенезі ревматизму, видимо, основну роль відограє не збудник, а реакція всього організму, зокрема тих або інших ділянок активної мезенхіми. Реактивність як загальна, так і місцева при ревматизмі має велике значення. Ряд клінічних спостережень і дані експерименту говорять за те, що окремі симптоми ревматизму є проявом місцевих гіперергічних реакцій.

Як показали роботи ряду авторів (Klinge, Альперн та інші) і в чому могли переконатись і ми, спричинюючи в суглобах у тварин місцеву гіперергічну реакцію типу феномену Артюса, можна відтворити картину, яка клінічно й морфологічно нагадує ревматизм у людини. Але в той же час між одержаним таким способом „експериментальним" ревматизмом і ревматизмом людини є істотна різниця. Трудно припустити собі, що ревматичний процес у людини перебігає за типом феномену Артюса. Проти такого припущення говорять такі міркування: типовий феномен Артюса одержується при введенні в організм нетоксичного білка; при повторному введенні цього нетоксичного антигену організм реагує на нього, як на дуже токсичну речовину, а при ревматизмі ми, видимо, маємо справу з самого початку з токсичним впливом. Для виникнення феномену Артюса потрібна тривала сенсибілізація тварини. Клініка ревматизму говорить за те, що в більшості випадків гострого ревматизму така тривала сенсибілізація навряд чи може бути. Так само і морфологічні зміни, спостерігані Klinge, Альперном, а також і нами при одержанні феномену Артюса в суглобах, не можуть служити доказом того, що одержаний в експерименті процес аналогічний ревматичному. Не можна вважати доведеним, що морфологічні зміни при введенні в організм білка, є виразом гіперергічної реакції, як це припускають Rössle, Klinge та інші.

Як показали дослідження проф. О. І. Смірнової-Замкової вже одноократне введення білка може дати продуктивний запальний процес і гранульоми. Можна припустити, що морфологічні зміни при одержанні феномену Артюса в суглобах є реакцією організму на білкову інтоксикацію. За останнє говорить і те, що морфологічні зміни в тканинах стаються при надмірному годуванні щурів казеїном.

---

[1]) Хоч ми у всіх своїх роботах трактуємо ревматизм як загальне захворювання, проте редакція „Арх. пат. анат. и пат. физиолог." подала до нашої статті, уміщеної в т. I, в. 4 названого журналу, зауваження, в якому указує, що „в статье Н. Е. Кавецкого допущена не совсем правильная установка по отношению к сущности острого ревматизма. Автор как будто бы предполагает, что все дело заключается в воспалении суставов..." Нам зовсім незрозуміло, на підставі чого редакція зробила подібний висновок, який у всякому разі не випливає з нашої статті і суперечить нашим поглядам.

Ряд клінічних спостережень і дані експерименту говорять скоріше за те, що окремі симптоми ревматизму є проявом місцевих гіперергійних реакцій типу феномену Санареллі—Шварцмана.

Ми поставили досліди на кроликах в таких варіантах:

1) Активний фільтрат культури стрептокока вводився кроликам в надп'ятково-гомілковий суглоб задньої лапи і через 24 години той же фільтрат уводився в ушну вену.

2) Активний фільтрат уводився тільки в суглоб.

3) В суглоб і в вену кроликам вводився неактивний фільтрат культури стрептокока.

4) Неактивний фільтрат вводився тільки в суглоб.

5) Активний фільтрат культури стрептокока вводився в суглоб, а через 24 години в вену вводилася нормальна кінська сироватка.

6) В суглоб вводився активний фільтрат стрептокової культури; через 24 години в вену вводився той же фільтрат і одночасно суглоб, у який напередодні введено було фільтрат, змазувався ксилолом.

Ці досліди показали, що в результаті введення активного фільтрату культури стрептокока кроликам у порожнину суглоба і через 24 години в вену в суглобі виникає гіперергічна реакція, яка може бути підсилена змазуванням ділянки суглобу ксилолом (виникнення гіперемії) в момент внутрішньовенної іньекції. Реакція виражається: клінічно—опухом у ділянці суглобу, почервонінням шкірних покривів, підвищенням місцевої температури; патологоанатомічно — гіперемією і набряком періартикулярних тканин і суглобової сумки, а також екссудацією в порожнину суглобу. Мікроскопічна картина в цих випадках (набряк сполучної тканини, розбухання волокон, наявність фібрину, некробіоз, вузликові утвори, які розташовані навколо судин і складаються з великих мезенхімальних клітин тощо) нагадувала ревматичні зміни, при чому в перші дні була морфологічна картина, яка нагадувала первинний набряк Klinge; в дальшому виявлено вузлики, а ще пізніше спостерігався початок утворення склерозу.

Введення активного фільтрату тільки в суглоб без дальшої іньекції в вену або заміна при введенні в вену фільтрату сироваткою, а також введення неактивного фільтрату не спричиняли подібної реакції.

Одержаний нами в суглобі кролика феномен різниться від звичайного феномену Шварцмана відсутністю різких геморагічних явищ.

Не обстоюючи, що при ревматизмі людини ми маємо цілковите повторення того, що стається у кролика при постановці досліду за методикою Шварцмана (таке твердження було б невірне вже тому, що не можна переносити цілком на людину те, що одержано у тварини), треба все таки відмітити, що між ревматизмом у людини й одержаним нами феноменом багато спільного. Моменти, які зближують ревматичний процес з одержаним нами феноменом такі:

1. В етіології ревматизму інфекція відограє, безперечно, вирішну роль. Найчастіше при ревматизмі виявляється стрептокок. На думку акад. М. Д. Стражеско, „стрептокок є постійним супутником справжнього ревматизму". Якщо в походженні ревматизму, видимо, домінуюча роль належить стрептококозі, то й феномен одержується завдяки повторному введенню в організм фільтрату культури цього ж мікроорганізму.

2. При ревматизмі, як відомо, є завжди більш або менш виражені зміни в серці. Ряд авторів відмітили значні зміни судинної системи, що дозволяє навіть, як це роблять деякі дослідники, вважати ревматизм судинним захворюванням або клінічним синдромом, в основі якого лежить реакція судин усього тіла. Одержаний нами у кролика феномен—варіант феномену Шварцмана — є переважно судинним феноменом. Те що, спричиняючи феномен у суглобі, ми в ряді випадків одержали зміни у внут-

рішніх органах (серце, легені і шлунок, нирки, надниркові залози) говорить за те, що при цьому феномені ми маємо генералізовану поразку серцево-судинної системи.

3. При феномені спостерігаються іноді ревматичні явища.

4. Як при ревматизмі, так і при феномені в суглобах є порівняно нетяжкі зміни в м'яких тканинах.

5. Клінічні явища швидко зникають у суглобі як при ревматизмі, так і при одержаному феномені.

6. При ревматизмі час між початком захворювання і попереднім моментом, якому приписується роль в етіології, найчастіше порівняно невеликий; так само і цей феномен не потребує тривалої сенсибілізації.

7. Є схожість у морфологічній картині.

У світлі одержаного нами феномену етіопатогенез ревматичного артриту, як місцевого прояву загального ревматичного захворювання, можна уявити так: в організм попадає стрептокок і утворюється інфекційний фокус, або під впливом екзо- та ендогенних моментів (охолодження, травма, зміна імунобіологічних властивостей організму) активується інфекційний фокус, який був раніш. З цього фокуса у кров починають надходити якісь, нам покищо достовірно невідомі, продукти життєдіяльності або розпаду мікроба (те, що ми маємо в активних, в розумінні феномену Санареллі—Шварцмана, бактеріальних фільтратах). Ця субстанція фіксується в суглобах. Перша, що потрапила в суглоби порція, є підготівною, а одна з дальших — розв'язуючою.

Ревматизм и местная гиперергическая реакция типа феномена Санарелли—Шварцмана

Проф. Н. Е. Кавецкий (Киев—Хабаровск)

Нами были поставлены опыты на кроликах в следующих вариантах: 1. активный фильтрат культуры стрептококка вводился кроликам в голеностопный сустав задней лапы и через 24 часа тот же фильтрат вводился в вену уха; 2. активный фильтрат вводился только в сустав; 3. в сустав и в вену кроликам вводился неактивный фильтрат культуры стрептококка; 4. неактивный фильтрат вводился только в сустав; 5. активный фильтрат культуры стрептококка вводился в сустав, а через 24 часа в вену вводилась нормальная лошадиная сыворотка; 6. в сустав вводился активный фильтрат стрептококковой культуры, через 24 часа в вену вводился тот же фильтрат и одновременно сустав, в который накануне был введен фильтрат, смазывался ксилолом.

В результате введения активного фильтрата культуры стрептококка кроликам в полость сустава и через 24 часа в вену в суставе получается гиперергическая реакция, которая может быть усилена смазыванием области сустава ксилолом (получение гиперемии) в момент внутривенной инъекции. Реакция выражается: клинически — опухолью в области сустава, покраснением кожных покровов, повышением местной температуры, патанатомически — гиперемией и отеком периартикулярных тканей и суставной сумки, а также экссудацией в полость сустава. Микроскопическая картина в этих случаях (отек соединительной ткани, разбухание волокон, наличие фибрина, некробиоз, узелковые образования, расположенные около сосудов и состоящие из крупных мезенхимальных клеток и т. д.) напоминала ревматические изменения. В первые дни морфологическая картина напоминала первичный отек Klinge, в дальнейшем обнаруживались узелки, а еще позже наблюдалось начало образования склероза.

Введение активного фильтрата только в сустав без последующей инъекции в вену или замена при введении в вену фильтрата сывороткой, а также введение неактивного фильтрата не вызывали подобной реакции.

Полученный нами в суставе кролика феномен отличается от типичного феномена Шварцмана отсутствием резких геморрагических явлений. Моменты, сближающие ревматический процесс с полученным нами феноменом, следующие:

1. В этиологии ревматизма инфекция, особенно стрептококковая, играет решающую роль. Феномен получается благодаря повторному введению в организм фильтрата культуры стрептококка.

2. При ревматизме, как известно, имеются всегда более или менее выраженные изменения в сердце и рядом авторов отмечены значительные изменения сосудистой системы, что позволяет даже рассматривать ревматизм как сосудистое заболевание или клинический синдром, в основе которого лежит реакция со стороны сосудов всего тела. Полученный нами у кроликов феномен является главным образом сосудистым феноменом. В ряде случаев мы имеем генерализованное поражение сердечно-сосудистой системы.

3. Как при ревматизме, так и при феномене наблюдаются иногда геморрагические явления.

4. Как при том, так и при другом процессе в суставах имеются сравнительно нетяжелые изменения в мягких тканях.

5. Клинические явления быстро исчезают в суставе как при ревматизме, так и при полученном феномене.

6. При ревматизме промежуток времени между началом заболевания и предшествующим моментом, которому приписывается этиологическая роль, чаще сравнительно небольшой, также и этот феномен не требует длительной сенсибилизации.

7. Имеется сходство в морфологической картине.

В свете полученного нами феномена этиопатогенез ревматического артрита можно себе представить так: в организм попадает стрептококк и образуется инфекционный очаг или же под влиянием экзо-и эндогенных моментов активируется инфекционный очаг, существовавший раньше. Из этого очага в кровь начинают поступать какие то, нам пока с достоверностью неизвестные, продукты жизнедеятельности или распада микроба. Эта субстанция фиксируется в суставах. Первая попавшая в сустав порция ее является подготавливающей, одна из последующих—разрешающей.

Rheumatism and the Local Hyperergic Reaction of the Sanarelli — Shwartzman Phenomenon Type

by prof. N. Kavetsky (Kiev — Khabarovsk)

The author carried out experiments on rabbits with the following variations: 1. the active filtrate of the streptococcus culture was introduced into the ankle joint of the hind leg of the rabbit and 24 hours later the same filtrate was introduced into the vein of the ear; 2. the active filtrate was introduced only into the joint; 3. the inactive filtrate of the streptococcus was introduced into the rabbit's joint and vein; 4. the inactive filtrate was introduced only into the joint; 5. the active filtrate of the streptococcus culture was introduced into the joint and 24 hours later normal horse-serum was introduced into the vein; 6. the active culture was introduced into the joint; 24 hours later the same filtrate was introduced into the vein and, simulta-

neously, the joint, into which the filtrate had been introduced the day before, was covered with xylol.

As a result of the introduction of the active filtrate of the streptococcus culture into the rabbit's joint cavity and 24 hours later into its vein, a hyperergic reaction is obtained in the joint which may be augmented by covering the region of the joint with xylol (inducing of hyperaemia) at the moment of the internal reaction. The reaction manifests itself: clinically — by a swelling in the region of the joint, a reddening of the integuments, a rise in the local temperature; pathoanatomically — by hyperaemia and edema of the periarticular tissues and the joint capsule and also by an exudation into the joint cavity. The microscopic picture in these cases (edema of the connective tissue, swelling of the fibers, the presence of fibrin necrobiosis, nodule formations, which are situated about the blood vessels and consist of large mesenchymal cells, etc.) resembled rheumatic changes. For the first few days, the morphological picture resembled the primary edema of Klinge; further on nodules were f. und while still later the beginning of sclerosis was observed.

The introduction of the active filtrate only into the joint without the following injection into the vein, and the case when the later injection was substituted by the introduction into the vein of a serum filtrate and also the introducing of the inactive filtrate, did not produce any similar reaction.

The phenomenon which was obtained in the rabbit's joint differs from the typical Shwartzman phenomenon by the absence of sharp hemorrhagic phenomena. The factors, which make the rheumatic process similar to the phenomenon obtained are the following:

1. In the etiology of rheumatism, infection, especially the streptococcic one, plays a decisive role. The phenomenon is obtained by introducing into the organism a filtrate of the streptococcus culture.

2. In rheumatism, as is well known, there are always more or less clearly expressed changes in the heart and a number of authors have pointed out the considerable changes in the vascular system; these changes even suggest that rheumatism is a vascular ailment or is a clinical syndrome at the basis of which lies a reaction on the part of the vessels of the whole organism. The phenomenon which was obtained in rabbits is mainly a vascular phenomenon. In a number of cases a generalized affection of the whole cardio-vascular system was noted.

3. In rheumatism as well as in the phenomenon, haemorrhagic manifestations are sometimes observed.

4. In both processes, there are present relatively slight changes in the soft tissues of the joints.

5. The clinical changes disappear rapidly from the joint in rheumatism as well as in the phenomenon obtained by the author.

6. In rheumatism the time interval between the beginning of the ailment and the preceding moment to which the etiological rôle is ascribed is most often relatively small; this phenomenon similarly does not demand any prolonged sensitization.

7. There is a similarity in the morphological picture.

In the light of the phenomenon which was obtained, the etiopathogenesis of rheumatic arthritis may be pictured as follows: the streptococcus enters the organism and a nidus is formed, or a nidus which existed earlier becomes activized under the influence of exo- and endogenic factors. Out of this nidus there begin to enter the blood-stream some products of the vital activity of the animal organism or of the decomposition of the microorganisme, which are, so far, not definitely known. This substance is fixed in the joints. The first portion of it which enters the blood stream is a preparatory portion, while one of the following is a resolvent one.

Про діагностичне значення внутрішньошкірної реакції з трихінелозним антигеном

В. А. Калюс (Київ)

В кінці 1931 р. при вивченні клініки трихінелозу мені спала думка дослідити практичну цінність інтрадермальної реакції із специфічним трихінелозним антигеном для діагностики трихінелозу, подібно тому як це зробив Casoni при ехінококу. Цінність цієї реакції для діагностики ехінокока тепер визнана всіма. Застосувати внутрішньошкірну реакцію при трихінелозі побудило мене те, що в людини при цьому захворюванні є багато алергічних проявів: 1) як правило, висока езинофілія крові; 2) іноді шкірні висипки алергічного характеру; 3) набряки повік та обличчя, а також Oedembereitschaft всього організму, мабуть, як один теж із проявив алергії; 4) патогенез трихінелозу такий: в різні тканини організму хворого потрапляють, а потім гинуть і розсмоктуються юні трихінели, що веде до безперервної алергізації організму хворого специфічними складовими частинами тіла трихінел (протеінами).

Такі теоретичні передумови, що вказують на алергію при трихінелозі і дають підставу сподіватися, що при інтрадермальному введенні трихінелозного антигену трихінелозні хворі відповідять алергічною реакцією шкіри.

Уперше Fulleborn 1926 р. висловив думку про застосування нашкірної реакції для діагностики трихінелозу в людей. Але він сам разом з Адамі (Гамбург) застосував цей спосіб тільки на чотирьох хворих. Як антиген Fulleborn запропонував висушене, дуже інвазоване трихінелами, м'ясо. Порошок його він втирав у насічки шкіри зроблені за Пірке. В цьому порошку було тільки близько 5—10% трихінел, а решта (90—95%) становили висушені м'язи. Отже антиген Fulleborn-а мав у собі дуже мало специфічних речовин з тіла трихінел.

1927 р. американський дослідник Bachman опрацював просту методику, застосовуючи яку, він одержав ізольовані від м'яса м'язові трихінели. Bachman при цьому проробив до кінця методику, якою користувався ще в 1912 р. Штребель і яка полягала в тому, що дуже набите трихінелами м'ясо перетравлюється в штучному шлунковому соку. Для виготовлення антигену за Bachman-ом ізольовані трихінели висушуються і потім розтираються в порошок. Цей порошок після екстракції ефіром або без названої екстракції настоюється на рідині Кока № 1 або ж № 2. Рідина Кока № 1 складається з $NaCl$—0,7%; $NaHCO_3$—0,05% і фенолу—0,04%; рідина Кока № 2 складається з $NaCl$—0,5%, NaH_2PO_4—0,143;% KH_2PO_4—0,036% і фенолу—0,4%. На одну вагову частину трихінел береться 100 частин рідини Кока. Через добу витяжка фільтрується через бактеріологічний фільтр і стерильно розливається по ампулах. Цей розчин називається основним розчином умовного розведення 1 : 100.

Таким чином, з трихінелозного порошка екстрагуються розчинні частини, в тому числі і білки тіла трихінел тими методами, якими звичайно останні 15—16 років користуються американські автори, щоб до-

бути екстракти пилка та інших органічних речовин. Ці екстракти, як відомо, застосовуються у відповідних алергічних хворих з діагностичною і терапевтичною метою.

Треба підкреслити, що основний розчин трихінелозного антигену, добутого за Bachman-ом, фактично розведений не в 100 разів, а близько 1:5000, бо є дані припускати, що близько 0,98 г порошка трихінел, взятого для екстракції, лишається на фільтрі, а у фільтрат переходить тільки 0,02 г. В дальшому викладі будемо показувати умовне розведення. Ми, як і інші автори, в подібних випадках вводили антиген в дозі 0,1 г у шкіру передпліччя, а контролем служила екстрагуюча рідина, яка вводилася сантиметрів на 15—20 від місця введення антигену. Антиген впорскувався звичайно у розведенні 1:1000 або 1:2000, бо дослід нам показав, що хоч деякі трихінелозні хворі реагували і на розведення 1:10000, проте останнє розведення, за нашими спостереженнями, дуже велике і спричиняє реакцію не в усіх хворих.

В 1933 р. Матерновська (Львів) описала метод добування трихінелозного антигену з ізольованих не м'язових, а кишкових трихінел. За її описом, цей антиген складається з емульсії висушених кишкових трихінел, які розтерті в дестильованій воді. На нашу думку, антиген Матерновської не придатний для внутрішньошкірної реакції в людей, бо 1) він не може бути стерильний (емульсія кишкових трихінел); 2) введена в шкіру емульсія, маючи багато нерозчинених частин трихінел, повинна тому давати банальні запальні реакції, а не алергічні. Дійсно, реакція Матерновської починається через 6—12—18 і навіть більше годин і триває 1—2—3 дні, нагадуючи цим запальну реакцію. Реакція ж з антигеном, добутим за Bachman-ом, *завжди перебігає по негайному типу*, тобто папула (Quaddel) і почервоніння навколо неї на місці введення антигену починаються через 3—5 хвилин після іньекції антигену. Через 10—20 хвилин реакція розквітає і протягом $1^1/_2$—2 годин поступово зникає.

Отже внутрішньошкірна реакція з антигеном за Bachman-ом перебігає у трихінелозних хворих за гіпергічним типом (Ресле). Такі ж негайні реакції стаються звичайно при ехінококу, а також при сінній гарячці та багатьох інших алергічних хворобах від застосування відповідних специфічних антигенів.

1930 р. Ковш і Коряжнов випробували на тваринах трихінелозний антиген, виготовлений Романовичем, вводячи цей антиген під шкіру. Але Романович і досі не опублікував методу виготовлення антигену, тому цю роботу не можна покищо обміркувати й перевіряти. Виходить, з усіх способів, описаних для добування трихінелозного антигену, найкращим у клінічних умовах треба визнати спосіб Bachman-а. В кінці 1931 р я, ще не знаючи про роботи Bachman-а, з власної ініціативи і при участі одної з київських лабораторій почав добувати ізольовані трихінели перетравлюванням трихінелозного м'яса у шлунковому соку. Але дізнавшися про роботи Bachman-а, а потім у 1933 р. одержавши їх, я звернувся з проханням до доц. С. В. Рибінського виготовити в його відділі паразитології Інституту мікробіології і епідеміології ім. Заболотного трихінелозний антиген. С. В. Рибінським при моїй найближчій участі були добуті перші серії антигену. Дальші серії антигену частіше добувала Л. М. Зрикіна з відділу С. В. Рибінського, часто теж при моїй участі [1])

---

[1]) Для порівняння діяння київського антигену з діянням антигену Bachman-а, ми користувались антигеном, який був добутий з трихінелозного порошка, присланого нам люб'язно проф. Bachman-ом

Цей антиген був застосований мною у клініці акад. М. Д. Стражеско на 66 трихінелозних хворих 331 раз і на 104 нетрихінелозних 130 раз. Виявилося, що у 49 трихінелозних хворих (74%) реакція була позитивною, а 17 трихінелозних (26%) не реагували зовсім. Із 104 нетрихінелозних позитивна реакція була тільки у п'яти (близько 5%), а решта нетрихінелозних (близько 95%) реагували негативно. При цьому навіть у тих п'яти нетрихінелозних, які дали позитивну реакцію, остання була нерізко виявлена.

Результати реакції ми, як і інші автори, оцінювали так:

+ — папула завбільшки близько 0,5—0,7 *см* з почервонінням навколо в 1,5 *см*;
+ + — папула близько 1,0 *см* з почервонінням навколо в 2,0 *см*;
+ + + — папула близько 1,0 *см* з почервонінням навколо до 3,5 *см*;
+ + + + — папула близько 1,5 *см* з почервонінням навколо в 4,0—5,0 *см*;
+ + + + + — ще яскравіша реакція.

З 49 трихінелозних хворих, що реагували позитивно, у 33 було чотири плюси і більше, а в дев'яти було три плюси, в чотирьох — два плюси, в одного — один плюс, тобто реакція найчастіше випадала яскраво позитивною.

В американській літературі опубліковано дві роботи про застосування в свіжій стадії трихінелозу в людей антигену Bachman-а з діагностичною метою. Сам Bachman свого антигену на людях не випробовував. Перша робота Augustine-а і Teiler-а (1932), які випробовували антиген на 18 хворих трихінелозом і на багатьох нетрихінелозних; друга робота Mc Coy-я, Miller-а і Friedlander-а (1933), які випробували антиген на 39 трихінелозних хворих і багатьох нетрихінелозних. У названих авторів процент позитивних реакцій становив понад 90, тобто був вищий ніж у нас. При цьому Augustine і Teiler підтвердили специфічність антигену 1:10000, а в розведеннях 1:500—1:1000 в цих авторів реакції часто випадали позитивні і в нетрихінелозних. Такі ж приблизно і результати і McCoy-я, Miller-а і Friedlander-а. А в мене, я повторюю, були розведеннями 1:1000, 1:2000 такі ж приблизно дані, як у названих американських авторів з розведенням 1:10000.

Це, можливо, пояснюється так. В США число хворих сінною гарячкою доходить до 1% (Hoffmann), а кількість інших алергіків — 7%. У нас же сінна гарячка дуже рідка хвороба, а алергіків теж далеко менше (під алергічними хворобами американці розуміють, звичайно, бронхіальну астму, харчові алергії, кропивницю, деякі форми екзем і т. д., але зовсім не

Таблиця 1

Тяжкість випадків	Легкі	Середні	Тяжкі	Смертні
Позитивна реакція	25	17	5	1
Негативна реакція	8	9	—	—

інфекційні алергічні хвороби). Можливо тому в населення США всякі неспецифічні шкірні реакції далеко частіші, ніж в нашого населення [1]).

[1]) Крім 104 нетрехінелозних, ми випробували антиген ще в чотирьох хворих бронхіальною астмою. З них троє дали позитивну реакцію; одна хвора з екземою теж дала позитивну реакцію. Ми це пояснюємо тим, що при подібних алергічних хворобах часто буває підвищена чутливість шкіри до всяких антигенів, і тому подібних хворих, коли в них є підозра на трихінелоз, реакція не може дати ясної відповіді для діагностики трихінелозу, якщо користуватись антигеном у розведенні, подібному до нашого.

Таблиця

Типи[1]) інтрадермальної реакції при трихінелозі в людей
(Витяг із зведеної протокольної таблиці 66 випадків трихінелозу в людей)

№ випадку і тип	Прізвище хворого	Коли сталася інвазія	Коли почалося захворювання	Еозинофілія		Дата реакції (1935)	Розведення антигену	Результати реакції	Характеристика випадку	За цим типом реагувало
				Дата досліду	%					
43 I тип	Ж. В.	26.IX—34	9.X—35	18.X —35	14	28.X	1 : 1 000	++++	Легкий випадок; яйця аскарид у калі; брат—хворий № 42	23 чол.
				9.XI —35	10	10.X	1 : 1 000	++++		
						17.XI	1 : 1 000	++++		
						22.XI	1 : 1 000	+++++		
						27.XI	1 : 3 000	+++++		
						4.XII	1 : 1 000	+++++		
						10.XII	1 : 1 500	++++		
						10.XII	(ехінококовий антиген)	—		
						16.XII	1 : 1 000	++++		
						16.XII	(ехінококовий) антиген)	—		
						22.XII	1 : 1 000	++++		
						28.XII	1 : 1 000	++++		
						10.II	1 : 1 000	++		
42 II тип	Ж. М.	26.IX—35	2.X—35	18.X — 35	7	28.X	1 : 1 000	++++	Випадок дуже тяжкий; при біопсії 3.XI—35 найдено масу трихінел	8 чол.
				28.X — 35	2	28.XI	1 : 1 000	++++		
				31.X — 35	1	8.XI	1 : 1 000	++++		
				8.XI — 35	1	17.XI	1 : 1 000	—		
				26.XI — 35	3	22.XI	1 : 1 000	—		
				27.XI — 35	3	28.XI	1 : 1 000	—		
				30.XI — 35	3	4.XII	1 : 1 000	—		
				9.XII— 35	15	10.XII	1 : 1 000	—		
				9.XII— 35	15	10.XII	(ехінококовий антиген)	—		

				22.XII —35	7	16.XII	1 : 1 000	—		
				22.XII — 35	7	16.XII	(ехінококовий антиген)	—		
						22.XII	1 : 1 000	—		
						28.XII	1 : 1 000	—		
						10.II	1 : 1 000	—		
						25.III	1 : 1 000	—		
3 III тип	Т. К.	Невідомо	25.II—36	26.II — 36	23	27.II—36	1 : 4 000	—	Випадок середньої тяжкості; в калі яєць глистів не найдено	10 чол.
				5.III— 36	32	7.III—36	1 : 5 00	++++		
						12.III—36	1 : 5 00	++++		
11 IV тип	Л.	20/IX	5.X —35	19.X — 35	18	16.X	1 : 1 000	+	Випадок середньої тяжкості; в калі яйця аскарид	8 чол.
				16.X — 35	22	20.X	1 : 1 500	++++		
						31.X	1 : 1 500	+++++		
						10.XI	1 : 1 000	+		
						16.XI	1 : 1 000	—		
						22.XI	1 : 1 000	—		
						28.XI	1 : 4 000	—		
						10.XII	1 : 1 500	++		
						10.XII	(ехінококовий антиген)	—		
18 V тип	Г.	Невідомо	12.XI—35	19.II — 35	18	22.II	1 : 1 000	—	Випадок легкий; при біопсії трихінели	Негативно реагувало 17 чол.
				20.II — 35	16	3.III	1 : 1 000	—		
				21.II — 35	20	13.III	1 : 1 000	—		
				16.III— 35	21	25.III	1 : 1 000	—		
						28.III	1 : 1 000	—		
						1.IV	1 : 1 000	—		
						25.IV	1 : 1 000	—		
						25.IV	(ехінококовий антиген)	—		

[1]) Треба мати на увазі, що типи реакцій розуміються умовно. Це тільки фотографія того, що ми бачили коло ліжка хворих. Можливо, то б коли удалося спостерігати у всіх хворих перебіг реакції з першого дня хвороби, то результати були б трохи інші.

Цим можливо пояснюється велика чутливість шкіри в американців до трихінелозного антигену в розведенні 1:500, 1:1000.

Огляд результатів всіх наших реакцій показує, що реакція стається не завжди рано при хворобі і що реактивна здатність шкіри міняється протягом хвороби. Проте в усіх вищеназваних американських авторів реакція була, судячи по їхніх описах, завжди при першій же пробі.

За McCoy-ем, Miller-ом і Friedlander-ом, носителі Trichuris trichiura часто дають неспецифічні реакції з трихінелозним антигеном. А за нашими даними і за даними Augustine-а та Teiler-а, носительство аскарид і Trichuris не впливає на результати реакції. Ми дослідили в багатьох наших трихінелозних хворих і нетрихінелозних піддослідних кал на яйця глистів і не могли виявити, щоб глистоносительство впливало на частоту випадіння позитивної реакції з трихінелозним антигеном. Воно і зрозуміле, бо à priori ясно, що у 66 трихінелозних хворих киян і в 104 нетрихінелозних киян аскариди і Trichuris (це найпоширеніша і звичайна інвазія) приблизно однаково часті, а між тим наші трихінелозні хворі дали в 74% звичайно яскраву реакцію, а наші нетрихінелозні піддослідні дали тільки 5% позитивних реакцій, і то не яскравих.

У двох хворих ехінококом печінки (діагноз перевірено на операції) трихінелозний антиген дав негативну реакцію, а ехінококовий антиген, застосований одночасно з трихінелозним, дав яскраво позитивну реакцію.

Таблиця 1 показує співвідношення між тяжкістю хвороби і частотою інтрадермальної реакції

З цієї таблиці видно, що тяжкість захворювання особливо не впливає на частоту випадіння реакції, хоч в тяжких випадках реакція в нас завжди була позитивна. Такі ж результати одержали McCoy, Miller і Friedlander.

Співвідношення між частотою позитивною інтрадермальної реакції і частотою еозинофілії при трихінелозі таке, що еозинофілія (ця найважливіша для діагнозу ознака) з'являється звичайно раніш, держиться стійкіше і буває частіше, ніж позитивна інтрадермальна реакція. Але бувають випадки, наприклад, випадок № 43 (таблиця 2), коли інтрадермальна реакція появляється рано і гарно виражена, в той час як захворювання перебігає без підвищення кількості еозинофілів. Випадок № 42 указує, що еозинофілія може бути мало виражена (10% і 14%), а інтрадермальна реакція досить яскрава, стійка і держиться довго.

З усіх наведених даних можна зробити висновок, що внутрішньошкірна реакція при трихінелозі може, безперечно, відограти допоміжну роль при діагнозуванні трихінелозу в людини. Із згаданих американських авторів Augustine і Teiler (1932), Friedlander (1934), а також Augustine і Spink (1935) схильні надавати цій реакції самостійного значення при діагностиці трихінелозу в людей. Ми покищо, грунтуючися на своєму матеріалі, висловлюємося обережніше і надаємо реакції тільки допоміжного значення.

Але безперечно, що внутрішньошкірна реакція з трихінелозним агентом при трихінелозі в людини має великий теоретичний і практичний інтерес. Вона є новою алергічною реакцією, яка приступна вивченню та застосовуванню у клініці і яка має допоміжне значення для діагнозування трихінелозу.

О практическом значении внутрикожной реакции с трихинелозным антигеном для диагностики трихинелоза у человека

В. А. Калюс (Киев)

В конце 1931 г., изучая клинику трихинелоза, автор решил изучить диагностическую ценность интрадермальной реакции на специфический трихинелозный антиген. Навело автора на мысль применить внутрикожную реакцию при трихинелозе то обстоятельство, что у человека это заболевание дает много аллергических проявлений; имеются: а) как правило, высокая эозинофилия крови; б) иногда кожные сыпи аллергического характера; в) отеки век и лица, а также Oedembereitschaft всего организма (вероятнее всего, тоже одно из проявлений аллергии). Это вызывается тем, что в разные ткани организма больного поступают, а затем гибнут и рассасываются юные трихинелы, что в свою очередь ведет к непрерывной аллергизации организма специфическими составными частями тела трихинел (протеинами).

Таковы теоретические предпосылки, указывающие на наличие аллергии при трихинелозе и дающие основание ожидать, что при интрадермальном введении трихинелозного антигена трихинелозные больные ответят аллергической реакцией кожи.

В 1927 г. американский исследователь Bachman разработал простую методику, применяя которую удается получить изолированные от мяса мышечные трихинелы. Bachman при этом проработал до конца методику, предложенную еще в 1912 г. Штребелем и состоящую в том, что сильно набитое трихинелами мясо переваривается в некоторых жидкостях.

Для приготовления антигена по Bachman'у изолированные (методом переваривания в искусственном желудочном соке) трихинелы высушиваются и затем растираются в порошок. Этот порошок после извлечения эфиром или без такового настаивается на жидкости Кока № 1 или же № 2. Жидкость Кока № 1 состоит из $NaCl$—0,7%; $NaHCO_3$—0,05% и фенола—0,4%, а жидкость Кока № 2 состоит из $NaCl$—0,5%; Na_2HPO_4—0,143%; KH_2PO_4—0,036% и фенола—0,4%. На одну весовую часть порошка трихинел берется 100 частей жидкости Кока. Через сутки вытяжка фильтруется через бактериологический фильтр и стерильно разливается по ампулам. Этот раствор называется основным раствором условного разведения 1:100. По описанному способу из трихинелозного порошка извлекаются растворимые части, в том числе и белки тела трихинел теми методами, которыми обычно в последние 15—16 лет пользуются американские авторы для добывания экстрактов пыльцы и других органических веществ. Эти экстракты, как известно, применяются у соответствующих аллергических больных с диагностической и терапевтической целью.

В 1933 г. Матерновская (Львов) описала метод добывания трихинелозного антигена из изолированных не мышечных, а кишечных трихинел. Судя по этому описанию, ее антиген состоит из эмульсии высушенных кишечных трихинел, растертых в дестиллированной воде. По нашему мнению, антиген Матерновской не годится для внутрикожной реакции у людей, потому что: 1) он не может быть стерильным (эмульсия кишечных трихинел); 2) введенная в кожу такая эмульсия содержит массу нерастворенных частей тела трихинел и должна поэтому вызывать банальную воспалительную реакцию, а не аллергическую. Действительно, реакция по Матерновской начинается через 6—12—24 и даже больше часов и протекает 1—2—3 дня, напоминая воспалительную реакцию.

А реакция с антигеном, добытым по Bachman'у, всегда протекает по немедленному типу, т. е. папула на месте введения антигена и краснота вокруг нее начинаются через 3—5 минут после инъекции антигена. За 10—20 минут реакция расцвегает и в течении $1^1/_2$—2 часов постепенно исчезает.

Таким образом, внутрикожная реакция с антигеном по Bachman'у протекает у трихинелозных больных по гиперергическому (Рессле) типу. Такие же немедленные реакции получаются обычно при эхинококке, а также при сенной лихорадке и многих других аллергических болезнях от применения соответствующих специфических антигенов. Из всех описанных способов добывания трихинелозного антигена самым лучшим для применения в клинике надо признать способ Bachman'a.

В конце 1931 г., когда я еще не знал о работе Bachma'на, по моей инициативе и при моем участии, в одной из киевских лабораторий была начата работа по добыванию изолированных трихинел перевариванием в желудочном соке трихинелозного мяса. Но когда автор узнал о работах Bachman'a и затем в 1933 г. получил их, он обратился с просьбой к доц. С. В. Рыбинскому изготовить в его отделении паразитологии Института микробиологии и эпидемиологии им. Заболотного трихинелозный антиген. С. В. Рыбинским при ближайшем участии автора были добыты первые серии антигена. Последующие серии антигена чаще всего добывала Л. М. Зрыкина в отделении С. В. Рыбинского, часто тоже при участии автора. Этот антиген был применен автором в клинике акад. Н. Д. Стражеско на 66 трихинелозных больных 331 раз и на 104 нетрихинелозных 130 раз. При этом оказалось, что у 49 трихинелозных больных (74%) реакция была положительной, а 17 трихинелозных (26%) не реагировали вовсе. Из 104 нетрихинелозных положительная реакция получилась только у пяти (около 5%), а остальные 95% нетрихинелозных реагировали отрицательно. При этом даже у тех пяти нетрихинелозных больных, которые дали положительную реакцию, последняя была нерезко выражена.

Результат реакции мы, как и другие авторы, оценивали так:

+ — папула размером около 0,5—0,7 *см* с краснотой вокруг в 1,5 *см*;
++ — папула около 1 *см* с краснотой кругом в 2,0 *см*.
+++ — папула около 1,0 *см* с краснотой кругом до 3, 5 *см*;
++++ — папула около 1,5 *см* с краснотой около 4,0—5,0 *см*;
+++++ — еще более яркая реакция

Из 49 трихинелозных больных, реагировавших положительно, у 33 было четыре плюса и более; у 9 — три плюса; у 4 — два плюса; у 1 — один плюс, т. е. реакция чаще всего выпадала ярко положительная[1]).

У двух больных эхинококком печени (диагноз подтвержден на операции) трихинелозный антиген дал отрицательную реакцию, а эхинококковый антиген, примененный одновременно с трихинелозным, дал яркую положительную реакцию.

Таблица 1 украинского текста указывает на соотношение между тяжестью болезни и частотой интрадермальной реакции. Из нее видно, что тяжесть болезни особенно не влияет на частоту выпадения положительной реакции; правда, в тяжелых случаях реакция у нас всегда была положительна.

---

[1]) Параллельно с работой автора в клинике С. В. Рыбинский и Л. М. Зрыкина проверяли действие антигена на зараженных трихинелозом морских свинках, белых мышах, крысах и кроликах, но в противоположность Bachman'у, а также Augustin'ну и Teiler'у ни разу не получили у своих животных положительной реакции.

Такие же результаты получили McCoy, Miller i Friedlander.

Соотношение между положительной интрадермальной реакцией и эозинофилией при трихинелозе таково, что эозинофилия (этот важнейший признак трихинелоза) обычно появляется раньше, держится более стойко и встречается чаще, чем положительная интрадермальная реакция. Но бывают случаи, как например, случай № 43 (таблица 2 украинского текста), когда интрадермальная реакция появляется рано и хорошо выражена в то время, как все заболевание протекает без повышения количества эозинофилов. Случай № 42 указывает, что эозинофилия может быть мало выражена (10% и 14%), интрадермальная реакция очень яркая и держится стойко и долго.

На основании всех приведенных данных надо притти к заключению, что внутрикожная реакция при трихинелозе среди прочих клинических признаков этой болезни может несомненно играть подсобную роль при постановке диагноза трихинелоза у человека. Из упомянутых американских авторов Augustine i Teiler (1932), Friedlander (1934), также Augustine i Spink (1935) склонны придавать этой реакции самостоятельное значение при диагностике трихинелоза у человека. Мы пока на основании нашего материала высказываемся в этом отношении более осторожно и придаем реакции только вспомогательное значение.

Но несомненно, что внутрикожная реакция с трихинелозным антигеном при трихинелозе у человека имеет большой теоретический и практический интерес. Она является новой аллергической реакцией, доступной изучению и применению в клинике и имеющей вспомогательное значение в клинике для постановки диагноза трихинелоза.

De l'importance pratique de la réaction intradermique à l'antigène trichinelleux pour le diagnostic de la trichinellose chez l'homme

W. Kaljus (Kiev)

Vers la fin de 1931 l'auteur, étudiant la clinique de la trichinellose, procéda à l'étude de la valeur diagnostique de la réaction intradermique à l'antigène spécifique de la trichinelle. Ce qui lui donna l'idée d'appliquer la réaction intradermique dans la trichinellose était que cette maladie donne chez l'homme beaucoup de phénomènes allergiques; nous avons a) généralement une forte éosinophilie; b) quelquefois des éruptions cutanées de caractère allergique; c) oedème des paupières et du visage, de même que l'Oedembereitschaft de tout l'organisme (qui est le plus probablement aussi un des phénomènes de l'allergie). Ceci vient de ce que de jeunes trichinelles pénètrent, dans les différents tissus du malade, puis elles périssent et se résorbent, ce qui à son tour mène à une constante allergisation de l'organisme par les parties composantes spécifiques du corps de la trichinelle (protéines).

Tels sont les fondements théoriques qui indiquent la présence de l'allergie dans la trichinellose et qui font supposer qu'à l'injection intradermique d'un antigène trichinelleux, les malades atteints de la trichinellose répondent par une réaction allergique de la peau.

En 1927 un savant américain, Bachman, élabora une simple méthode dont l'application donne la possibilité d'obtenir des trichinelles isolées des muscles. Bachman a de plus travaillé à fond la méthode proposée déjà en 1912 par Strebel et qui consiste en une digestion d'une viande pleine de trichinelles dans certains liquides.

Pour la préparation de l'antigène d'après Bachman on fait sécher les trichinelles isolées (digérées dans un suc gastrique artificiel), puis on les réduit en poudre. Après extraction à l'éther, ou même sans cela, on fait infuser cette poudre dans un liquide de coca № 1 et № 2. Le liquide de coca № 1 se compose de NaCl — 0,7%; $NaCHO_3$ — 0,05%; phénol — 0,4%. Le liquide № 2 se compose de NaCl — 0,5%; Na_2HPO_4 —, 0,143%; KH_2PO_4 — 0,036%; phénol — 0,4%. A 100 pesées du liquide de Coca on ajoute 1 pesée de poudre de trichinelles. Après 24 heures on passe l'extrait au filtre bactériologique et on le verse stérilement dans des ampoules.

Cette solution s'appelle solution fondamentale de la culture conditionnelle 1: 100. On extrait de la poudre trichinelleuse les parties solubles, entre autre de l'albumine du corps des trichinelles par les méthodes employées depuis 15 ou 16 ans par les auteurs américains pour obtenir des extraits de pollen et autres substances organiques. Ces extraits, comme on le sait, s'emploient pour les malades allergiques dans un but diagnostic et thérapeutique.

En 1933 Maternovska (Lvov) a décrit une méthode pour obtenir un antigène trichinelleux non des trichinelles isolées des muscles mais de l'intestin.

A en juger par la description, son antigène consiste en une émulsion de trichinelles de l'intestin séchées et broyées dans de l'eau distillée. A notre avis l'antigène de Maternovska n'est pas adapté pour provoquer la réaction intradermique chez l'homme, premièrement parce qu'il ne peut pas être stérile (émulsion de trichinelles de l'intestin) et deuxièmement parce qu'injectée sous la peau, une semblable émulsion contient une masse de particules insolubles des corps des trichinelles et doit par conséquent provoquer une réaction inflammatoire banale et non allergique.

En effet la réaction par la méthode Maternovska apparaît après 6—12—24 heures et même davantage, et dure 1—2—3 jours, et rappelle une réaction inflammatoire.

La réaction à l'antigène obtenu par la méthode Bachman suit toujours un cours du type immédiat c.-à.-d. que la papule entourée d'hyperhémie à l'endroit de l'injection de l'antigène apparaît 3 ou 5 min. après l'injection. La réaction atteint son développement maximum en 10 ou 20 min. et disparaît peu à peu au bout d'une heure et demie ou deux heures.

Ainsi chez les trichinellosés la réaction intradermique à l'antigène de Bachman suit un cours du type (Rössle) hyperergique. On observe généralement de pareilles réactions immédiates dans l'échinococcose, de même que dans la fièvre des foins et dans beaucoup d'autres affections allergiques lorsque l'on emploie les antigènes spécifiques correspondants. De tous les moyens connus pour obtenir l'antigène trichinelleux, il faut convenir que pour l'application clinique c'est le moyen de Bachman qui est le meilleur.

Vers la fin de 1931, alors que nous ne connaissions pas encore le travail de Bachman, sur notre initiative et avec notre concours des travaux furent commencés dans un des laboratoires de Kiev, dans le but d'obtenir des trichinelles isolées par digestion d'une viande trichinellosée dans du suc gastrique.

Ayant pris connaissance du travail de Bachman (1933) nous nous adressâmes à M. S. Rybinsky en le priant de préparer à la section de parasitologie (dirigée par lui) de l'Institut Microbiologique et Epidémiologique un antigène trichinelleux. S. Rybinsky obtint avec notre concours les premières séries de l'antigène. Les séries suivantes furent le plus souvent obtenues par L. Zrykine à la section de S. Rybinsky, souvent aussi avec notre collaboration. Nous avons employé ensuite cet antigène 331 fois à la Clinique de Strajesko sur 66 trichinellosés. Chez 49 trichinellosés (74%) la réaction fut positive; 17 (26%) ne réagirent pas du tout. Des 104 non trichinellosés, 5 seulement donnèrent une réaction positive (environ 5%), les autres (95%) donnèrent une réaction négative . Et la réaction positive des 5 malades non trichinellosés ne fut pas fortement marquée.

Comme les autres auteurs, nous avons adopté pour l'appréciation des résultats de la réaction les signes conditionnels suivants:

+ — papule d'environ 0,5—0,7 cm. de diamètre entourée d'hyperhémie mesurant 1,5 cm.
++ — papule d'environ 1 cm. avec hyperhémie de 2 cm.;
+++ — papule d'environ 1,5 cm. avec hyperhémie d'environ 4 ou 5 cm.;
++++ — réaction encore plus intense.

De 49 trichinellosés à réaction positive 33 eurent 4+ et davantage; 9 eurent 3+; 4 en eurent 2 et 1 n'en eut qu'un seul c.-à.-d. que la réaction fut le plus souvent clairement positive [1]).

Dans deux cas d'échynococcose du foie (diagnostic confirmé à l'opération) l'antigène trichinelleux donna une réaction négative, alors que l'antigène échynococcique employé en même temps que l'antigène trichinelleux donna une réaction clairement positive.

La table 1 du texte ukrainien montre la relation entre la gravité de la maladie et la fréquence de la réaction intradermique.

Gravité des cas	légers	moyens	graves	mortels
Réaction positive	25	17	6	1
Réaction négative . . .	8	9	0	0

On voit d'après cette table que la gravité de l'affection n'influe pas sensiblement sur la fréquence des cas de l'absence de réaction positive; il est vrai que dans tous nos cas graves la réaction fut toujours positive.

McCoy, Miller et Friedlander ont obtenu les mêmes résultats.

Le rapport entre la réaction intradermique positive et l'éosinophilie dans la trichinellose est tel que l'éosinophilie (signe des plus importants de la trichinellose) apparaît généralement avant la réaction intradermique, est plus persistante et se rencontre plus souvent. Mais il y a des cas comme par ex. le cas № 43 (table 2 du texte ukrainien), lorsque la réaction intradermique apparaît de bonne heure et est très marquée alors que la maladie suit son cours sans augmentation du nombre des éosinophiles. Le cas № 42 montre que l'éosinophilie peut être peu marquée (10%—14%), tandis que la réaction intradermique est très intense et durable.

Toutes ces données nous mènent à la conclusion que la réaction intradermique peut sans aucun doute figurer au nombre des autres symptômes cliniques pour diagnostiquer la trichinellose chez l'homme.

Les auteurs américains déjà cités: Augustine et Teiler (1932), Friedlander (1935), de même qu'Augustine et Spink (1935) sont même enclins à donner à cette réaction une valeur indépendante. Cependant nons préférons nous exprimer avec réserve et nous n'attribuons à la réaction qu'un rôle auxiliaire.

Mais il n'en est pas moins vrai que la réaction intradermique à un antigène trichinelleux dans la trichinellose chez l'homme est d'un grand intérêt théorique et pratique. C'est une nouvelle réaction allergique très utile à la clinique et qui a une valeur auxiliaire pour le diagnostic de la trichinellose.

---

[1]) En parallèle avec les travaux cliniques de l'auteur, S. Rybinsky et L. Zrykine vérifièrent l'action de l'antigène sur des cobayes, des souris albinos, des rats et des lapins trichinellosés; mais à l'opposé de Bachman et aussi d'Augustine ces animaux ne donnèrent pas une seule réaction positive.

ПАТОМОРФОЛОГІЯ АЛЕРГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ

ПАТОМОРФОЛОГИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

LA PATHOMORPHOLOGIE DES PROCESSUS ALLERGIQUES

Проблема алергії з морфологічного погляду

Проф. Г. Е. Земан (Харків)

Загальний напрям сучасної біологічної і медичної думки характеризується обліком в першу чергу реактивної здатності організму і його систем. Діяння зовнішніх етіологічних моментів настільки глибоко модифікується внутрішніми умовами макроорганізму, що той самий інфекційний збудник може привести до розвитку глибоко відмінних нозологічних форм, наприклад, стрептокок дає і флегмону, і бешиху, і ендокардит тощо (Давидовський). З другого боку, різні збудники можуть при наявності певного індивідуального грунту спричиняти схожі хворобливі картини наприклад, картину пневмонії, нефриту. Отже різноманітність нозологічних форм обумовлена не стільки численністю етіологічних факторів, скільки мінливістю реактивних здатностей макроорганізму.

У цій доповіді робиться спроба стисло викласти основні явища зміненої реактивності тканин і висвітлити їх з погляду єдиного біологічного процесу. Багато ще в цій важливій галузі є неясного, багато що трактується по-різному. Потреба впорядкувати вже відомі факти і висвітлити їх біологічну суть приводить до створення робочих гіпотез і схем. Найбільше заслужує уваги за свою наочність схема Рессле, де вся сукупність патологічно змінених реактивних проявів об'єднується поняттям „патергія". Сюди входить, по-перше, група специфічних алергічних проявів, подруге, група проявів неспецифічної зміненої реактивності, тобто те, що німецькі дослідники об'єднують терміном „Umstimmung" (функціональна перестройка організму).

Явища специфічної алергії відомі з часу класичних досліджень Ріше, Артюса, Пірке (початок XX в.). Пірке (1908) належить самий термін „алергія", що означає буквально „інша реактивність". Всі ці дослідники вивчали явища підвищеної реактивності організму до певного антигену при повторному введенні останнього. Сенсибілізуючий (підготівний) і розв'язуючий фактори тут ідентичні. З морфологічного погляду для нас цікаві вияви як загальних, так і особливо місцевих специфічних алергічних реакцій. Насамперед важливо знати, що всяке введення в організм антигенів веде до специфічної перебудови всієї активної мезенхіми: ми маємо тут справу з явищами підвищеної функції так званої ретикулоендотеліальної системи, які багато разів вивчені з морфологічної сторони школою Ашофа, Зігмундом, Герлахом та іншими і які виявляються морфологічно гіпертрофією і гіперплазією ретикулоендотеліальних елементів, а разом з тим і елементів кровотворної тканини як лімфатичної, так і мієлоідної. В результаті такої сенсибілізації стається, видимо, потенціальне підвищення ферментативних функцій мезенхіми, яке проявляється потім, при розв'язуючій ін'єкції, бурхливою алергічною реакцією. Остання зв'язана, отже, з взаємодіянням антигену + сенсибілізованих клітин активної мезенхіми. Доказом клітинної природи алергічних реакцій служать досліди на переживаючих органах (Монуорінг, Клінге) і тканинних культурах (Серені та Карафоліні), де клітини сенсибілізованої тварини, відмиті від крові і вміщені в індиферентне середовище — у рінгерівську рідину або нормальну плазму, дали ясні явища алергії при доданні до середовища специфічного антигену.

Морфологічні вирази специфічної алергії різні і залежать, поперше, від шляху введення розв'язуючої дози, а подруге, від кількісних і якісних моментів, властивих антигенам. Значення шляху введення величезне. В той час як введення у кров спричиняє загальну алергічну реакцію організму з класичним феноменом анафілаксії (Ріше), введення того ж антигену під шкіру дає феномен бурхливої місцевої реакції у вигляді гіперергічного запалення (Артюс, Рессле, Герлах). Рессле об'єднує обидві указані форми терміном „гіперергія". Морфологічно специфічних рис анафілактичного шоку ми ще не знаємо, якщо не вважати феномену Ауерт-Льюіса (спазм бронхів і емфізема). Дегенеративні зміни паранхіматозних органів і порушення кровообігу з крововиливами не можуть вважатися специфічними для анафілаксії, бо їх можна спостерігати і при інших впливах загальнотоксичного характеру. В той же час анафілактичний шок супроводиться рядом патофізіологічних і біохемічних проявів, на яких ми тут спинятися не можемо (див. новітній огляд проф. М. М. Сіротініна). Треба підкреслити, що анафілактичний шок є лише крайнім виразом загальної алергії: при відповідному дозуванні певних антигенів ми бачимо гіперергічні реакції іншого порядку. Так, Герлах міг бачити на сенсибілізованих відмитими куриними еритроцитами морських свинках явища різкої активації вбирної і ферментативної діяльності активної мезенхіми. Ці явища характеризувалися швидким фагоцитозом еритроцитів ретикулоендотеліем печінки і селезінки, а також екстрацелюлярним гемолізом в капілярах легені. В моїх проведених разом з А. Р. Розенбергом дослідах (не опублікованих) з сенсибілізованими до BCG кроликами інтравенозне введення розв'язуючої дози вело до швидкої реакції ендотелію легеневих артеріол і прекапілярів з розвитком навколо BCG цілих ендотеліальних симпластів, тоді як в умовах нормергії та сама інъекція вела тільки до відносно в'яло вираженого фагоцитозу палиочок інтракапілярними лейкоцитами і гістіоцитами. Нарешті, велике значення дозування видне з того, що застосуванням мінімальних доз антигену в сенсибілізованої тварини можна досягти десенсибілізації.

Морфологічно яскравіше проявляється місцева алергія. Феномен бурхливого гіперергічного запалення при введенні антигену у специфічно сенсибілізований організм відомий під іменем феномену Артюса. Морфологічно він вивчений школою Рессле і його учня Герлаха. При гіперергічному запаленні, як і при всякому запаленні, ми маємо зміну двох основних фаз: екссудативної і проліферативної. Проте основна відміна гіперергічного запалення від нормергічного, за даними Герлаха, полягає в незвичайно сильній альтерації парапластичної субстанції в формі так званого фібриноідного набухання і швидко розвиваної реакції судинно-еміграативного характеру з різкими явищами стазів і крововиливів, а потім у швидкій зміні цієї фази фазою проліферації моноцитарно-гістіоцитарних елементів. Отже відміна сходить переважно до кількісних моментів. Уже в дослідах Фреліха, учня Рессле, проведених в 1914 р., можна бачити величезне значення бурхливої судинної реакції для перебігу гіперергічного запалення. Тут на сенсибілізованій до свинячої сироватки жаб'ячій брижі навколо місця нанесення розв'язуючої дози моментально розігрались явища різкого розладу кровообігу; безпосередньо навколо даного місця утворювався пояс червоного стазу, далі йшла зона білого або „серозного" стазу з еміграцією лейкоцитів, а ще далі розташовувалася зона активної запальної гіперемії. Рессле особливо підкреслює значення виключення з кровообігу центральної ділянки гіперергічного запалення з його явищами стазу для запобігання надходженню в загальну течію крові отруйних продуктів взаємодіяння антигену з сенсибілізованими елементами тканини. В цьому відмежуванні (Absperrung) Рессле бачить біологічну особливість місцевої

алергії і протиставить йому згубні явища анафілаксії при надходженні антигену в загальний кровообіг. Безперечно, виграш для всього організму є при гіперергічному запаленні. Проте тут ушкоджуються місцеві тканини, які зазнають різких альтеративних явищ аж до некрозу в результаті припинення кровообігу і діяння отруйних продуктів реакції.

Подібних же поглядів на значення гіперергічного запалення для організму додержується Цінсер, в той час як Мак Коллем і Річ говорять про несприятливий характер його, указуючи на те, що фіксація антигену, зокрема бактерій, буває при цьому далеко не завжди і навіть, навпаки, виникають умови для поширення інфекції навколо. Не можна не погодитися, що явища цього останнього роду можуть бути. Особливо яскраво це видно з новітніх експериментальних робіт з пневмококовим гіперергічним запаленням. Ці роботи мають велике значення для розуміння патогенезу крупозної пневмонії в дусі Лаухе. Я маю на увазі експерименти Гуднера, які показали значення різкого колатерального набряку, що супроводить подібне гіперергічне запалення, для швидкого поширення пневмококів per continuitatem на навкружні тканини (аналогія з масляною плямою, що розпливається). Ми припускаємо, що ця суперечність в розумінні наявності явищ обмеження інфекції в запальному фокусі, з одного боку, і поширення її, з другого, є при всяких запальних процесах і залежить від конкретних умов розвитку, альтерації, клітинної реакції, перифокального набряку тощо. Робити докладний аналіз ми тут не можемо. Ясно лише, що схематичний підхід до значення запалення взагалі і алергічного зокрема, як до завжди доцільного явища, зовсім недопущенна річ.

Ми бачимо на кожному кроці недосконалість регуляторних пристосувань органічних систем. Яскравим прикладом цієї недосконалості є і прояви сенсибілізації, особливо такого типу, як анафілаксія (термін цей у буквальному розумінні значить „беззахисність"). Проте було б іншою крайністю не бачити в цих, хоча б і недосконалих, реакціях виразу автоматичної адаптації, яка полягає у виробці клітинами мезенхіми антитіл, ферментів та інших речовин, які ліквідують антиген. В основному справа сходить до кількісної сторони імунізаторних процесів. Так, можна думати, що в стані сенсибілізації, принаймні в ряді випадків, не досягнута ще певна висота титру антитіл з відсутністю або недостатністю вільних антитіл у соках і клітинах, що спричиняє при повторному введенні антигену бурхливу реакцію гіперергічного характеру. При досягненні ж певної висоти імунізаторних процесів гіперергія переходить у свою протилежність — у знижену чутливість, гіп- або анергію — як прояв швидкої ліквідації антигену. По суті тут та сама гіперергія в розумінні наявності високої реактивності тканини і немає лише зовнішнього ефекту бурхливої реакції (до запалення справа не доходить). Перехід фази гіперергії в фазу позитивної анергії здійснюється експериментально створенням активного імунітету шляхом вакцинації. Те саме явище можна бачити і в ході природної еволюції інфекційних захворювань (див. далі). Отже з імунобіологічного погляду співвідношення розглянутих реактивних проявів можна подати у вигляді ряду:

$$\text{нормергія} \longrightarrow \text{гіперергія} \longrightarrow \underbrace{\underbrace{\text{гіпергія} \longrightarrow \text{анергія}}_{\text{позитивні}}}_{\text{наростаючий імунітет}}$$

У зворотну сторону від нормергії можна було б спрямувати протилежні явища негативної гіп- і анергії як вираз падіння резистентності організму — відсутності імунітету. Слід підкреслити, поперше, оборотність усіх указаних взаємовідношень, а подруге, необов'язковість стадії гіперергії в ході імунізаторського процесу при певних умовах імунізації.

Отже в остаточному вигляді ми будемо мати такий ряд:

$$\underbrace{\underbrace{\text{анергія} \rightleftarrows \text{гіпергія}}_{\text{негативні}} \rightleftarrows \text{нормергія}}_{\text{відсутність імунітету}} \rightleftarrows \underbrace{(\text{гіперергія}) \rightleftarrows \underbrace{\text{гіпергія} \rightleftarrows \text{анергія}}_{\text{позитивні}}}_{\text{наростання імунітету}}$$

Слід застерегти, що викладений тут моністичний погляд на підвищену чутливість (гіперергію) і на стійкий імунітет (позитивну гіперергію) як на генетично тісно зв'язані між собою фази спільного імунізаторського процесу поділяється не всіма, хоч і набуває щораз більше прибічників. Протилежний, дуалістичний, погляд розмежовує алергію (підвищену чутливість) і імунітет як два незалежні феноменологічні ряди, які, проте, йдуть часто паралельно один одному. З морфологічного погляду далеко прийнятніший перший погляд. Справді, і прояви підвищеної чутливості, і ніби епротилежні явища стійкої реакції сходять по суті до різних варіантів єдиної клітинної реакції активної мезенхіми, при чому різні фази імунізаторського процесу відповідають певним морфологічним проявам, хоч і різним у своїх виявах, але об'єднаних певним гістобіологічним принципом. Цим принципом є ферментативна діяльність мезенхімних клітин, яка проявляється в залежності від конкретних умов то в спрощеній формі (як проста активація елементів мезенхіми з фагоцитозом і перетравленням антигену), то в формі складної судинно-мезенхімної реакції (як запалення його в усіх його енергетичних варіантах). Дуже цікаві з цього погляду досліди Тсуда. Вводячи стрептококову культуру під шкіру нормергічним тваринам, цей автор одержав звичайний тип гострої запальної реакції екссудативно-еміграгивного характеру з переважанням полінуклеарів; при введенні тієї ж дози сенсибілізованим тваринам наставала в ті ж строки моноцитарно-гістіоцитарна реакція, яка супроводилася різким фагоцитозом і бактеріолізом стрептококів. Ці досліди яскраво демонструють підсилення діяльності активної мезенхіми, спрямованої на специфічний антиген. Зовнішній прояв цієї реакції у формі запалення або, навпаки, ослаблення порівняно з нормергічним запаленням залежить від конкретних умов досліду, і це не міняє єдності біологічної суті тих і других проявів. Проте ця різниця кінцевого ефекту має велике практичне значення, що особливо яскраво проявляється в різноманітних алергічних хворобах людини.

Ознайомившися з основною морфологічною і імунобіологічною характеристикою специфічної алергії, ми повинні тепер обрисувати прояви неспецифічної алергії.

Діяння антигену може модифікуватися не тільки попередньою десенсибілізацією тим же антигеном в дусі специфічної алергії, але і рядом інших неспецифічно алергізуючих факторів як антигенного, так і неантигенного характеру. Поняття неспецифічної алергії набуває, таким чином, надзвичайно широкого змісту і загрожує зовсім розпливтися в усій різноманітності мінливої реактивності організму. Дійсно, ми бачимо тут факторами, що міняють реактивність організму і його тканин: 1) фактори конституціональні, генотипові („конституціональна алергія", що обумовлена лабільністю мезенхіми і вегетативної нервової системи); 2) паратипові впливи: перенесені або наявні хвороби (інфекції), порушення загального живлення (авітамінози тощо), травми, простудні впливи, нарешті навіть фізіологічні стани (вік, вагітність тощо). Останні входять у широке розуміння алобіозу (Гейбнер), який охоплює всі фізіологічні і патологічні відступи реактивних проявів від середньої норми. Завдання майбутніх досліджень, завдання справді грандіозне, буде з'ясувати механізм і значення всіх цих різноманітних алобіотичних і патергічних впливів.

Тепер слід обмежитися вивченням лише тої ділянки неспецифічної алергії, яка сходить до імунобіологічних реакцій у власному розумінні слова, тобто обумовлена сенсибілізацією речовинами антигенного характеру, зокрема зв'язаними з інфекцією. Зведення експериментальних даних і відповідних даних людської патології про неспецифічну алергію в цьому розумінні можна найти в статтях Меера, а також Моро і Келлера. Треба одверто признатися, що і в цій більш обмеженій сфері неспецифічної алергії ми стоїмо ще тільки на порозі зовсім нової ділянки дослідження.

Найкращим методологічним шляхом тут, як і в усій проблемі алергії, є експериментальний метод, що дає нам тверду фактичну основу для виведення певних закономірностей. Експериментальна імунобіологія демонструє ряд неспецифічних алергічних проявів, зв'язаних з імунобіологічними реакціями у власному розумінні слова. Алергізуючий вплив гетерогенних антигенів відомий ще з часу робіт Ерліха і Моргенрота (1901) щодо утворення, наприклад, гемолізінів, які розчинюють не тільки еритроцити, що ними провадилась імунізація, але й гетерогенні еритроцити. Аналогічні явища неспецифічної алергії відомі щодо феномену Артюса, спричинюваного при певних дозах і гетерогенними антигенами. Але найцікавіші для людської патології досліди з модифікацією інфекцій шляхом сенсибілізації неспецифічними антигенами. Так, попередня сенсибілізація сироваткою створює умови для алергічних реакцій щодо стрептококової інфекції (Бйоміг). Особливо ж велике поле дослідження відкриває нам вивчення сенсибілізуючого діяння продуктів життєдіяльності бактерій. Тут ми близько підходимо до питання про два дуже яскраві і цікаві феномени неспецифічної алергії — про феномен Санареллі і феномен Шварцмана, які лежать, видимо, в основі ряду інфекційних проявів людської патології. Не найшовши у вищезгаданих оглядах розгляду цих феноменів, ми дозволимо собі на них спинитися. Феномен Санареллі, будучи проявом загальної неспецифічної гіперергії, являє собою аналогію анафілаксії; феномен Шварцмана, як місцеве гіперергічне запалення неспецифічного характеру, аналогічний феноменові Артюса. Феномен Санареллі полягає в різкій шокоподібній загальній реакції, що виникає при інтравенозному введенні фільтратів кишкової палички у кроликів, які одержали за 24 години до цього інтравенозну інъекцію культури холерних вібріонів. Санареллі вважає, що цей феномен лежить в основі синдрому алгідного періоду холери в людини. Феномен Шварцмана полягає ось у чому: якщо кроликові ввести у шкіру фільтрат бактерійної культури, то на місці введення виникає незначне запалення; вводячи даній тварині через 12—24 години після першої інъекції інтравенозно той же або інший фільтрат бактерій, ми одержимо різке загострення запального процесу в шкірі, яке набирає геморагічно-некротичного характеру. Макроскопічні находки при феномені Санареллі шкодять переважно до численних крововиливів і дегенерації внутрішніх органів. Мікроскопічно Апіц бачив тромбози дрібних судин печінки, нирок, некрози печінки, міокарда і особливо характерні тяжкі ураження нирок типу геморагічно-альтеративного нефрозонефриту, які він вважає за механізмом походження аналогічними відповідним проявам в людській патології. Феномен Шварцмана дає картину тяжкого некротично-геморагічного запалення, яке подібне до запалення при феномені Шварцмана.

Отже характерні риси феномену Санареллі і феномену Шварцмана полягають: 1) у швидкості сенсибілізації (24 год.) відмінно від специфічної алергії, яка розвивається через 10—15 годин; 2) в неспецифічності сенсибілізатора і розв'язуючого фактора і 3) в особливо вираженому геморагічному характері змін. Остання риса дала привід Грація і Лінцу об'єднати

ці феномени під іменем „геморагічної гетероалергії", хоча сам Апіц заперечує обов'язковість геморагічного компоненту для цих феноменів. Власні находки Апіца, які стосуються феномену Санареллі, говорять в усякому разі, як він це і підкреслює, про велику роль так званого „Endotelumstimmung ",тобто функціональної перестройки ендотелію під впливом бактерійних фільтратів. Так, він подає дуже демонстративні послідовні картини розвитку токсичних пристінкових тромбів у внутрішніх органах як результат альтерації судинного ендотелію. Ця альтерація стається вже після першої інъекції в кров фільтрату кишкової палички як вираз прямого токсичного його діяння. Із звичайною ж силою вона виявляється після другої розв'язуючої інъекції, яка веде за собою різкіші явища тромбозів і зв'язаних з ним некрозів, а також крововиливів, шо виникають тут уперше. Експериментальні находки бородавчастих пристінкових тромбів у результаті діяння бактерійних культур були вперше описані і точно ураховані з погляду участі судинного ендотелію в реактивних процесах при інфекціях ще в 1923 р. Зігмундом. Він же, а за ним ряд інших авторів указали на наявність цих, так званих інтимальних, гранульом при ряді інфекційних хвороб (сепсис, тифи).

Отже в феномені Санареллі, феномені Артюса і аналогічному феномені Шварцмана ми бачимо надзвичайно різкі судинні ураження, які проявляються в альтерації судинних стінок (насамперед ендотелію), в різкій гіперемії та екссудації, у крововиливах, тромбозах і некрозах. Цей факт такої великої участі ендотелію в алергічних реакціях дуже цікавий з погляду функціональних властивостей різних мезенхімальних клітин. І дійсно, тут активно реагує не тільки ретикулоендотелій, який відограє твердо установлену роль у виловлюванні і переробці чужорідних речовин, але й ентоделій неспецифічний, „банальний", який вистилає всі судини (пор. думку проф. О. І. Абрікосова про судинну стінку як про „Schockgewebe"). Видимо, у світлі цих спостережень наше уявлення про функціональну індиферентність банального судинного ендотелію як чисто опірного елементу, відмінного від метаболічного активного ретикулоендотелію, повинне бути переглянуте. У своїй тільки що закінченій експериментальній роботі з уведенням туберкульозного вірусу у відрізок сонної артерії, загнутий між двома лігатурами, я міг переконатися у вираженій фагоцитарній здатності ендотелію, який енергійно вбирає при цих умовах туберкульозні палички. Треба зокрема зайнятися цитоморфологічними ознаками сенсибілізованого ендотелію.

У світлі находок самого Апіца, які свідчать про наявність великих реактивних властивостей ендотелію до фіксації антигенів, здається надзвичайно непослідовним висновкове міркування автора, який бачить у своїх спостереженнях лише вираз чисто пасивної альтерації різних тканинних елементів (паранхіматозних і судинно-мезенхімних). Апіц характеризує ці явища не стільки як алергію, скільки як алопатію (звичайно не в розумінні, протилежному гомеопатії, а в розумінні „зміненого пасивного стану"). З погляду правильної методології взагалі дуже тяжко судити, де починається альтерація як пасивний стан і де починається „реактивне явище", яке походить від неї. В цьому розумінні весь ланцюг послідовних явищ альтерації, екссудації, проліферації при всякій мезенхімній реакції є вираз єдиного автоматичного розгортаного процесу, де кожна ланка обумовлює дальші і безпосередньо в неї переходить. Цей погляд гармонізує з вищевикладеним моністичним поглядом на імунобіологічні явища алергії та імунітету,—тут, як і там, феномени „негативного порядку" (альтерація, гіперергія) зв'язані безпосередніми переходами з своєю протилежністю — позитивними явищами стійкої реакції (проліферація, імунітет).

Якщо ми спитаємо тепер себе, чи має гіперергічне запалення якінебудь специфічні морфологічні ознаки, на підставі яких ми могли б відрізняти його в усякий момент від нормергічного, то відповідь на це запитання, принаймні при сьогоднішніх наших знаннях, повинна бути негативна. З усього вищевикладеного випливає, що гіперергічні реакції характеризуються особливою вираженістю і невідповідністю між реактивним ефектом і силою подразнення. Самий же ефект в точно такому вигляді з усіма атрибутами різкого запалення—з різкою гіперемією, стазами, крововиливами і некрозами, різко вираженими еміграгивними і проліферативними явищами—може спостерігатися і при нормергії. Для цього потрібна лише певна сила подразника; досить згадати запальні реакції при різких токсичних впливах,—наприклад, чумне запалення з його геморагічно-некротичним характером, обумовлене в значній мірі альтерацією і некрозом кровоносних судин, тобто якраз тими атрибутами, що так властиві гіперергічним запаленням. Тому ми цілком поділяємо думку Рессле, що наявність гіперергії не доводиться ще силою даної реакції, — завжди треба ураховувати і десенсибілізацію.

Зокрема фібриноідне набухання проміжної речовини можна бачити часто-густо при гострих запаленнях. В дослідах мого співробітника П. І. Крістенського з уведенням стафілококів під шкіру нормергічним щурам воно виступало дуже яскраво. Своєрідний комплекс альтеративно-проліферативних явищ, який так характерний для ревматичного процесу і спостерігається теж при відповідних експериментах, ми висвітлимо з цього критичного погляду пізніше.

Переходячи від вищевикладених експериментальних даних в ученні про алергію до відповідних даних людської патології, я повинен заздалегідь застерегти, що не моє завдання розглянути всілякі нозологічні форми як алергічні прояви.

Разом з проф. О. І Абрікосовим можна говорити про дві групи алергічних проявів у людській патології. До першої належать власне алергічні хвороби, тобто хвороби, суть яких обумовлена алергією; до другої — хвороби, які мають лише більш-менш яскраві алергічні нашарування або модифікації. Через неясність багатьох сторін патогенезу алергічних хвороб поділ цей, звичайно, не може претендувати на абсолютність і стійкість, а є скоріше робочою схемою. До першої групи проф. О. І. Абрікосов зачислює, опріч бронхіальної астми і ряду шкірних хвороб (екзема), які не належать до компетенції морфолога, такі характерні патологічним субстратом нозологічні форми: гострий ревматизм, крупозну пневмонію, злоякісний нефросклероз Фара, вузлуватий періартеріїт і облітеруючий тромбангіїт, який лежить в основі спонтанної гангрени. До другої групи належать туберкульоз, захворювання судинної системи під час гострих інфекцій (грип, шкарлатина, висипний тиф, сепсис тощо). Список цей, звичайно, можна в майбутньому дуже поповнити відповідно до успіхів патології. Тепер же краще обмежитися меншим числом алергічних хвороб і піддати їх поглибленішому аналізові, ніж безкінечно поширювати дане поняття і тим позбавляти його конкретного змісту.

Що ж є критерієм при визначенні алергічної природи тої або іншої хвороби? Зокрема, чи має патоморфологія такі цілком характерні ознаки, які дозволили б з певністю розпізнати алергічні хвороби? Розгляньмо спершу в загальних рисах ті основні анатомічні прояви перечислених хвороб, природу яких вважають алергічною. Почнімо з тої нозологічної форми, яка вважається класичною алергічною хворобою,—з гострого ревматизму. Тут спостерігаються фокусні зміни в системі фіброзних тканин, серця, судин, фасцій, шкіри та інших органів, суть яких сходить до первинної альтера-

ції парапластичної субстанції у вигляді своєрідного набухання і грудчастого розпаду колагенних волокон (Талалаєв, Клінге) з дальшим розвитком фокальної клітинної реакції. Остання, якщо не рахувати початкової необов'язкової фази скупчення лейкоцитів, характеризується в основному фокальною проліферацією сполучнотканинних елементів типу гістіоцитів, які формують специфічні ревматичні вузлики Ашофа. В умовах експериментальної алергії, спричиненої у кроликів багатократними іньекціями кінської сироватки, Клінге (1927, 1929) міг спостерігати, як на місці розв'язуючої іньекції (суглоби та інші органи) розвивалися схожі на ревматичні гранульоми фокальні реакції. Дуже повчальна дискусія, що виникла з приводу цих дослідів на з'їзді німецьких патологів у Відні 1929 р. В цій дискусії Фар і Ашоф поставилися дуже критично до можливості співставити нехарактерні, на їх думку, морфологічні зміни в експериментах доповідача з ревматичними ушкодженнями в людини. Сам доповідач в кінцевому слові підкреслив, що його завдання було тільки продемонструвати схожість тих і інших змін без претензії на з'ясування етіології ревматизму. Ця схожість, як говорить Клінге, дозволяє думати про алергічну природу ревматичної хвороби. Як видно з викладеного, абсолютних морфологічних критеріїв алергічної природи ревматизму поки ще немає, що цілком узгоджується з основним твердженням, яке випливає з загальної частини нашої статті про відсутність специфічності морфологічних ознак гіперергічного запалення взагалі.

Імовірність алергічної природи ревматизму випливає не стільки з самої морфології процесу, скільки із співставлення всіх даних: клінічних (рецидивний перебіг), бактеріологічних (відсутність певної етіології) та експериментально-морфологічних. Разом з тим не можна без заперечення відкинути протилежний, правда мало ким поділяний, погляд Ашофа на ревматизм як на результат своєрідної інфекції невідомим вірусом.

Другий класичний приклад алергічної хвороби — крупозна пневмонія. Лаухе висловив у 1928 р. гіпотезу, що крупозна пневмонія є проявом гіперергічного запалення в сенсибілізованому до пневмококів організмі. За це говорили такі факти: 1) бурхливий і швидкий темп запальної реакції (рідка гіперемія, фібринозний лейкоцитарний екссудат, критичний кінець); 2) рідкість крупозної пневмонії в ранньому дитячому віці, зв'язана з сенсибілізацією (виняток при пасивній передачі чутливості до пневмококів від вагітної хворої на пневмонію матері) і 3) дані експерименту (зведення в Ліндау). В сенсибілізованих до пневмококів тварин при введенні їх у легені спостерігаються явища бурхливої поширеної пневмонії, схожої на крупозну, при чому особливо цікаве те, що пневмонія розвивається тільки в тих тварин, у яких виявляється алергічна реакція шкіри на пневмококові аутолізати. В дослідах Бермана, Беневоленського та Угрюмова аналогічна картина гіперергічної пневмонії виникала в умовах феномену Шварцмана. Проте і в питанні гіперергічної природи крупозної пневмонії немає ще повної згоди. Так, Рессле не бачить потреби в подібному трактуванні, але він не подає і конкретних заперечень. Отже і тут недосить самих морфологічних фактів, щоб визначити алергію. Лише зіставлення всіх вищенаведених доказів робить її імовірною.

Я не буду докладно спинятися на ряді захворювань, зв'язаних з ураженнями кровоносних судин і трактованих в дусі алергії,— на злоякісному нефросклерозі Фара, спонтанній гангрені, вузлуватому періартеріїті.

Морфологічний субстрат цих уражень в основному полягає, як ми могли переконатися і на власному матеріалі, у фібриноїдному некрозі дрібних артерій з дальшими явищами тромбозу, клітинної проліферації і, нарешті, склерозу судинної стінки. Відсутність певної мікробної етіології, бурхливий характер запальної реакції, а також дані експерим-

тальної патології, яка відтворює більш-менш досконало подібні ураження в умовах сенсибілізації — специфічної (Масугі і Сате, Мігунов) або неспецифічної (Апіц — досліди типу Санареллі),—все це разом говорить за алергічну суть даних нозологічних форм, не виключаючи можливості трактування в дусі, наприклад, специфічної інфекції ще невідомими збудниками (фільтрабельний вірус).

Переходячи до другої групи захворювань, а саме до тих, які характеризуються алергічними захворюваннями, слід зауважити, що вже апріорно ця група повинна охоплювати всі інфекційні хвороби, бо всяка інфекція супроводиться тими або іншими імунобіологічними перестройками (Umstimmung) усього організму або окремих його частин. Відомі теорії патогенезу інфекцій (Воган, Фрібергер), які конкретизують це твердження щодо загальних інфекційних захворювань: так, стадія інкубації відповідає періодові сенсибілізації, стадія розквіту хвороби — періодові гіперергії, стадія затихання—переходові в стан стійкого імунітету (позитивна анергія).

Нас в першу чергу цікавлять певні морфологічні факти, які свідчать про алергічні модифікації в розвитку інфекцій.

Дуже цікавим і важливим об'єктом в цьому розумінні є туберкульоз з його різноманітністю і мінливістю клінічних, імунобіологічних та морфологічних проявів. Ранке, грунтуючися на роботах Коха, Ремера, Петрушкі, створив імунобіологічну теорію перебігу туберкульозу — так зване учення про три стадії. Важливою заслугою Ранке є висвітлення ролі первинного комплексу з імунобіологічного погляду. Справді, індивідуальна неповторюваність первинного туберкульозного комплексу з його анатомічною специфічністю (розташування в легеневій тканині, різка обмеженість, петрифікація) примушує визнати алергізуючу роль цього первинного туберкульозного діяння. Дальший перебіг туберкульозу в усій його клініко-анатомічній різноманітності можна розташувати з імунобіологічного погляду в два феноменологічні ряди. З одного боку, ми бачимо приклади гіперергії („друга стадія" Ранке), яка виражається у швидкому виникненні різких екссудативних явищ, надзвичайно лабільних у своєму розвитку (то повне розсмоктання або організація, то казеозний розпад) і яка йде з більшою або меншою генералізацією процесу лімфогематогенним шляхом. З другого боку, є ряд проявів стійкішої реакції з превалюванням продуктивної фази та ізолюванням процесу в тому або іншому органі („третя стадія" Ранке).

При цьому слід особливо підкреслити, що вказані два ряди („стадії Ранке") зовсім не слідують закономірно одна за одною і що вираженість і характер явищ, які відповідають цим рядам, варіюють у широких межах. Ця варіабільність туберкульозного процесу в його цілому і була причиною різкої критики учення Ранке. Між тим ідея Ранке про зміну імунобіологічних фаз у перебізі туберкульозу, безперечно, повинна бути прийнята, правда, не в її первинному схематичному вигляді, а в певній модифікації. Особливо важливим корективом, на мій погляд, є використання місцевого тканинного імунітету для пояснення всієї різноманітності туберкульозного процесу (Гюбшман). Так, у тому самому організмі одночасно можуть бути в одній ділянці гіперергія (наприклад, в ділянці прогресивного первинного фокуса в лімфатичній залозі), а в другій — уже позитивна анергія (відповідний первинний інкапсульований фокус у легені) і т. п. Другим, не менш важливим, корективом є облік впливу неспецифічних проявів. Відомо, яку велику імунобіологічну роль, в широкому розумінні цього слова, ми приписуємо загальній резистенції, що залежить від конституції (природжена лабільність мезенхіми і її реакції — екссудативний діатез або набуте ослаблення загальної опірності), від соціально-побутових умов, фізіологічних станів (вагітність і лактація), від інтер-

курентних захворювань. Зокрема останній фактор можна використати, щоб пояснити загострення туберкульозу за принципом неспецифічної алергії — сенсибілізації неспецифічними антигенами. Так, в експериментах Білінга було виявлено сенсибілізуюче діяння стрептококів на перебіг туберкульозної інфекції. Нарешті, ніколи не можна нехтувати масовістю і вірулентністю інфекції.

Якщо ми від цих основних нозологічних установок звернемося до питання про розвиток туберкульозної реакції у тканинах і зокрема до морфології як до критерію алергії при туберкульозі, то, не вдаючись в аналіз усього величезного, належного сюди, матеріалу, ми можемо обмежитися такими загальними висновками:

1. Тканинна реакція при туберкульозі, як і при всякому запаленні взагалі, у своєму елементарному виразі сходить до закономірної зміни двох фаз — екссудативної і проліферативної (горбкової).

2. Ступінь вираженості тої або іншої фази і наявність тих або інших варіантів розвитку (розсмоктування, казеїфікація, розпад, організація) характеризують даний фокальний і взагалі туберкульозний процес.

3. Ця „якісна характеристика процесу" визначається багатьма умовами загального і місцевого характеру (констеляція Тенделоо); переважання загальних умов створює більшу або меншу однотипність реакції; переважання мінливих місцевих умов визначає, навпаки, мозаїчність, різноманітність її.

4. При повсякмісній однотипній реакції гіперергічного характеру з переважанням оксидативних явищ (інфільтрати клініцистів) можна думати про специфічну сенсибілізацію, лише виключивши всі вищевикладені неспецифічні сенсибілізуючі фактори. Те саме слід сказати і про стійкі продуктивні форми реакції гіп- або анергічного типу. До своєрідних форм цього останнього роду належать картини хронічної міліаризації, дуже можливо, зв'язаної з певною імунобіологічною установкою організму.

5. Трудність розшифрування всіх указаних моментів в умовах людської патології примушує шукати хоча б часткового їх розв'язання в експерименті. Останній показує певні закономірності перебігу туберкульозної реакції і її алергічних варіантів. Специфічна алергізація веде в певних умовах, наприклад, у феномені Коха з шкірним зараженням, до розвитку бурхливої екссудативної реакції при повторному зараженні (гіперергія). В інших же умовах, як в дослідах Левандовського з уведенням у кров туберкульозного вірусу, ми бачимо, навпаки, розвиток горбковичної реакції (гіперергія) відмінно від нормергічної екссудативної реакції.

6. Отже в кожному даному випадку як в умовах людської патології, так і в умовах експерименту перебіг і морфологія туберкульозної реакції можуть бути оцінені в розриві специфічної або неспецифічної алергії тільки обліком усього комплексу умов і порівнянням. Абсолютних морфологічних критеріїв туберкульозної алергії немає (Пагель).

Розв'язання питання про співвідношення алергії та імунітету при туберкульозі (розуміємо під алергією підвищену чутливість, а під імунітетом — резистентність до інфекції) являє великі труднощі, які випливають з вищевикладеної комплексності умов розвитку туберкульозного вірусу в організмі. З погляду патоморфології обидва явища тісно сплітаються і являють собою, видимо, різні фази того самого імунізаторного процесу, який корениться в клітинних реакціях мезенхімної тканини. Наскільки обґрунтована думка ряду імунологів про подвійність явищ алергії та імунітету, як обумовлених різними компонентами туберкульозного вірусу, повинні показати дальші дослідження.

Ми спинилися довше на проблемі туберкульозу, щоб показати всю трудність аналізу алергічних нашарувань та модифікацій у перебігі цієї

інфекції. Так само складне питання і з рядом інших інфекційних захворювань, у яких тепер вбачають алергічні нашарування. Так званий другий період шкарлатини з його картиною гострого рецидиву, який супроводиться характерними для гіперергічної реакції альтеративно-запальними ураженнями кровоносних судин типу артеріолонекрозу, особливо в нирках, можливо, є саме таким алергічним нашаруванням, обумовленим сенсибілізацією організму до шкарлатинного вірусу в першому періоді хвороби.

Проте не можна виключити і роль збудника, а саме підсилення його вірулентності. Аналогічні уявлення про сенсибілізацію організму, з одного боку, і модифікацію вірусу — з другого, можна поширити на ряд інфекцій (грип, висипний тиф, гломерулонефрит і різні септичні захворювання), які характеризуються гіперергічним типом запальної реакції.

В усіх подібних випадках імовірність алергії установлюється обліком сукупності даних як клінічних, імунобіологічних, так і патоморфологічних, підкріплених експериментом. В дуже переконливих дослідах Масугі і Сего показали розвиток дифузного гострого гломерулонефриту у специфічно сенсибілізованих до стороннього тіла кроликів. Апіц спостерігав подібні ж ураження в дослідах з феноменом Санареллі. Отже експериментальне відтворення алергічних уражень, аналогічних в тій або іншій мірі певним нозологічним формам людської патології, дуже допомагає установити алергічну природу цих останніх. Ми бачили це і на прикладі крупозної пневмонії, і в дослідах з туберкульозом.

Дальше поглиблене вивчення проблеми алергії повинне виробити точніші морфологічні критерії алергічних реакцій, а також підвести морфологічну базу під саму сенсибілізацію. Можливо, що в цьому останньому напрямі цитоморфологічні методи функціональної діагностики мезенхіми (вітальне пофарбування?) відограють вирішну роль. Особливо заманлива щодо експериментального вивчення алергії на людині, як мені здається, методика Кауфмана з кантаридиновим пластирем. Одержуваний при цьому із пухиря екссудат дозволяє по зміні клітинного складу судити про зміну імунобіологічного стану всього організму. Так, Кауфман міг спостерігати при крупозній пневмонії з настанням кризи перехід полінуклеарного екссудату в лімфоідно-моноцитарний. Аналогічні спостереження він зробив і при інших захворюваннях (ревматизм, туберкульоз). Отже методика Кауфмана характеризується динамічністю. Вона дозволяє порівнювати реактивні прояви в різні строки захворювання і, можливо, відограє велику роль у вивченні алергії в людини, особливо, якщо її спрямувати на вивчення фунціональних властивостей клітин екссудату (досліди з фагоцитозом зажиттьовим пофарбуванням тощо).

Слід ще раз підкреслити, що точної морфологічної діагностики алергічних захворювань, яка б дозволила на підставі статичної картини судити про наявність алергії, ми на даному етапі наших знань ще не маємо. Вказівка Рессле на потребу „повного симптомокомплексу гіперергічного запалення" для угрунтування алергічної природи захворювання морфологічним шляхом, нам здається, не видержує критики через відсутність такого симптомокомплексу взагалі. В дальшій роботі Рессле сам заперечує цю свою вимогу, говорячи таке: „Через те, що при алергічних реакціях справа йде про хворобливі прояви, які відзначаються лише темпом і ступенем розвитку, але не мають особливої специфічності, то зрозуміло, визначення їх справжньої природи зазнає великих труднощів. Особливо це стосується морфологічного розпізнання алергічних захворювань. Критична оцінка і використання клінічного досліду тому особливо потрібні".

Теоретичне і практичне розв'язання проблеми алергії дуже важливе. Розчленування біологічної суті реактивних процесів в їх різноманітному перебізі з наступною перспективою їх регуляції з профілактичною і терапевтичною метою є одна з основних проблем медицини і біології.

Висновки

1. Патологічні зміни реактивних проявів в організмі взагалі об'єднуються тепер назвою „патергія" (Рессле). Патергія охоплює явища: 1) специфічної алергії і 2) неспецифічної алергії, або перестройки (Umstimmung).

2. Щодо сили реакції відрізняють ряд підвищених реактивних проявів — гіперергію — і ряд знижених проявів — гіпергію та анергію — з усіма переходами між ними і нормергією.

3. Стан сенсибілізації (гіперергія) і стан стійкої реактивності (позитивна гіпергія і анергія, імунітет) ми розглядаємо як фази єдиного біологічного процесу імунізації, який перебігає в мезенхімній тканині. Цим наш погляд різниться від доктрини, яка роз'єднує поняття „алергія" і „імунітет".

4. Цей моністичний погляд на алергічні реакції грунтується на аналізі їх патоморфологічного субстрату. Останній дає, залежно від конкретних умов (кількісні й якісні сенсибілізатори), різні картини: від класичного гіперергічного запалення, яке полягає у швидкій зміні різкої альтеративно-екссудативної фази фазою проліферації моноцитарно-гістіоцитарного типу, до простої активації мезенхіми (фагоцитоз і проліферація).

5. Питання про „доцільність" гіперергічного запалення для організму розв'язується, як і для кожного запалення, в залежності від конкретних умов як позитивно (Absperrung), так і негативно (альтерація тканин, поширення інфекцій).

6. Специфічного морфологічного субстрату гіперергічного запалення ми не знаємо. Такі ж різкі прояви запального процесу можуть бути спричинені сильним подразником в умовах нормергії. Алергічна природа реакції визначається обліком сенсибілізації.

7. В умовах людської патології ми бачимо надзвичайну різноманітність реактивних проявів, які варіюють у силі і якості. Дуже трудно на даному етапі розвитку патоморфології визначити у цій різноманітності участь специфічних алергічних факторів, з одного боку, і неспецифічних, — з другого.

8. Ця трудність обумовлюється відносністю чисто морфологічних критеріїв алергії і наявністю великого числа неспецифічних патергічних моментів, які змінюють перебіг хворобливого процесу.

9. При так званих алергічних хворобах — при гострому ревматизмі, деяких хворобах судин, нефритах і нефросклерозі Фара, крупозній пневмонії та інших — провідним патогенетичним фактором, мабуть, є специфічна сенсибілізація.

10. З другого боку, ряд хвороб має особливості у своєму перебігу, зв'язані з алергічними нашаруваннями. Найяскравішим прикладом є туберкульоз з його хитаннями екссудативної і проліферативної фаз.

11. Вивчення алергічних реакцій в широкому розумінні слова тільки починається. Воно повинне провадитися комплексно з обліком даних клініки, експерименту, патоморфології та імунобіології.

Проблема аллергии с морфологической точки зрения

Проф. Г. Э. Земан (Харьков)

Патологические изменения реактивных проявлений организма вообще объединяются в настоящее время под именем патергии (Rössle). Патергия обнимает явления: 1) специфической аллергии и 2) неспецифической аллергии, или перестройки (Umstimmung.)

В отношении силы реакции различают ряд повышенных реактивных проявлений — гиперергию и ряд пониженных проявлений — гипергию и анергию — со всеми переходами между ними и нормергией.

Состояние сенсибилизации (гиперергия) и состояние устойчивой реактивности (положительная гип- и анергия, иммунитет) рассматриваются нами как фаза единого биологического процесса иммунизации, протекающего в мезенхимной ткани, в противоположность авторам, разъединяющим понятия алергии и иммунитета.

Этот монистический взгляд на аллергические реакции основывается на анализе их патоморфологического субстрата. Последний дает в зависимости от конкретных условий (количество и качество сенсибилизаторов) различные картины: от классического проявления гиперергического воспаления, состоящего в быстрой смене резкой альтеративно-экссудативной фазы фазой пролиферации моноцитарно-гистиоцитарного типа, до простой активации мезенхимы — до фагоцитоза и пролиферации.

Вопрос о „целесообразности" гиперергического воспаления для организма решается, как и в отношении воспаления вообще, в зависимости от конкретных условий данного опыта как в положительном смысле (Absperrung), так и в отрицательном (альтерация тканей, распространение инфекции).

Специфического морфологического субстрата гиперергического воспаления мы не знаем; такие же резкие проявления воспалительного процесса могут быть вызваны сильным раздражителем в условиях нормергии. Аллергическая природа реакции устанавливается на основании наличия сенсибилизации.

В условиях человеческой патологии мы видим необычное разнообразие реактивных проявлений, варьирующих по силе и качеству. Очень трудно на данном этапе развития патоморфологии определить участие в этом многообразии специфических аллергических факторов, с одной стороны, и неспецифических — с другой.

Эта трудность обусловливается относительностью чисто морфологических критериев аллергии и наличием множества неспецифических патергических моментов, изменяющих течение болезненного процесса.

При так называемых аллергических болезнях — остром ревматизме, некоторых болезнях сосудов, нефритах и нефросклерозе Фара, крупозной пневмонии и других — ведущим патогенетическим фактором, вероятно, является специфическая сенсибилизация.

Изучение аллергических реакций в широком смысле слова только начинается. Оно должно проводиться комплексно — с учетом данных клиники, эксперимента, патоморфологии и иммунобиологии.

The Allergy Problem from the Mophological Point of View

by Prof. G. Zeman (Kharkov)

The pathological changes which are due to the reaction phenomena of the organism in general are united at the present time under the name of pathergy (Rössle). Pathergy includes the following phenomena: 1. specific allergy and 2. non-specific allergy or rearrangement (Umstimmung).

With respect to the force of the reaction there may be distinguished a number of increased reaction phenomena — hyperergy and a number of decreased phenomena — hypergy and anergy with all the transitional stages between them and normergy.

The state of sensitization (hyperergy) and the state of stable reactivity (a positive hypo- and anergy immunity) are treated by the author as phases of a single biological process of immunization which is taking place in the mesenchymal tissue, in contrast to some authors who distinguish the conceptions of allergy and immunity.

This monistic view of the allergic reactions is based upon the analysis of their pathomorphological substratum. The latter gives various pictures depending upon definite conditions (the quantity and quality of the stabilizers): from the classical phenomenon of hyperergic inflammation, which consists in the rapid change of the acute alterational-exudative phase into the phase of proliferation of the monocyte-histiocytic type, to the simple activation of the mesenchyma — to the phagocytosis and proliferation.

The problem of the „expediency" of the hyperergic inflammation for the organism, like that of the „expediency" of inflammations in general, is solved both positively („Absperrung") and negatively (alteration of the tissues, spreading of the infection), depending upon the concrete condition of the given experiment.

The specific morphological substratum of the hyperergic inflammation is unknown to us; a similar acute manifestation of the inflammatory process may be caused by a strong irritation under the conditions of normergy. The allergic nature of the reaction is determined on the basis of the presence of sensitization.

In human pathology, we see an unusual variety of reaction phenomena, which vary as to strength and quantity. It is very difficult at the present stage of the development of pathomorphology to determine the effect of specific allergic factors on the one hand, and of the non-specific factors on the other hand in this diversity of reactivity manifestations.

This difficulty is conditioned by the relativity of the purely morphological criteria of allergy and by the presence of a great number of non-specific pathergic factors, which alter the course of the morbid process.

The leading pathogenetic factor in the so-called allergic diseases (acute rheumatism, some diseases of the blood-vessels, nephritis and nephrosclerosis of Fahr, croupous pneumonia, and others) is probably specific sensitization.

The study of allergic reaction in the broad sense of the word is only at its beginning. It must be carried on taking into account the clinical, experimental, pathomorphological and immunobiological data.

Запалення і алергія

Проф. В. Г. Гаршин (Ленінград)

Наша конференція почалася з великого числа запитань, які поставили в свою чергу під запитання ряд тверджень, що стосуються алергії.

Дозвольте мені тут спинитися на питанні, у великій мірі спірному. Більшість доповідачів висловили тут погляди дещо інші, ніж ті, які я буду викладати. На конференції весь час приховано стоїть питання про запалення. Воно є в кожній доповіді. Запалення розглядається всіма доповідачами однаково — як реакція на екзогенний фактор. Чи можна так підходити до запалення? Чи дійсно запалення являє собою реакцію на зовнішній агент?

Дозвольте мені звернутися до деяких простих, можливо дуже примітивних, побудувань. Запальний процес укладається в один певний і дуже типовий ланцюг явищ. Починається цей ланцюг діянням якогонебудь зовнішнього фактора, що спричиняє пошкодження тканини. Услід за пошкодженням іде запальний процес, який поступово переходить в репараційний. Кінчається цей ланцюг явищ відновленням цілості організму. Явища, які йдуть за пошкодженням, звичайно можуть кінчитися інакше — зруйнуванням і смертю. Важлива, проте, саме вказана послідовність ланок цього ланцюга: вплив зовнішнього фактора — пошкодження — запалення — репарація. Якщо розглядати запалення в цьому зв'язку явищ, то воно буде одним з найважливіших пристосувань, які зробили можливим існування вищих тварин.

Якщо все це вірне, то слід поставити питання, — які ж явища треба вважати запальними, які зміни слід включити у число запальних явищ; зокрема, чи можна некроз зачислити до явищ, що входять як компонент у запальний процес. Якщо визначати запалення за ознаками його (Merkmaldefinition), то в комплекс явищ, які характеризують запалення, входять і альтеративні зміни. Друга картина буде, якщо підійдемо до запалення з функціональним визначенням цього поняття і розглядатимемо запалення „як суму всіх місцевих реакцій тканинного апарату на місцеві пошкодження клітини, реакцій, які ведуть до очищення тканини від усіх продуктів пошкодження" (Fischer-Wasels; пор. також з Marchand-ом). З цього погляду некротичні зміни можна включити в комплекс явищ запальних. Некроз насамперед не реакція, і вже тому не правий проф. В. Т. Талалаєв, який розглядає при алергічних реакціях некроз як прояв найвищої реактивної здатності організму. Реактивна здатність є насамперед здатність діяння, „акція". Навряд чи некроз — смерть — являє собою діяння — акцію. Некроз є тим, від чого запальний процес звільняє організм. Тому природно, що в запальному фокусі завжди були і альтеративні зміни; отже в поняття запалення *за його ознаками* ввійде й альтерація. Якщо альтеративних змін немає, то немає і запального процесу, бо в такому разі ні від чого очищати тканину.

Якщо ми підійдемо до запалення з біологічно-функціонального погляду, то ми повинні будемо виключити некроз і взагалі альтеративні зміни з комплексу явищ, які характеризують запальний процес. Отже

запалення є реакцією саме на пошкодження (і на некроз тим самим), а не на екзогенний фактор.

Між тим при гіперергічному запаленні основною ознакою є саме некроз, навіть, мовити б, „гіпернекроз". Адже і геморагічність гіперергічного запалення слід розглядати як результат пошкодження стінок судин. Виходить, гіперергічні процеси характеризуються не підвищеною реакцією, а підвищеною здатністю тканин до некрозу, тобто зниженою опірністю.

Тут деякі доповідачі блискуче доводили, що в хворобі людини певну роль відограє і сам макроорганізм, а не тільки мікроорганізми, які цю хворобу спричиняють. Я не певен, що це твердження слід дуже завзято доводити, бо навряд чи були (та й навряд чи є) схоласти, які дійсно ігнорували (ігнорують) значення макроорганізму. Ясна справа, що відповіді організму будуть різні—залежно від властивостей організму,—інакше кажучи, від того або іншого алергічного стану його. Якраз при гіперергії ми маємо найменшу реакцію. Візьмімо, наприклад, феномен Артюса: пошкодження, яке зажило б в нормальному організмі в два тижні, навряд чи заживає протягом двох-трьох місяців. Запальна реакція при злоякісному нефросклерозі Фара перебігає надзвичайно мляво. Тут дуже багато некрозу і дуже мало запалення. Що є найважливішим при вузлуватому періартеріїті? — Фібриноідні некрози і погана запальна реакція; пошкодження заживають повільно і довго. Чому все це гіперергія, якщо мати на увазі граматичне значення цього слова?

Можливо не слід ламати установлених термінів; в такому разі збережемо назву „гіперергія", розуміючи під нею алергію з відомими певними ознаками та особливостями. Але запалення, яке перебігає при такій алергії, назвати алергічним, проте, не можна,—тут немає підвищеної реакції, тут немає підвищеного ἔργον — діяння. Можна називати, роблячи поступку усталеним термінам, таке запалення тільки запаленням при гіперергії.

Я дозволю собі заговорити ще про одне питання, яке багато обмірковувалося на конференції. Я маю на увазі питання про морфологічні ознаки гіперергічних реакцій. Клініцисти хочуть називати гіперергічними змінами ті зміни, які мають певний морфологічний субстрат, а морфологи шукають критерію для морфологічних ознак гіперергії в клініці. Ряд дослідників особливо висуває як морфологічну ознаку гіперергії (правда, поряд з іншими) фібриноідний некроз.

Мені хотілося б провести тут одну історичну паралель. Свого часу Вірхов, грунтуючися на морфологічній ознаці — на казеозному некрозі, — об'єднав в одну хворобу — фтизу — ряд різних, як ми тепер знаємо, уражень легень. В цю хворобу ввійшли і туберкульоз, і рак, і сифіліс. Нагадаю, що найстрашніше для сухотного—це стати туберкульозним. Морфологічною ознакою геніальна людина задушила великий науковий рух, в результаті чого була відкинута далеко назад людська думка, спрямована на з'ясування патогенезу туберкульозу. Це невірне, але струнке вірховське учення було знищене на початку 80-х років минулого сторіччя відкриттям туберкульозної палички. Цю паралель мені хотілося б дуже висунути наперед саме для того, щоб нагадати про межі патологоанатомічного дослідження.

Видимо, на підставі самих морфологічних ознак не можна судити про алергічну суть даного хворобливого явища. На мій погляд, чудові докази справедливості цього твердження були подані саме тут на конференції: виявилося, що багато морфологічних змін, спостерігаваних при гіперергічних ураженнях, спостерігаються і в випадках рака, актиномікозу, в ангіомах тощо. Для мене це є доказом неспецифічності описуваних морфологічних явищ для алергії.

Воспаление и аллергия

Проф. В. Г. Гаршин (Ленинград)

Наша конференция началась с большого количества вопросов, которые поставили в свою очередь под вопрос целый ряд положений, касающихся проблемы аллергии.

Разрешите мне здесь остановиться на вопросе, в высокой степени спорном. Большинство докладчиков высказывали здесь взгляды несколько иного порядка, чем те, которые я буду излагать. На конференции все время скрыто стоит вопрос о воспалении, которое рассматривается с одной точки зрения, именно как реакция на экзогенный фактор. Можно ли так подходить к воспалению? Действительно ли воспаление представляет собою реакцию на внешний агент?

Позвольте мне обратиться к некоторым простым, может быть очень примитивным, построениям. Воспалительный процесс укладывается в одну определенную и весьма типическую цепь явлений. Начинается она действием какого-либо внешнего фактора, вызывающего повреждение ткани. Вслед за повреждением следует воспалительный процесс, постепенно переходящий в репараторный. Заканчивается эта цепь явлений восстановлением целостности организма. Цепь явлений, следующих за повреждением, может, конечно, заканчиваться и иначе — разрушением и смертью. Важна, однако, именно указанная последовательность звеньев этой цепи: воздействие внешнего фактора — повреждение — воспаление — репарация. Если рассматривать воспаление в этой связи явлений, то оно явится одним из важнейших приспособлений, сделавших возможным существование высших животных.

Если все это верно, то следует поставить вопрос — какие же явления следует считать воспалительными, какие изменения следует включать в число воспалительных явлений? И в частности, можно ли некроз относить к числу явлений, входящих как компонент в воспалительный процес?

Если определять воспаление по признакам его (Merkmaldefinition), то в комплекс явлений, характеризующих воспаление, входят и альтеративные изменения. Другая картина получается, если подойдем к воспалению с функциональным определением этого понятия и будем рассматривать воспаление „как сумму всех местных реакций сосудисто-соединительнотканного аппарата на местное повреждение ткани, реакций, ведущих к очищению ткани от всех продуктов повреждения“ (Fischer-Wasels; ср. также с Marchand'ом). С этой точки зрения некротические изменения нельзя включать в комплекс явлений воспалительных. Некроз прежде всего не реакция, и уже поэтому не прав проф. В. Т. Талалаев, рассматривающий (в аллергических реакциях) некроз как проявление наивысшей реактивной способности организма. Реактивная способность есть прежде всего способность действия, „акция“. Вряд ли некроз — смерть — представляет собою действие — акцию.

Некроз есть то, от чего воспалительный процесс освобождает организм. Поэтому естественно, что в воспалительном очаге всегда будут и альтеративные изменения, и таким образом в понятие воспаления *по его признакам* войдет и альтерация. Если альтеративных изменений нет, то нет и воспалительного процесса, так как в этом случае не от чего очищать ткань.

Если мы подойдем к воспалению с биологически-функциональной точки зрения, то мы должны будем исключить некроз и вообще альтеративные изменения из комплекса явлений, характеризующих воспалительный про-

цесс. Воспаление есть, таким образом, реакция именно на повреждение (и на некроз тем самым), а не на экзогенный фактор.

Между тем при гиперергическом воспалении основным признаком является именно некроз, даже, так сказать, „гипернекроз". Ведь и геморрагичность гиперергического воспаления следует рассматривать как результат повреждения стенок сосудов. Получается таким образом, что гиперергические процессы характеризуются не повышенной реакцией, а повышенной способностью тканей к некрозу, т. е. пониженной сопротивляемостью.

Здесь некоторые докладчики блестяще доказывали, что в болезни человека какую-то роль играет и сам человек, а не только одни микроорганизмы, эту болезнь вызывающие. Я не уверен, что это положение следует особенно горячо доказывать, так как вряд ли имеются (да и вряд ли имелись) схоласты, действительно игнорирующие (игнорировавшие) значение макроорганизма. Ясное дело, что ответы организма будут разные в зависимости от свойств организма,—иначе говоря, от того или другого аллергического состояния его. И как раз при гиперергии мы имеем наиболее слабую реакцию. Возьмем, например, феномен Артюса: повреждение, которое зажило бы в нормальном организме в две недели, едва заживает в течение двух-трех месяцев. Воспалительная реакция при злокачественном нефросклерозе Фара протекает исключительно вяло. Здесь очень много некроза и очень мало воспаления. Что является наиболее важным при узловатом периартериите? — Фибриноидные некрозы и скверная воспалительная реакция; повреждения заживают медленно и долго. Почему все это гиперергия, если иметь в виду грамматическое значение этого слова?

Быть может, не следует ломать установившиеся термины; в таком случае сохраним название гиперергии, понимая под этим аллергию с известными определенными признаками и особенностями, но воспаление, протекающее при таком виде аллергии, назвать гиперергическим все же нельзя; здесь нет повышенной реакции, здесь нет повышенного ἔργον — действия. Можно называть, делая уступку сложившимся терминам, такое воспаление лишь воспалением при гиперергии.

Я позволю себе затронуть еще один вопрос, много обсуждавшийся на конференции. Я имею в виду вопрос о морфологических признаках гиперергических реакций. Клиницисты хотят называть гиперергическими изменениями изменения, имеющие определенный морфологический субстракт, а морфологи ищут критериев для установления морфологических признаков гиперергии в клинике. Рядом исследователей особенно выдвигается как морфологический признак гиперергии (наряду с другими, правда) фибриноидный некроз.

Мне хотелось бы привести здесь одну историческую параллель. В свое время Вирхов на основании морфологического признака — казеозного некроза — объединил в одну болезнь — фтизис — целый ряд различных (как мы теперь знаем) поражений легкого. В эту болезнь вошли и туберкулез, и рак, и сифилис. Напомню фразу, гласящую, что самое страшное для чахоточного — это стать туберкулезным. Морфологическим признаком гениальный человек задавил большое научное движение, в результате чего была отброшена далеко назад мысль человеческая в учении о патогенезе туберкулеза. Это неверное, но стройное вирховское учение было уничтожено в начале 80-х годов открытием туберкулезной палочки.

Эту параллель мне хотелось бы сильно выдвинуть вперед именно для того, чтобы напомнить о границах патологоанатомического исследования. Повидимому, на основании одних морфологических признаков нельзя судить об аллергической сущности данного болезненного явления. С моей

точки зрения, великолепные доказательства справедливости этого положения были представлены именно здесь на конференции: оказалось, что многие морфологические изменения, наблюдающиеся при гиперергических поражениях, имеют место и в случаях рака, актиномикоза, в ангиомах и т. д. Для меня это является доказательством неспецифичности описываемых морфологических явлений для аллергии.

Inflammation et allergie

Prof. V. Garchine (Léningrad)

Notre conférence a été inaugurée par un discours comprenant de nombreuses questions qui ont mis en doute une série de principes du problème de l'allergie.

Permettez-moi de m'arrêter sur une des questions les plus controverses; et permettez de la considérer à un point de vue différant de celui qu'ont soutenu la plupart des orateurs à notre conférence.

L'inflammation y est traitée comme une réaction à un agent exogène. Est-ce vraiment ainsi, est-ce que l'inflammation est en effet une réaction à l'agent exogène?

Je me permets de faire appel à quelques simples idées. Un agent exogène vient léser les tissus, le processus inflammatoire apparaît alors, il devient, à la longue, réparateur et aboutit à la restitution ad integrum; il peut, certes, amener la destruction, la mort de l'organisme, mais ce qui nous intéresse ici, c'est l'ordre dans lequel les phénomènes se suivent c'est-à-dire: action d'un agent externe — lésion des tissus — inflammation — réparation. Si nous classons l'inflammation dans le cadre de ces phénomènes elle nous apparaît sous la forme d'une des conditions absolues de la vie organique qui rendent possible l'existence des animaux supérieurs. Alors, il convient de se demander quels sont les traits distinctifs que nous considérons inflammatoires et en particulier peut-on classer aussi la nécrose parmi les caractères inflammatoires?

Si nous déterminons l'inflammation suivant ses symptômes (Merkmaldefinition) nous introduisons aussi les processus altératifs dans l'ensemble des traits qui la caractérisent. Mais nous arrivons à une toute autre conclusion en déterminant l'inflammation suivant les principes fonctionnels et en la considérant comme „une somme de toutes les réactions vasculo-conjonctives locales à une lésion des tissus locaux, réactions qui font disparaître tous les produits de la lésion" (Fischer-Wasels, voir aussi Marchand). A ce point de vue la nécrose ne figure plus parmi les symptômes inflammatoires, elle n'est pas une réaction, et c'est à tort que le prof. Talalayev la considère (dans les réactions allergiques) comme une manifestation de la plus grande capacité réactionnelle de l'organisme; cette dernière est en premier lieu une capacité d'agir, une „action". Je ne crois pas qu'on puisse se figurer la nécrose—la mort comme une *action*.

La nécrose constitue une matière que la réaction inflammatoire tend à chasser de l'organisme, et c'est tout naturel qu'on trouve toujours une altération des tissus dans un foyer inflammatoire. Or, *suivant ses symptômes* la notion de l'inflammation comprend inévitablement l'altération des tissus. Tant qu'il n'y a pas d'altération, il n'y a point d'inflammation, car il n'y a pas quoi éliminer.

Si nous envisageons l'inflammation au point de vue biologique-fonctionnel, nous devons exclure la nécrose et tout les processus altératifs de l'ensemble des caractères qui caractérisent le processus inflammatoire. Ainsi l'inflammation est une réaction à la lésion (y compris la nécrose) et non à un agent exogène.

Toutefois l'inflammation hyperergique se caractérise en premier lieu par la présence d'une nécrose, ou mieux dire „hypernécrose"; de plus, les hémorragies qui accompagnent une inflammation hyperergique ne sont-elles pas dues aussi aux lésions vasculaires? Donc, il en résulte que pour les processus hyperergiques une réaction élevée n'est point caractéristique, mais au contraire une prédisposition marquée des tissus à la nécrose, c'est-à-dire une résistance diminuée.

Certains orateurs ont brillamment démontré qu'au cours d'une maladie, outre l'agent en cause, l'organisme de l'homme atteint joue aussi un rôle évident. Je ne crois pas que cette affirmation demande à être trop chaleureusement soutenue, car il est peu probable qu'il existe (ou qu'il existait) de tels scolastiques qui nieraient la signification de l'organisme. Il va sans dire que l'organisme réagit selon ses capacités réactionnelles, selon son état allergique. Et justement dans l'hyperergie la capacité réactionnelle est des plus faibles. Tandis que chez un sujet normal une plaie se cicatrise durant 2—3 semaines, c'est à peine si elle se cicatrise au bout de 2—3 mois dans le phénomène d'Arthus, par exemple. Dans la néphroso-sclérose maligne de Fahr la réaction inflammatoire est excessivement faible, nous y voyons beaucoup de nécrose et peu d'inflammation. La nécrose fibrinoïde et une faible réaction inflammatoire accompagnent toujours une périartérite noueuse, — la restitution d'une lésion y est par conséquent très lente. Alors, où est l'hyperergie, ce mot étant pris à sa juste signification?

Il ne faut peut-être pas rompre avec la terminologie établie, ou bien, appelons du nom d'hyperergie une allergie à certains caractères déterminés: une inflammation au cours de cette allergie ne peut cependant être considérée comme hyperergique, car il n'y a pas ici de réaction élevée, et — cédant à la terminologie usuelle, on ne peut l'appeler autrement que l'inflammation dans l'hyperergie.

Et voici une autre question qui a été l'objet de vives discussions à notre conférence. J'ai en vue les symptômes morphologiques des réactions hyperergiques. Les cliniciens sont enclins à dénommer par les processus hyperergiques ceux qui ont un substratum morphologique déterminé, tandis que les morphologistes s'adressent à la clinique pour y puiser la possibilité d'établir les symptômes morphologiques. Certains auteurs estiment que la nécrose fibrinoïde est un symptôme (parmi d'autres il est vrai) typique pour l'allergie.

Je veux rappeler à votre souvenir un fait historique. Virchow, se basant sur un symptôme morphologique — nécrose caséeuse notamment, avait réuni sous le nom de phtisie une suite de diverses (comme nous le savons à présent) affections pulmonaires, entre autres la tuberculose, le cancer et la syphilis. Il avait énoncé l'idée que le plus dangereux pour un phtisique c'était de contracter la tuberculose. Grâce au symptôme morphologique avancé par cet homme de génie les recherches ultérieures sur la pathogénie de tuberculose ont été pour longtemps entravées. Cette théorie de Virchow bien ordonnée mais fausse s'écroula après la découverte du bacille de tuberculose.

J'appuie tout particulièrement sur ce parallèle historique pour pouvoir délimiter le domaine des recherches anatomopathologiques.

Les symptômes morphologiques seuls ne sont pas évidemment capables de démontrer la nature allergique d'un processus donné. Je pense que notre conférence a pleinement confirmé cette manière de voir: on a constaté que de nombreuses images histologiques notées dans les processus allergiques s'observent aussi dans le cancer, l'actinomycose, les angiomes etc. Quant à moi, j'y vois une preuve de ce qu'il n'y a point de symptômes morphologiques qui seraient typiques pour l'allergie.

Про патоморфологічну специфічність алергії

Проф. М. А. Коза (Перм)

Останні десятиріччя розвитку теоретичної і практичної медицини йдуть під знаком вивчення реактивної енергетики організму хворої і здорової людини.

Питання про змінені реакції організму (алергічні) захоплює тепер і клініцистів, і патологів. Не можна сказати, що все, опубіковане в нашій і закордонній літературі, являє собою цінність. Тут опріч збільшення фактичного матеріалу є багато різноманітних, часто неугрунтованих, гіпотез, узагальнень, схем, класифікацій і назв (патергія, паралергія, металергія тощо).

Слід підкреслити, що патологічна морфологія проявляє великий інтерес до анатомічної бази функціональних змін реактивності організму. На цьому шляху ми маємо безперечні досягнення. Проте, коли б мене стали переконувати, що найдено специфічні патогістологічні картини для найбеззаперечнішого гіперергічного запалення, то я сказав би, що тут помилка.

Викладені проф. А. З. Цейтліним у його доповіді (співатор — акад. М. Ф. Мельніков-Разведенков) дані про патогістологію алергічної реакції, про так званий лентогранульомотоз, я хотів би розглянути. Явища метахромазії, які названий доповідач спостерігав у стінках судин при лентозному гранульоматозі, являють собою звичайну ранню зміну в судинах при атеросклерозі. Фібриноід і фібриноідні некрози в стінках судин і по сусідству з ними теж нічого специфічного не являють. Я міг би порекомендувати доповідачеві пофарбувати на фібрин судини в фокусах вульгарного гнійного і навіть серозного запалення, не говорячи вже про фокуси фібринозних запалень. Грануляційна стадія і дальша фіброзна — це те, чим закінчується всяке запалення, при якому альтерація доходила до некрозу; це те, у що переходить всяка організація. Я сказав би, що багато ілюстрацій у цій доповіді зовсім схожі з ілюстраціями так званих гранульом чужорідних індиферентних тіл.

Отже немає нічого специфічного в окремих елементах патоморфологічних картин, як немає специфіки і в морфології процесу в цілому. Я міг би нагадати конференції ті патогістологічні зміни, які ми зустрічаємо при чумі і які класично описані ще Albrecht-ом і Gohn-ом. В цих змінах так званий фібриноідний некроз і геморагії посідають провідне місце. Зовсім очевидно, що при цьому захворюванні ні про яку попередню сенсибілізацію не може бути мови. Видимо, щодо палички чуми людський організм перебуває первинно в стані підвищеної чутливості.

Працюючи ряд років над так званими геморагічними алейкеміями — захворюваннями, які йдуть з явищами різкої негативної гіпергії, я прийшов до висновку, що морфологічні процеси, які розвиваються тут, нічим не різняться від процесів, відомих під назвою гіперергічних. В цьому я не вбачаю нічого дивного. Є підстави вважати, що вони якщо не тотожні, то споріднені.

Ось тут роль конституціонального фактора в широкому розумінні слова має вирішне значення. Обидва ці стани являють пригнічення або зниження нормальної реактивності від різних причин. В такому аспекті буде зрозуміла і чума.

Тільки всебічне одночасне клінічне, анатомічне та біохемічне вивчення, яке провадиться в філо- й онтогенетичному ряді, може встановити суть алергії і спростити класифікацію, схеми і номенклатуру.

О патоморфологической специфичности аллергии

Проф. М. А. Коза (Пермь)

Последние десятилетия развития теоретической и практической медицины идут под знаком изучения реактивной энергетики организма здорового и больного человека. Вопрос об измененных реакциях организма (аллергических) занимает в настоящее время и клиницистов, и патологов. Нельзя сказать, что все, появившееся в литературе нашей и иностранной, представляет ценность. Здесь помимо увеличения фактического материала есть множество разнообразных, часто необоснованных, гипотез, обобщений, схем, классификаций и названий (патергия, параллергия, металлергия и т. п.).

Следует подчеркнуть, что патологическая морфология проявляет большой интерес к созданию анатомической базы функциональных изменений реактивности организма. На этом пути мы имеем безусловные плодотворные результаты. Однако если бы меня стали убеждать, что найдены специфические патогистологические картины для наиболее бесспорного гиперергического воспаления, то я бы сказал, что тут ошибка.

Приведенные проф. А. З. Цейтлином в его докладе (соавтор — акад. Н. Ф. Мельников-Разведенков) данные о патогистологии аллергической реакции, о так наз. лентозном гранулематозе, я бы хотел разобрать. Явления метахромазии, которую он наблюдал в стенках сосудов при лентозном гранулематозе, представляют собой обычное раннее изменение в сосудах при атеросклерозе. Фибриноид и фибриноидные некрозы в стенках сосудов и по соседству с ними тоже ничего специфического не представляют. Я мог бы порекомендовать докладчику покрасить на фибрин сосуды в очагах вульгарного гнойного и даже серозного воспаления, не говоря уже о фокусах фибринозного воспаления. Грануляционная стадия и последующая фибринозная — это то, чем заканчивается всякое воспаление, при котором альтерация доходила до некроза; это то, во что переходит всякая организация. Я бы сказал, что многие иллюстрации проф. А. З. Цейтлина в этом отношении совершенно схожи с иллюстрациями так наз. гранулем чужеродных индиферентных тел.

Таким образом, нет ничего специфического в отдельных элементах этих патогистологических картин, но нет специфичности и в морфологии процесса в целом. Я бы мог напомнить конференции те патогистологические изменения, которые мы встречаем при чуме и которые классически описаны еще Albrecht-ом и Gohn-ом, в которых так наз. фибриноидный некроз и геморрагии занимают ведущее место. Совершенно очевидно, что при этом заболевании ни о какой предварительной сенсибилизации не может быть речи. Повидимому, в отношении палочки чумы человеческий организм первично находится в состоянии повышенной чувствительности.

Далее, занимаясь ряд лет так наз. геморрагическими алейкемиями, — заболеваниями, идущими с явлениями резкой отрицательной гипергии, я

пришел к выводу, что морфологические процессы, развивающиеся здесь, ничем не отличаются от тех, которые известны как гиперергические. В этом я не вижу ничего удивительного, а есть все основания считать, что они если не тождественны, то родственны. Вот здесь роль конституциональных факторов, в широком смысле слова, имеет решающее значение. Оба эти состояния представляют угнетение или понижение некоторой (нормальной) реактивности, вызванные рядом причин. В таком аспекте будет понятна и чума.

Только разностороннее одновременное клиническое, биохимическое и анатомическое изучение, проводимое в фило- и онтогенетическом ряду, может установить сущность аллергии и упростить классификацию, схемы и номенклатуру.

On the Specificity of Allergy

by Prof. M. A. Koza (Perm)

The last decades in the development of theoretical and practical medicine are characterized by the study of the reaction energetics of the organism of the healthy and diseased individual. The problem of the altered (allergic) reactions of the organism occupies at the present time the attention of the clinicists as well as of the pathologists. Not everything however, that appears in the Soviet and in the foreign literature is of value. In addition to the exaggeration of the actual data, one also finds in the literature a multiplicity of various hypotheses, generalizations, schemes, classifications, and nomenclatures (pathergia, parallergia, metallergia etc.), which are often without foundation.

It must be pointed out that pathological morphology would gain by the creation of an anatomical basis for the functional changes in the reactivity of the organism. There are undoubtedly interesting results along this line. However, if any one should assert that there have already been discovered specific pathological pictures for the most unquestioned hyperergic inflammations, the author would say that this is a mistake.

The data which prof. A. Zeitlin brought out in this report (co-author H. Melnikov-Rasvedenkov) on the pathohistology of the allergic reaction, on the so-called granulomatosis lenta, will be discussed presently by the author.

The phenomenon of metachromasia, which A. Zeitlin observed in the walls of the blood vessels in granulomatosis lenta, represents an ordinary early change in the vessels in arteriosclerosis. Neither does fibrinoid and fibrinoidal necrosis in the walls of the blood vessels and in their vicinity manifest anything specific. The author would recommend A. Zeitlin to stain the vessels for fibrin in the nidus of the vulgar purulent and even serous inflammation not to speak of the foci of the fibrinous inflammation. The granulation stage and the following fibrinous one are the usual termination of any inflammation, in which the alteration reaches the stage of necrosis, that is into what every organization changes. The author would say that many of the illustrations of A. Zeitlin are in this respect entirely similar to the illustrations of the so-called granulation of foreign indifferent bodies.

There is thus nothing specific in any of the elements of the pathohistological pictures; neither is there any specificity in the morphological process as a whole. The author would remind the readers of the pathohistological changes which are encountered in the plague, which have already been classically described by Albrecht and Gohn and in which the so-called

fibrinoidal necroses and hemorrhages occupy a leading position. It is quite obvious that in this disease there can be no question of any preliminary sensitization. Evidently the human organism is originally in a state of hypersensitivity with respect to the plague-bacillus.

Furthermore, the author studied for many years the so-called hemorrhagic aleucomia — diseases which are accompanied by a sharp negative hypergy— and came to the conclusion that the morphological processes which develop in these conditions do not differ in any way from those which are known as hyperergic. The author does not see anything remarkable in this fact, but there is ground to believe the phenomena related, if not identical to one another. In this case the constitutional factors, in the broad sense of the word, play a decisive rôle. Both of these states present a depression or a lowering of certain (normal) reactivity due to a number of reasons. In this aspect, the plague may also be explained.

Only a complete and simultaneous clinical, biochemical and anatomical study which is carried out through the philo- and ontogenetic series, may determine the nature of allergy and simplify the classification, scheme, and nomenclature.

Про реакції активних елементів сполучної тканини і мезоглії при алергії

Проф. Б. Н. Могільніцький (Москва)

Метод зажиттьового пофарбування не тільки сприяв відокремленню і об'єднанню за функцією в одну групу різних мезенхімальних клітин (Рекленгаузен, Купфер, Максімов), але й послужив грунтом для виникнення уявлення про адсорбцію бактерій (Високовіч), фагоцитоз (Мечніков), інтермедіарний обмін у цих клітинах, а також і про виробку ними імунних тіл (Безредка).

Поступове об'єднання цих елементів за функціональними ознаками привело до пропозиції Ашофа і Куіпо об'єднати мезодермальні клітини, розташовані в органах, зв'язаних з лімфатичною і кров'яною струминою, в в одну ретикулоендотеліальну систему. Далі, завдяки переважно роботам школи Максімова, Любарша та інших, до ретикулоендотелію було приєднано величезну кількість елементів так званої „активної мезенхіми", або, як її називають деякі гістологи, активної сполучної тканини — полібластів (гістґоцитів), адвентиціальних клітин і т. д. Експериментальне дослідження як фізіологічних функцій останніх, так і реакцій під час патологічних станів установило величезне значення їх і виключну роль у бар'єрних (захисних) реакціях організму при інтоксикаціях, інфекціях, розладах обміну речовин, а також у виникненні злоякісного пухлинного росту (Богомолець).

Якщо в усіх паренхіматозних органах і різних тканинах організму функція елементів активної сполучної тканини тепер з'ясована більш-менш добре, то цього не можна сказати про нервову систему. Анічков у своїй великій роботі по ретикулоендотелію, розглядаючи питання про аналогічні останньому елементи в центральній нервовій системі, приходить до висновку, що тепер ще немає достатніх матеріалів, на підставі яких можна було б прийти до певних висновків.

Відкриття Хортега так званої мікроглії і великий інтерес до останньої привели до жвавих дискусій про походження і функції її. Сам Хортега висловився за мезенхімальне походження описаних ним клітин і приписував їм значення, яке мають ретикулоендотеліальні елементи в інших частинах тіла.

Цей погляд, як видно з наших попередніх робіт, удалося підтвердити мені і моїм співробітникам. На секційному інфекційному матеріалі ми виявили зв'язок між станом мезоглії і проліферацією, між стійкістю її і інтактністю гангліозних нервових клітин та волокон (Могільніцький і Рязанова). Експериментально ми констатували в мезоглії явища фагоцитозу бактерій, а також адсорбції продуктів розпаду (Могільніцький, Жданов). Порівняння стану та реакції мезоглії і ретикулоендотелію мозку на рентгеноопромінення останнього дало нам змогу переконатися у цілковитій функціональній ідентичності їх.

Таким способом ми детально перевірили зазначене твердження на експериментах з сенсибілізацією різними білками (введення продуктів їх

розпаду і солей), а також на експериментальних пухлинах (саркоми, дьогтярний рак). Вивчення мезоглії та елементів активної сполучної тканини на дослідному онкологічному матеріалі нашої лабораторії (Маркузе, Лозінський, Гольдберг, Ленська), поперше, цілком підтвердили думку Богомольця про дефективність мезенхіми при пухлинах, і, подруге, встановили ідентичність пригнічення останньої з депресивним станом мезоглії і периферичних бар'єрних апаратів. Особлива демонстративна слабкість цих елементів була констатована при введенні різних подразнюючих речовин (продуктів гідролізу білків і магній-сульфату) пацюкам з прищепленою саркомою; менш демонстративна вона була в мишей з раком, виниклим від втирання у шкіру кам'яновугільного дьогтю. Зовсім не торкаючися питання про зв'язок цих явищ як з каузальним, так і з формальним генезисом пухлин, ми, проте, відмітимо, що навіть вторинна пасивна декомпенсація активної мезенхіми у пухлинних хворих повинна мати велике значення для них через серйозні порушення інтермедіарного обміну, виробки імунних тіл, процесів адсорбції і т. д.

Тісний морфологічний зв'язок елементів активної сполучної тканини з високодиференційованими паренхіматозними елементами і виключний вплив на їх функцію в нормі та інтактність на альтеруючі речовини свідчать про важливу роль цих елементів в механізмі різних патологічних процесів.

Одним з найактуальніших, дуже цікавих для лікарів, процесів є процес алергії, тісно зв'язаний із зміною активності ретикулоендотелію. Хоч і є вказівки різних авторів на значення в анафілактичних алергічних процесах активної мезенхіми (Рессле, Зігмунд, Домагк та інші), проте робіт, які більш-менш конкретно ілюстрували б це твердження, дуже мало. Рессле і його учні Клінге та Зігмунд приписують особливу роль активній мезенхімі при місцевій алергії. Клінге і Зігмунд указують, що їм навіть удалося запобігти алергії, блокуючи мезенхімальні клітини інтравітальними фарбами.

Давно відома підсилена активність ретикулоендотеліальної системи при сенсибілізації зміняється після анафілактичного шоку великим пригніченням, яке більше в цьому разі, ніж при блокаді колоїдними речовинами (Сіротінін).

Несприйнятливість і підвищена чутливість, які є знеправленою реакцією організму, що виникає в результаті перенесених захворювань або введення чужорідного білка, названі Pirquet і Doerr-ом алергією, були поширені, як відомо, Рессле на різні види запалення. Отже Рессле розглядає ці запалення як складний процес, у якому явища імунітету поєднуються з анафілаксією і підвищеною чутливістю.

Виділювані ним типи нормергічної, гіперергічної і гіпоергічної запальних реакцій мають різне реактивне значення. Якщо нормергічне запалення супроводиться звичайними симптомами, ступінь яких залежить від характеру виникнення запалення, то гіперергічне запалення характеризується великою інтенсивністю всіх реакцій, а саме різким підвищенням проникності судинних стінок, гіперемією, великими альтеративними процесами, значним набряком і змінами активності ретикулоендотелію.

При гіперергічному запаленні, в залежності від підвищення імунобіологічних властивостей організму, звичайні запальні реакції, навпаки, стають далеко меншими. Проте при такій постановці питання зовсім ігноруються попередні впливи, різні конституціональні фактори, варіабельність токсичності вірусу і т. д. Крім того, морфологічна картина, яка стабільна, скажімо, для нормальних форм запалення, зовсім не дає специфічної і мікроскопічної картини при гіперергічних і гіпоергічних реакціях.

Абрікосов, говорячи про найчіткіші морфологічні реакції, виражені в мезенхімальних частинах організму, при гіперергічних явищах звертає увагу на різні зміни в сполучній тканині і судинній стінці, спершу в формі альтеративних змін від невеликого розбухання колагену до суцільного фібриноідного некрозу і (необов'язкової) гістіоцитарної реакції. Приходячи до висновку, що вказані зміни неспецифічні для алергічної реакції, автор для визначення алергічного запалення пропонує власний клініко-морфологічний метод. Характерна невідповідність між морфологічними змінами і тою обстановою, в якій вони виникають, повинна бути виправдана відсутністю спостеріганих в клініці токсичних впливів, а також наявністю сенсибілізації. І справді, самим морфологічним дослідженням не можна визначити специфічний гістологічний субстрат гіперергічного і гіпоергічного запалень. Приблизна мікроскопічна картина може бути виявлена при нормергічному запаленні в умовах діяння дуже сильних подразників або токсинів.

Таксамо не можна вважати алергічною або гіперергічною реакцією серозно-геморагічний запальний процес з характерними альтеративними явищами в формі гомогенізації і фібриноідного некрозу при сибірці і чумі, особливо при останній.

Беручи на увагу вищевикладене, а також велике значення елементів активної сполучної тканини в механізмі різних патологічних процесів, ми прийняли за раціональне в наші дальші роботи по вивченню значення активної мезенхіми і мезоглії в патології включити питання про її роль у механізмі алергії. Про роль клітин активної мезенхіми при алергічних станах в літературі є суперечливі погляди.

Klinge і Huck вважають, що гіперергічне запалення, а таксамо феномен Артюса зв'язані головним чином з підвищенням функції активної мезенхіми. Доказом цьому вони вважають запобігання розвиткові типового феномену Артюса так званою „блокадою" ретикулоендотеліальної системи.

Акад. О. О. Богомолець і проф. М. М. Сіротінін, навпаки, вважають, що алергічна конституція і, виходить, алергічні стани поєднуються з діатезом, який характеризується, за акад. О. О. Богомольцем, слабкістю активної мезенхіми, яка (слабкість) супроводиться схильністю до різних запальних процесів з різкими судинними явищами. Щоб з'ясувати ці суперечності, ми насамперед поставили собі метою розв'язати питання, чи є проліферативні реакції при феномені Артюса свідченням підсилення функції активної мезенхіми, чи, навпаки, доказом її зниження, тобто її декомпенсації. Для цього д-р Чіркіна і д-р Брумштейн вивчали стан і функцію активної мезенхіми при зажиттьовому пофарбуванні у кроликів з феноменом Артюса.

Із значної кількості експериментального матеріалу названі дослідники вибрали 54 зовсім здорових кроликів приблизно однакового віку. Контроль був поставлений на 20 кроликах. Феномен Артюса одержувався звичайним методом — впорскуваннями сироватки з проміжками в шість днів (усього 5—7 раз) з розв'язуючою інтердермальною іньекцією. У 30% феномен виникав пізніше (після десятої, одинадцятої іньекції) або не виникав зовсім (див. нижче). В іншому — чітка класична картина.

При гістологічному дослідженні кори головного мозку (д-р Чіркіна) ще в стадії інфільтрату виявлено проліферацію клітин мезоглії з різко вираженими дегенеративними явищами — з розпадом паростків, набуханням протоплазми і ядер, з вакуолізацією (рис. 1). В періоді розвитку некрозу проліферація зменшується, а дегенеративні явища дуже збільшуються (рис. 2). В період заживлення виразки проліферація знову збільшується коштом зовсім нормальних хортегівських клітин.

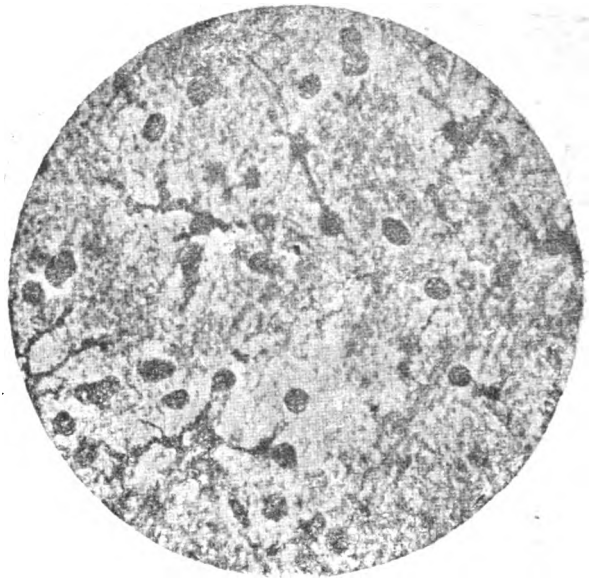


Рис. 1 (препарат д-ра Чіркіної). Проліферація хортегівської глії і дегенеративні явища в ній (набухання і розпад паростків, набухання ядер) при виникненні інфільтрату в шкірі.

Рис. 2 (препарат д-ра Чіркіної). Дегенеративні явища в хортегівських клітинах (розпад паростків, здуття паростків, протоплазми і ядер) в період розвитку некрозу.

На ділянці феномену Артюса в період інфільтрату спостерігається деяка проліферація гістіоцитів, яка супроводиться ясно вираженим зниженням адсорбції ними трипанової синьки. В період виникнення некрозу кількість гістіоцитів зменшується в результаті деструктивних змін, які доходять до повного розпаду цих елементів. В залишуваних нечисленних гістіоцитах адсорбції синьки зовсім немає. При виникненні репараційних явищ появляються численні гістіоцити, в яких можна констатувати багато грудочок трипанової синьки. В міру заживання адсорбційні процеси зменшуються.

Елементи активної сполучної тканини і ретикулоендотелію в інших частинах організму дають картину аналогічних змін. Отже купферівські клітини, гістіоцити шкіри, інтерстиції нирок і серця в кінці сенсибілізації, поряд з проліферацією, виявляють зниження адсорбції фарби, ожиріння та інші деструктивні зміни. Поступово виростаючи, останні досягають виключних розмірів при виникненні некрозу. При заживленні спостерігаються проліферативні процеси і відновлення адсорбції.

На висоті некротичних процесів можна констатувати результат зниження реакції активної мезенхіми у формі дегенеративних явищ в паренхіматозних судинах (печінка, нирки і т. д.).

Отже проліферативні процеси, які виникають в активних елементах сполучної тканини і в ретикулоендотелії при сенсибілізації, супроводячись поступовим зниженням їх функції під час виникнення гіперергічного запалення (феномену Артюса), закінчуються різкими деструктивними змінами своїх розмножених елементів і цілковитим порушенням їхніх функцій.

Виходить, ці дані є підтвердженням доктрини акад. О. О. Богомольця і його школи про роль активної мезенхіми.

З'ясувавши стан активної мезенхіми при феномені Артюса, ми повинні були поставити важливе з практичного погляду питання про можливі зміни в перебігу цього процесу, про підсилення сповільнення, про прискорення його попередження (зриву), а також про заміщення функцій декомпенсованих бар'єрних елементів.

Насамперед нам добре відомо, що зміни в перебізі процесів, які підвищують чутливість організму у формі так званої „декомпенсації", можуть бути спричинені самими різними речовинами — чужорідними білками, продуктами їх розпаду, ліпоїдами, пептонами, різними солями, сечею, гліцерином, герудином, хлорал-гідратом і т. д. Відомо, що це явище зв'язане з неспецифічною стимуляцією активної мезенхіми. Зігмунд найшов при введенні різних антитіл активацію елементів ретикулоендотелію, яка виражалася збільшенням числа цих клітин і зростанням їх здатності адсорбувати зажиттьово введені фарби. В попередніх експериментах над нормальними і пухлинними тваринами ми констатували найбільш стимулююче діяння на останніх комбінацій деяких подразнюючих речовин і променистої енергії (Могільницький, Жданов, Маркузе і Лозінський)[1]. В останній роботі про клініко-морфологічні паралелі в діянні рентгенівського проміння на рани я констатував разом з Гольденбергом і Ленською, що при опроміненні ран різними дозами рентгенівського проміння стаються зміни в перебізі запалення: сповільнення його і прискорення, а також швидке заживлення. Комбіновані біохемічні, фізико-хемічні і гістологічні дослідження при цьому показали повний паралелізм як у звичайних умовах, так і в перебізі різних варіацій запальних реакцій, в тому числі і гіперергічних (Соколов).

---

[1]) Клиническая медицина, 1934 (нумер, присвячений XV-літтю журналу); 1935, 7 і 10; Медичний журнал ВУАН, 1934, IV, 3-4.

Найсприятливіші дози рентгенівського проміння (3 × 180 *г* і 3 × 300 *г*) при швидкому заживленні ран, даючи підсилення проліферації елементів активної мезенхіми, підвищення їх адсорбційних процесів[1]) і бактерицидних властивостей (Рижих), одночасно спричиняють найменші зміни в місцевих і загальних хемічних процесах (мінімальний і швидко ліквідовуваний ацидоз, зменшення залишкового азоту) разом з підвищенням поліпептидів крові, що, за нашими спостереженнями, відповідає підвищенню функції ретикулоендотелію і гістіоцитів.

Отже опромінення рентгенівським промінням є одним з потужних непрямих подразників. Воно викликає не тільки локальні, але й загальні зміни функції активних елементів сполучної тканини і ретикулоендотелію, а саме підвищення адсорбції, імунних властивостей, а також обміну речовин.

Грунтуючися на цих передумовах, а також на результатах досліджень нашої лабораторії, одержаних при вивченні діяння неспецифічних подразників на бар'єрні елементи, я запропонував д-ру Чіркіній і д-ру Брунштейну з'ясувати: 1) вплив неспецифічних подразників на перебіг сенсибілізації в різні моменти її діяння на організм (до початку введення антитіл, протягом сироваткових іньекцій і після виникнення феномену Артюса, а також на початку його утворення). Подразниками були продукти гідролізу казеїну, так званий казеїнлізат Степпуна (0,25 — 2,5 *см*³) і 0,5% розчин $MgCl_2$ в рівних дозах. Ці речовини вводилися щоденно разом або окремо. Спершу іньекувалися під шкіру комбіновані розчини цих подразників у малих (0,25 *см*³) і у великих (2,5 *см*³) дозах порівну протягом шести день до початку сенсибілізації кінською сироваткою. Застосування малих доз не впливало на виникнення місцевого гіперергічного запалення. Попередні впорскування великих доз подразників супроводилися виникненням великих і глибоких шкірних некрозів уже після другої-третьої іньекції антигену (кінської сироватки).

При гістологічному дослідженні спостерігалася картина пошкодження і зниження функції елементів активної сполучної тканини (рис. 3) і мезоглії, а саме: поява в гістіоцитах, у ретикулоендотелії і в купферівських клітинах деструктивних змін, а також відсутність адсорбції трипанової синьки. У хортегівських клітинах констатовано проліферацію і дегенеративні явища (здуття ядер, потовщення і розпад клітинних паростків).

Отже результати цих дослідів показали, що *виникнення гіперергічного запалення тісно зв'язане з пригніченням елементів активної сполучної тканини.*

Особливо рельєфно це було підтверджене на кроликах, у яких, не зважаючи на тривале введення антигену, феномен Артюса не вдавався. Введення великих доз подразників у таких тваринах перетворювало дальшу іньекцію кінської сироватки в розв'язуючу з відповідною гістологічною картиною патоморфологічних змін і порушення функції бар'єрних елементів (при нормальному стані активної мезенхіми під час затримки феномену).

Цілком приєднуючися до думки, висловленої на цій конференції Талалаєвим, про можливість прихованого алергічного стану, ми пояснюємо останній як феномен різко підвищеної бар'єрної реакцій ретикулоендотелію і активної мезенхіми щодо алергенів. З цього погляду *пригнічення великими дозами подразників цієї функції і служить причиною негайного виникнення гіперергічного запалення. Іньекція малих доз подразників на протязі сенсибілізації особливо не впливає на виникнення.*

---

[1]) Такі ж приблизно результати ми одержали з Добровим, опромінюючи здорову шкіру, а також шкіру, змазану різними речовинами (йод, бісмут і т. д.).

Попередні досліди з уведенням малих доз подразників в момент виникнення інфільтрату показали покищо швидкий десенсибілізуючий ефект до цілковитого зняття феномену Артюса при гістологічній картині проліферації ретикулоендотеліальних елементів, гістіоцитів та мезоглії і підвищення адсорбції трипанової синьки елементами активної сполучної тканини.

Щоб з'ясувати вплив неспецифічних подразників на прискорення гіперергічного запалення, а також на збільшення інтенсивності репараційних процесів, щоденно інъекувалися 0,5% розчин $MgCl_2$ і казеінлізат у малих та великих дозах окремо і разом в період виникнення феномену Артюса (утворення некрозу і виразки).

У звичайних умовах час заживлення останніх — від шістьох тижнів до трьох місяців, у багатьох контрольних тварин—до 1,5 місяця і більше. Щоденне введення 0,25 *см*³ 0,5% розчину $MgCl_2$ дало повне заживлення в 26 день. Комбінація казеінлізату і 0,5% розчину $MgCl_2$ в малих дозах (0,25 *см*³) ще більш прискорило заживлення (від 14 до 17 день). Навпаки, при введенні великих доз цих подразників в різних частинах поряд із сповільненням заживлення спостерігалось і утворення надзвичайно в'ялих грануляцій. Гістологічне дослідження при попередньому введенні трипанової синьки показує, що це прискорення і сповільнення зв'язані не тільки з місцевими, але і з загальними реакціями організму. Останні відповідають при сповільненні заживлення припиненню адсорбції трипанової синьки гістіоцитами та клітинами ретикулоендотелію і появленню в них, а також в мезоглії деструктивних змін. При прискоренні можна констатувати в усіх „елементах активної сполучної тканини" і мезоглії значні проліферативні процеси, які супроводяться підвищенням адсорбційних реакцій (рис. 4, 5).

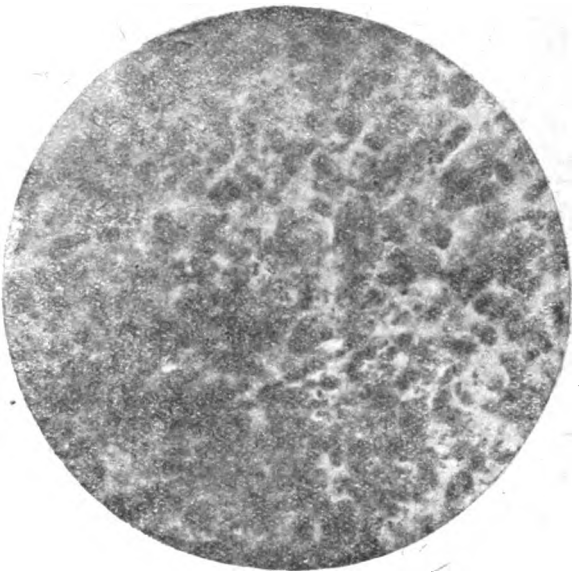


Рис. 3 (препарат д-ра Брумштейна). Значний каріорексис в гістіоцитах при введенні великих доз $MgCl_2$ і продуктів гідролізу казеїну.

Приблизно подібні результати одержав Соколов на кроликах з феноменом Артюса, скористувавшися, на мою пропозицію, як неспецифічним стимулятором активної сполучної тканини різними дозами рентгенівського проміння.

Резюмуючи вищевикладене, ми можемо констатувати, що:

1) При феномені Артюса (гіперергічному запаленні) спостерігається зниження функції елементів мезоглії й „активної сполучної тканини" (активної мезенхіми) при можливих в ній проліферативних і дегенеративних процесах.

2) Вивчення бар'єрних систем показує деструктивні явища в паренхіматозних елементах.

3) Репараційний період супроводиться регенерацією і відновленням функції мезоглії, полібластів і клітин ретикулоендотелію.

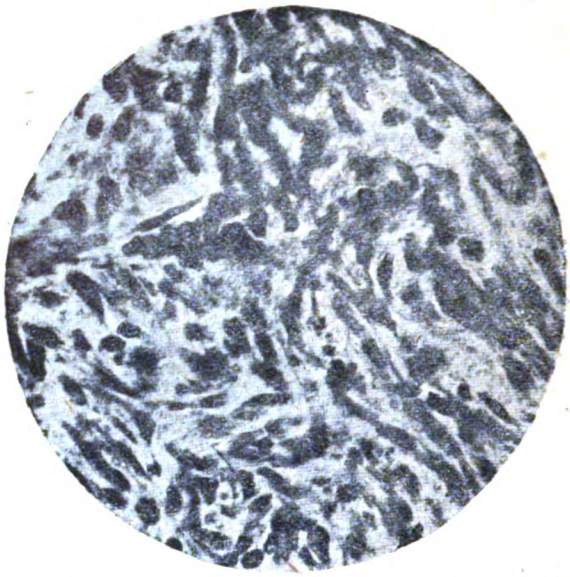


Рис. 4 (препарат д-ра Брумштейна). Значна проліферація гістіоцитів при прискоренні заживлення рани після феномену Артюса від застосування 0,5% розчину $MgCl_2$ і продуктів гідролізу казеіну.

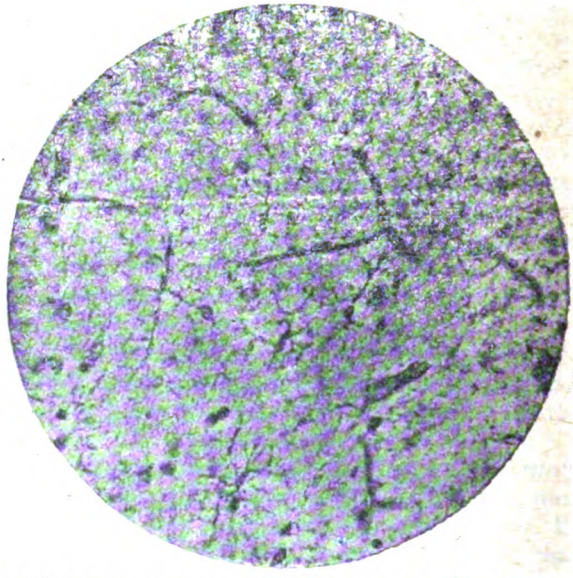


Рис. 5 (препарат д-ра Чіркіної). Те саме. Проліферація мезоглії.

4) Застосування неспецифічних подразників при сенсибілізації в момент виникнення інфільтрату може привести до зняття феномену Артюса, а після його настання—до значно скорішого заживлення виразки.

5) Ці явища супроводяться проліферацією мезоглії та активної сполучної тканини із значним підвищенням функції останньої.

6) Великі дози $MgCl_2$ і продуктів гідролізу казеіну, іньєковані щоденно за шість день до початку сенсибілізації, дають дуже швидке виникнення гіперергічного запалення, а в випадку прихованої алергії спричиняють негайне виникнення гіперергічних реакцій.

О реакциях активных элементов соединительной ткани и мезоглии при аллергии

Проф. Б. Н. Могильницкий (Москва)

Аллергия является процессом, наиболее тесно связанным с изменениями активности ретикулоэндотелия. Несмотря на отмеченное многими авторами значение активной мезенхимы в анафилактических и аллергических процессах, работ в этой области мало. Поэтому мы сочли рациональным изучение значения активной мезенхимы и мезоглии в патологии расширить изучением их роли в механизме аллергии. Взгляды на роль клеток активной мезенхимы при аллергических состояниях противоречивые. По Klinge и Hieck'у, гиперергическое воспаление (феномен Артюса) связано главным образом с повышением функции активной мезенхимы, доказательством чего они считают предотвращение развития типичного феномена Артюса при так наз. „блокаде" ретикулоэндотелиальной системы. Акад. А. А. Богомолец и проф. Н. Н. Сиротинин, наоборот, считают, что аллергическая конституция (а стало быть, и аллергические состояния) сочетаются с диатезом, характеризующимся слабостью активной мезенхимы, сопровождающейся наклонностью к разнообразным воспалительным процессам с резкими сосудистыми явлениями. Для выяснения этих противоречий д-р Чиркина и д-р Брумштейн изучили состояние и функцию активной мезенхимы и мезоглии с применением прижизненной окраски у 54 совершенно здоровых, приблизительно одного возраста, кроликов с феноменом Артюса. Контроль — 20 кроликов.

Феномен Артюса получался обычным методом инъекции сыворотки с промежутками в шесть дней, всего 5—7 раз, с разрешающей интрадермальной инъекцией). В 30% феномен получался поздно: после десятой-одиннадцатой инъекции или же не получался совсем (см. ниже), в остальных — была отчетливая классическая картина.

Гистологическое исследование коры головного мозга (д-р Чиркина) еще в стадии инфильтрата обнаружило пролиферацию клеток мезоглии с резко выраженными дегенеративными явлениями (рис. 1 украинского текста). В период развития некроза пролиферация уменьшается, тогда как дегенеративные явления значительно увеличиваются (рис. 2 украинского текста). В период заживления язвы опять увеличивается пролиферация за счет совершенно нормальных хортеговских клеток. В активной соединительной ткани (д-р Брумштейн) на месте возникновения феномена Артюса, а также в ретикулоэндотелии различных органов была констатирована реакция, вполне идентичная по своему значению с обнаруженной в нервной системе.

В участке феномена Артюса в период инфильтрации — некоторая пролиферация гистиоцитов, сопровождающаяся ясно выраженным понижени-

ем адсорбции ими трипановой синьки; в период возникновения некроза количество их уменьшается в результате значительных деструктивных изменений. В остающихся немногочисленных гистиоцитах полное отсутствие адсорбции синьки. В период репарации появляются многочисленные гистиоциты, в которых много глыбок трипановой синьки. По мере заживления адсорбционные процессы уменьшаются.

Итак, пролиферативные процессы, возникающие в элементах соединительной ткани и в ретикулоэндотелии при сенсибилизации, сопровождаясь постепенным понижением их функции во время возникновения гиперергического воспаления (феномена Артюса), *заканчиваются резкими деструктивными изменениями своих размножившихся элементов и полным нарушением их функции.*

Таким образом, эти данные вполне согласуются с положениями об активной мезенхиме, высказанными акад. А. А. Богомольцем и его школой.

В дальнейшем мы поставили на разрешение имеющий большое практическое значение вопрос, можно ли изменить течение феномена Шварцмана (усилить, замедлить, ускорить и предупредить его — сорвать), а также вопрос о компенсации функций декомпенсированных барьерных элементов. Для этого, по моему предложению, д-р Чиркина и д-р Брумштейн занялись изучением влияния неспецифических раздражителей на течение сенсибилизации в различные моменты их действия на организм — до начала введения антител, на протяжении сывороточных инъекций и после возникновения феномена Артюса, а также в начале его возникновения. В качестве раздражителей так наз. казеинлизат Степпуна и 0,5% раствор хлористого магния ($MgCl_2$) вначале инъецировались под кожу вместе в малых (0,25 *г*) и больших (2,5 *г*) дозах поровну в течение шести дней до начала сенсибилизации лошадиной сывороткой. Малые дозы не влияли на местное гиперергическое воспаление, большие дозы вели к возникновению значительных и глубоких кожных некрозов уже после второй-третьей инъекции антигена (лошадиной сыворотки).

Гистологическое исследование: повреждение и понижение функции элементов активной соединительной ткани (рис. 3 украинского текста) и мезоглии (в гистоцитах, ретикулоэндотелии и купферовских клетках деструктивные изменения, отсутствие адсорбции трипановой синьки; в хортеговских клетках — пролиферация и дегенерация).

Таким образом, *возникновение гиперергического воспаления, тесно связанного с угнетением элементов активной соединительной ткани*, рельефно подтвердилось на кроликах, не давших феномена Артюса. Введение им больших доз раздражителей превратило следующую инъекцию лошадиной сыворотки в разрешающую с соответствующей гистологической картиной патоморфологических изменений и нарушения функций барьерных элементов.

Вполне присоединяясь к мнению, высказанному на этой конференции проф. В. Т. Талалаевым, о возможности существования скрытого аллергического состояния, мы объясняем последнее как феномен резко повышенной барьерной функции ретикулоэндотелия и активной мезенхимы по отношению к аллергенам. С этой точки зрения, *угнетение этой функции большими дозами раздражителей и служит причиной немедленного возникновения гиперергического воспаления. Инъекция малых доз раздражителей на протяжении сенсибилизации не оказывает особенного влияния на возникновение последнего.*

Для выяснения вопроса, ускоряют ли неспецифические раздражители гиперергическое воспаление и увеличивают ли они интенсивность репарационных процессов, ежедневно инъецировались 0,5% раствор $MgCl_2$ и

казеинлизат в малых и больших дозах отдельно и вместе в период возникновения феномена Артюса.

В обычных условиях срок заживления язв—от шести недель до трех месяцев, у многих контрольных животных—до 1,5 месяца и больше. Ежедневное введение 0,25 *г* 0,5% раствора $MgCl_2$ дало полное заживление в 26 дней. Комбинация казеинлизата и 0,5% раствора хлористого магния в малых дозах (0,25 *г*) еще больше ускоряла заживления (от 14 до 17 дней). Наоборот, при введении больших доз этих раздражителей в равных частях наряду с замедлением заживления наблюдалось и образование крайне вялых грануляций. Гистологическое исследование при предварительном введении трипановой синьки показывает, что эти ускорения и замедления связаны не только с местными, но и общими реакциями организма. При ускорении можно констатировать во всех „элементах активной соединительной ткани" и мезоглии значительные пролиферативные процессы, сопровождающиеся повышением адсорбционных реакций (рис. 4 и 5 украинского текста).

Приблизительно подобные результаты получил д-р Соколов на кроликах с феноменом Артюса, воспользовавшись, по моему предложению, как неспецифическим стимулятором активной соединительной ткани различными дозами лучей Рентгена.

Выводы

1. При феномене Артюса наблюдается понижение функции элементов мезоглии и пролиферативные и дегенеративные процессы.
2. Изучение барьерных систем сопровождается деструктивными явлениями в паренхиматозных элементах.
3. Репарационный период сопровождается регенерацией и восстановлением функции мезоглии, полибластов и клеток ретикулоэндотелия.
4. Применение при сенсибилизации в момент возникновения инфильтрата неспецифических раздражителей может привести к снятию феномена Артюса, а после его получения—к значительному ускорению его заживления.
5. Эти явления сопровождаются пролиферацией мезоглии и активной соединительной ткани с значительным повышением функции последней.
6. Большие дозы хлористого магния и казеинлизата, вводимые ежедневно за шесть дней до начала сенсибилизации, дают очень быстрое появление гиперергического воспаления и в случае скрытой аллергии вызывают немедленное возникновение гиперергических реакций.

On the Reaction of the active Elements of the Connective Tissue and Mesoglia during Allergy

by Prof. B. Mogilnitsky (Moscow)

Allergy is a process, connected most closely with the changes in activity of the reticulo-endothelium. Despite the fact that many investigators have remarked the importance of the active mesenchyme in anaphylactic allergic processes, little work has been done in this field. The authors have therefore considered it worth while to study the rôle of the active mesenchyma and mesoglia in the allergic nechanism, thereby aiding the study of their significance in pathology. The views held as to the rôle of the active mesenchyma cells during allergic conditions are conflicting. According to Klinge and

Hieck hyperergic inflammation (the Arthus phenomenon) is chiefly connected with the heightening of the function of the active mesenchyma, and to prove this theory, these authors point to the failure of the development of a typical Arthus phenomenon during the so-called „blocking" of the reticulo-endothelial system. On the other hand A. Bogomoletz and N. Sirotinin consider that the allergic constitution (and consequently the allergic condition) is associated with diathesis, which is characterized by weakness of the active mesenchyma, accompanied by a tendency to various inflammatory processes with acute vascular manifestations. In order to resolve these contradictions, Chirkin and Brumstein studied the condition and function of the active mesenchyma and mesoglia by administering vital staining to 54 completely healthy rabbits, of approximately the same age, with the Arthus phenomenon. Twenty rabbits were employed as controls.

The Arthus phenomenon was obtained by the customary method (5—7 injections of serum, with a resolvent intradermal injection). In 30%, the Arthus phenomenon was obtained late — after the tenth or eleventh injection,—or was altogether absent (see below); in the rest, a clear classical picture was obtained.

The histological investigation of the brain cortex (by Chirkin) revealed as early as in the infiltrate stage, a proliferation of the mesoglial cells with sharply pronounced degenerative manifestations (fig. of the Ukrainian text). In the period of necrotic development the proliferation decreased, whereas the degenerative manifestations increased considerably (fig. 2 of the Ukrainian text). In the period of ulcer healing, proliferation increased once more at the expense of completely normal Horteg cells. In the active connective tissue a reaction completely identical with that found in the nervous system was discovered (by Brumstein) in the area of the Arthus phenomenon and also in the reticulo-endothelium of various organs.

In the region of the Arthus phenomenon, proliferation of histiocytes, accompanied by a pronounced decrease in their adsorption of trypan blue was found in the infiltration period. In the period of necrosis their number decreased as a result of considerable destructive changes. In the few histiocytes that remained, there was no adsorption of dye whatsoever. In the reparative period numerous histiocytes appeared containing many lumps of trypan blue. The adsorption processes decreased in proportion to healing.

Thus, proliferative processes, arising in the elements of the connective tissue and in the reticulo-endothelium during sensitization, being attended by a gradual decrease in their function at the time of emergence of hyperergic iuflammation (the Arthus phenomenon), *end with acute destructive changes and complete functional disorder in the reproductive elements.*

Thus, these data completely agree with the propositions as to the active mesenchyma stated by A. Bogomoletz and his school.

The author then undertook the solution of the question — having a great practical significance — as to whether it is possible to change the course of the Shwartzman phenomenon (intensify, retard, accelerate or prevent), and also the solution of the question as to the compensation of the function of decompensated barrier elements. In order to do this, Chirkin and Brumstein began the study — at the author's suggestion — of the effect of non-specific irritants on the course of sensitization at various moments of their action on the organism — before the introduction of antibodies, during the serum injections, and after the emergence of the Arthus phenomenon, also at the beginning of its emergence. The so-called casein-lysate of Steppun and a 0.5% solution of $MgCl_2$ were first injected subcutaneousty in equal parts and simultaneously in small (0.25 gm) and large (2.5 gm) doses, over a period of six days before the beginning of sensitization by horse serum. The

small doses did not affect the local hyperergic inflammation, the large doses led to the emergence of considerable and profound cutaneous necroses after the second or third injections of antigen (horse serum).

The histological investigations showed: injury to and decrease of function in the active elements of the connective tissue (fig. 3 of the Ukrainian text) and mesoglia (destructive changes in the histiocytes, reticulo-endothelium and Kupfer's cells, failure to adsorb trypan blue; in the Horteg cells—proliferation and degeneration).

Thus, the *emergence of the hyperergic inflammation, closely connected with the depression of the elements of the active connective tissue*, was confirmed on rabbits in that they did not give the Arthus phenomenon. The administration of large doses of irritant transformed the subsequent injection of horse serum into a resolvent one, showing the appropriate histological picture of pathomorphological changes and functional disturbance of the barrier elements.

Fully agreeing with the opinion, expressed at this conference by V. Talalayev, on the possibility of the existence of a latent allergic condition, the author explains the latter as a phenomenon of a sharply increased barrier function of the reticulo-endothelium and the active mesenchyma toward allergens. From this point of view, *the depression of this function with large doses of irritant is the cause of the immediate emergence af the hyperergic inflammation. The injection of small doses of irritant over the sensitization period does not especially affect the emergence of the inflammation.*

In order to ascertain whether non-specific irritants accelerate hyperergic inflammation and increase the intensity of reparative processes, 0,5% $MgCl_2$ solution and casein lysate were separately injected daily in large and small doses and injected together in the period of emergence of the Arthus phenomenon.

In ordinary conditions, the period for ulcer healing is from six weeks to three months; for many of the control animals, the period was 1.5 months and more. Daily injections of 0.25 gm. of 0.5% $MgCl_2$ solution gave complete healing in 26 days. The combined magnesium chloride and casein lysate injections in 0.25 gm. doses accelerated healing still more (from 14 to 17 days). On the other hand, the introduction of large doses of these irritants in equal parts not only retarded healing but led to the formation of extremely flaccid granulations. Histological investigation after preliminary injection of trypan blue showed that the acceleration or retardation is connected not only with local but with general organic reactions. During acceleration considerable proliferative processes accompanied by increased adsorption are found in all the „elements of the active connective tissue" and the mesoglia (Fig. 4 and 5 of the Ukrainian text).

Approximately similar results were obtained by Sokolov who working with the Arthus phenomenon on rabbits employed — on the author's suggestion — varied X-ray doses as a non-specific stimulant of the connective tissue.

Conclusions

1. During the Arthus phenomenon, a decrease in function of the mesoglia elements, and proliferative and degenerative processes are observed.

2. A study of the barrier systems is attended by destructive manifestations in the parenchymatous elements.

3. The reparative period is attended by regeneration and restoration of the function of the mesoglia, polyblasts and reticulo-endothelial cells.

4. The application of non-specific irritants at the moment of infiltrate emergence during sensitization may lead to the prevention of the Arthus

phenomenon and — after the emergence of the latter — to the acceleration of its healing.

5. The manifestations are attended by proliferation in the mesoglia and active connective tissue with considerable increase in the function of the latter.

6. Large doses of magnesium chloride and casein lysate introduced daily for six days before the beginning of sensitization, give a very rapid emergence of hyperergic inflammation and in the case of latent allergy induce the immediate emergence of the hyperergic reaction.

Лентосептичний гранульоматоз (лентогранульоматоз) як один з морфологічних проявів алергії

(Розгорнуті твердження доповіді на першій українській конференції по алергії)

Акад. М. Ф. Мельніков-Разведенков (Харків)

Частина I

I. Вступ

1. Із відомих алергічних інфекцій (гострий ревматизм, туберкульоз і сифіліс) алергія при *хроніосепсисі* порівняно з ними мало вивчена, хоч в соціальному відношенні хроніосептичні захворювання не менш грізні.

2. Науково-дослідне відставання хроніосептичної алергії походить від недостатнього вивчення етіології і патогенезу хроніосептичних захворювань.

3. Не в кращому стані перебувала до останнього часу і патоморфологія цього трудно вловимого як коло ліжка хворого, так і на секційному столі загадкового процесу.

II. Патоморфологічні прояви алергії при хроніосептичній інфекції

4. Тепер при активній участі союзних патологів патоморфологічне лице хроніосептичної алергії починає прояснюватися настільки, що мікроскопічний діагноз її стає набутком широкого лікарського колективу і тому, набирає науково-практичного значення.

5. Щоб окреслити контури цього патоморфологічного лиця і виявити характерні його риси, треба було без малого 70 років, з яких останні 39 років припадають на долю автора цієї доповіді, що вивчав патоморфологію відомого з 1866 р. під назвою „вузликуватого періартеріїту" цього алергічного захворювання з хроніосептичної групи.

6. Тривале вивчення патоморфології „нодозного періартеріїту" в клініко-фізіологічному розрізі показує, що патогістологія куссмаулівського періартеріїту відограє істотну роль у розпізнанні хроніосептичної алергії.

7. На підставі цього вивчення тепер можна стверджувати, що основні патоморфологічні ознаки алергії при хроніосепсисі сходять до: 1) васкуліту, 2) фіброзиту, 3) гранульоматозу, 4) нервово-циркуляторного некрозу (Артюса), 5) судинного розмноження — мультиплікації судин. Не говоримо вже про інші ознаки, серед яких фібриноідне переродження середньої оболонки артерій, а таксамо макро- і мікроскопічну набряклість тканини можна поставити на одне з перших місць.

8. З усіх відділів судинної системи частіше і помітніше ушкоджуються артерії м'язового типу. В них найраніше спостерігається фібриноідне розтоплення середньої оболонки. Останнє треба вважати однією з найвірніших і найнадійніших морфологічних ознак алергії цього роду.

9. Услід за фібриноідною альтерацією середньої оболонки розвивається репаративно-регенеративний, переважно в районі адвентиції, процес

з утворенням типових для хроніосепсису гранульом. Цитоархітектоніка останніх складається переважно з ретикулоендотеліальних елементів (гістіоцитів і макрофагів). Активну участь в утворенні їх беруть також лімфоцити і плазмоцити, а таксамо судинний ендотелій, з якого іноді утворюється багато гігантських клітин.

Особливістю гістоархітектонічного апарату цих гранульом є, як правило, відсутність коагуляційного, властивого туберкульозним і сифілітичним гранульомам, некрозу, якщо не рахувати міліарних його форм, які рідко трапляються і які захоплюють переважно ретикулярний ендотелій.

10. Своїм топографічним розташуванням щодо артерій і своїм клітинним складом ця гранульома відповідає ревматичній гранульомі Ашофа. Її основу становить ретикулоендотеліальна тканина, якої є багато в адвентиції і яка відограє провідну роль у гістіогенезі хроніосептичної гранульоми.

11. Ця гранульома через відсутність в ній кровоносних капілярів схожа з туберкульозною гранульомою і в той же час своїми запальними інфільтратами у стінці кровоносних судин дуже подібна до сифілітичної гранульоми. Проте від тої і другої вона різниться, як згадувалося вище, відсутністю казеозного і гумозного некрозів.

Отже між трьома цими гранульомами є родова морфологічна схожість, але є і видова відміна не стільки в цито- і гістоархітектоніці, скільки в розвитку і динаміці запального процесу з його колагенною гіперплазією, а також з розростанням кровоносних і лімфатичних судин, яке часом досягає дивовижних розмірів.

12. Хроніосептична гранульома, етіологія і патогенез якої поки ще не з'ясовані з належною чіткістю, не проявляє, як згадано вище, схильності до коагуляційного розпаду. Навпаки, вона виявляє дивовижну здатність до фібринозного перетворення — до так званого гіперпластичного „фіброзиту". Останній, досягаючи нерідко найвищих ступенів розвитку, може симулювати як скірозні форми рака порожнинних органів, так і бластоматозні фіброми та саркоми.

13. Отже фібриноідний васкуліт і гіперпластичний фіброзит є найнадійнішими відзнаками хроніосептичної гранульоми. Остання звичайно супроводиться розростанням стінок прекапілярних артерій, які перетворюються в м'язові артеріальні судини з розширеними просвітами, в такій кількості, що з них утворюються судинні пухлини, які симулюють ангіому.

14. Із сказаного випливає, що хроніосептичний фактор, природа якого покищо не зовсім з'ясована, викликає, проте, характерні, як ми бачимо, морфологічні зміни. На підставі сукупності останніх можна підійти до діагнозу хроніосептичної алергії лише тоді, *коли клініко-фізіологічні особливості процесу відповідають описаним патоморфологічним змінам.* Безумовну необхідність клінічної відповідності автор доповіді особливо підкреслює.

15. Не вдаючись у подробиці клінічного перебігу хроніосептичного процесу, згадаємо тільки, що клініко-фізіологічна картина його відповідає відомому в патології під назвою sepsis lenta захворюванню, куди належать покищо найменш вивчені лентозні ендокардити і ангіохоліти.

16. Співставляючи одні з одними вищенаведені дані, можна зробити висновок, що поряд з туберкульозною і сифілітичною гранульомами в ряді інфекційних гранульом повинна займати своє певне місце подібна до них, але не ідентична з ними, своєрідна гранульома, яка спостерігається при захворюваннях типу лентозного сепсису і яка заслужує скороченої назви „лентогранульоми", тобто своєрідної, властивої лентозному сепсисові, гранульоми. Остання і є, на нашу думку, одним з морфологічних проявів септичної алергії.

17. До особливостей лентозної алергії належать властивості її підкрадатися непомітно, ніби „тихою сапою", до здорової людини і вибирати для свого діяння найрізноманітніші анатомічні території і дивовижний поліморфізм, при чому морфологічні зміни відносної свіжості та давності несподівано перемішуються одні з одним на короткому протязі. Цим можна скористуватися як відмінною морфологічною ознакою серед інших ознак цієї гранульоми.

18. На жаль, лентозна алергія має ширше розповсюдження, ніж це можна було припускати, грунтуючися на сьогочасних даних. Так, за дослідженням патоморфологічного відділу УІЕМ-у (Харків), патогенез деяких загадкових захворювань можна звести до лентозної алергії. Сюди належить, наприклад, хвороба Банті (Я. М. Павлонський), запальні пухлини (А. З. Цейтлін), незаживаючі виразки шкіри і слизових оболонок у хворих в молодому віці (О. М. Руденко), спонтанна гангрена нижніх кінцівок в тому ж віці (Я. М. Волошин) та інші.

19. Беручи на увагу сказане про лентозну алергію, не можна не визнати, що учення про неї має право на своє місце в патології інфекційних захворювань і що в практичному відношенні патоморфологія лентосептичних гранульом становить міцну базу для клініки їх. Патоморфологія характеризується хамелеонною строкатістю симптомів, яка залежить від анатомічної локалізації процесу. До найстійкіших ознак лентозної алергії можна зачислити субфебрильність, болючість і кровоточивість, не говорячи вже про тканинні некрози.

20. Отже запропонований нами термін „лентогранульоматоз" повніше, ніж інші, віддає комплексне уявлення про хроніосептичну алергію типу лентосепсису, становлячи один із морфологічних проявів її.

Частина II

III. Локалізація лентогранульоматозу

1. Хоч лентогранульоматоз є, видимо, убіквітарним і може виникнути скрізь, де є мезенхімальні елементи, проте деякі тканини, системи й органи людини він уражає більше, ніж інші.

2. Лентогранульоматоз розвивається переважно в ретикулоендотеліальній системі судинно-волокнистої клітковини, розстеленої під шкірою, під серозними і слизовими оболонками людського тіла на всьому його протязі.

3. Не обмежуючися переліченими поверхневими структурами, лентогранульоматоз захоплює м'язи скелету, проникаючи глибше до окістя і кісткового мозку губчастих і трубчастих кісток, а таксамо до зчленувань і сухожилкових піхв.

4. Крім того, і судинно-нервові пучки служать місцем оселення цього захворювання, при чому в нього втягуються не тільки артерії та їх прекапіляри, але і лімфатичні судини.

5. Коли лентогранульоматоз захоплює розгалуження чутливих нервів, тоді з'являються уперті, характерні для цього процесу невралгії.

6. Якщо локалізацію лентогранульоматозу розподілити за анатомічними системами, то виходить, ніби він розвивається досить часто в органах вольового і невольового руху: в поперечносмугастих м'язах скелету, в діафрагмі, серці, в „мускулатурі шлунково-кишкового каналу", у кістках, зв'язках, у суглобах і сухожилках.

7. Лентогранульоматоз находили також в усіх відділах нервової системи: в головному і спинному мозку та в їх оболонках, а таксамо в периферичних анімальних та вегетативних нервових стовбурах і в їх вуз-

лах. Находили його і в органах внутрішньої секреції — у щитовидній та підшлунковій залозах.

8. Від лентогранульоматозу не вільні також органи дихання (легені) й особливо серцевосудинна система, яка, як відомо, служить улюбленим місцем для вузликового періартеріїту.

9. Отже, якщо скласти шкалу частоти захворюваності на лентогранульоматоз по рухливості органів і їх систем, то виходить, що лентогранульоматоз гніздиться переважно в найрухливіших з них, при чому він проникає, як сказано, в первинно мезенхімальні структури і захоплює потім вторинно, по продовженню, функціонально важливі елементи органів.

10. Далі удається простежити, як лентогранульоматоз починається з артеріальних прекапілярів, у стінках яких він викликає дегенеративно-регенеративні процеси. Останні ведуть до гіперплазії мезенхімальних волокнистих структур, які іноді досягають дуже великих розмірів в так званих запальних пухлинах.

IV. Диференціальний діагноз лентогранульоматозу

11. Достовірність патоморфологічного діагнозу лентогранульоматозу залежить від широти методики і витонченості техніки макро- і мікроскопічного дослідження. Об'єкти останнього треба макро- і мікротомувати. Одержані заморожуванням і після заливання в целоідин та парафін зрізи слід неодмінно проводити через гістохемічні процедури, обробляючи їх за ван-Гісоном, за Вейгертом крезил-віолетом та іншими лабораторно-фарбувальними способами.

12. Наші багаторічні дослідження, проведені разом з співробітниками на великому патоморфологічному матеріалі, зібраному з найрізноманітніших частин і ділянок людського тіла майже на всьому його протязі, показують, що лентогранульоматоз повинен мати і справді має своє патоморфологічне типове і характерне лице, яке відзначається надзвичайною рухливістю і своїм хамелеонно мінливим виразом в залежності від місця, часу і фази розвитку.

13. При такому стані справи і при таких умовах на допомогу патоморфології приходить клінічна фізіологія, кооперація з якою контролює і розв'язує патоморфологічний діагноз лентогранульоматозу в кожному окремому випадку.

14. Діагностична невловимість лентогранульоматозу пояснюється його надмірною латентністю і лентозністю. В той же час вона залежить також від морфологічної мінливості його і від значної схожості з іншими інфекційними гранульомами, організовані збудники яких достовірно нам відомі (туберкульоз, сифіліс тощо).

15. Але цим труднощі розпізнання лентогранульоматозу під мікроскопом не обмежуються. Воно ускладнюється ще не меншою різноманітністю і рухливістю алергенів, які викликають лентогранульоматоз і які іноді переплутують патогістологічну картину лентогранульоматозу до невпізнанності.

16. Стається це через те, що і при туберкульозі, сифілісі, актиномікозі, ехінококозі можуть, поряд із специфічними для них гранульомами і їхніми запатентованими збудниками, виникати також патоморфологічні прояви тканинної алергії, які зближають їх з типовим лентогранульоматозом, від чого, розуміється, справжній діагноз основної специфічної гранульоми не повинен хитатися.

17. Ми не станемо тут докладно пояснювати, від чого бувають ці ускладнення а відмітимо тільки, що вони викликали і продовжують викликати в ортодоксальних патоморфологів деякий скептицизм до учення про

лентогранульоматоз, який виживається в результаті участі представників клінічної фізіології в постановці і розв'язанні спірних питань.

18. Грунтуючись на патоморфології, можна користуватися робочим поділом лентогранульоматозу на такі групи: 1) справжні форми, 2) псевдогранульоматозні форми і 3) форми, перехідні до інфекційних гранульом і до злоякісних бластом. Остання група залежить, як згадувалося, від надзвичайної варіабельності і дивовижного тканинного узору лентогранульоматозу. Розібратися в ній помагає клінічна фізіологія, яка ставить віхи і намічає опірні пункти для патоморфологічного діагнозу.

19. Ідучи указаним шляхом, удається диференціювати лентогранульоматоз від бластом фібро-саркоматозного типу, з одного боку, і від ракових скірів — з другого. Не виключається, звичайно, перехід первинних лентогранульоматозних утворів в саркоматозні і скірозні, але ця малігнізація стається непомітно навіть і для озброєного мікроскопом ока.

20. Серед численних запальних новоутворів спостерігаються мішані і генуінні форми лентогранульоматозу, як це показує, наприклад, дослідження бантієвих спленомегалій. Справжній банті, що є чистою формою лентогранульоматозу, зберігає його справжнє патоморфологічне лице (судинний синдром, залізо-кальцієві імпрегнації тощо), яке показує, що не всяка спленомегалія при цирозі печінки є справжньою хворобою Банті. Всі інші спленомегалії належать до псевдобантієвих.

21. Генуінні хроніосептичні лентогранульоматози бувають або загальним захворюванням, або місцевим. При цьому спостерігається, як указувалось вище, найрізноманітніша гама відтінків і переходів з разючою строкатістю. Проте становище рятують орієнтовні форми гранульоматозу, з яких найкраще патоморфологічно опрацьованими справедливо вважаються куссмаулівський вузликовий періартеріїт і ашофський ревматичний вузлик, вивчений у нас докладно проф. В. Т. Талалаєвим. Немало рятує тут і тонка фарбувальна гістохемічна техніка німецьких патологів, успішно культивована радянськими патоморфологами.

Кінцеве слово

Після епохального целюлярного перевороту в 1855 р. учення про тканинну алергію, висунуте вірховським епігоном по берлінській кафедрі — R. Rössle — є в ученні про запалення другою по порядку і на цей раз імунобіологічною революцією, що потрясли основи клітинного учення про запалення і викликала його ревізію та дискусію, які сприяють освіженню застояної атмосфери однобокої целюлярної патології, замінюючи її комплексною нейро-гуморально-тканинною. Алергічна теорія ставить в патології запалення на належні місця клітину і параплазму, мікро- і макроорганізм, людину і піддослідну тварину; мікроскоп, пробірку, термостат; патоморфологію, патофізіологію, біохемію, клініку. Над нею майорить поновлений тепер лозунг: „Все для запобігання захворюванню, все для лікування хворого: і клініка, і фізіологія, і патоморфологія".

І не випадково, що зароджена за кордоном алергічна гіпотеза переростає тепер в алергічний рух в країні, де наука поставлена на небувалу височінь.

Знаменно, що на першому союзному з'їзді патологів, який 1927 р. успішно проходив в Києві, слово *алергія*, що стало тепер „віщим", не було ще голосно сказане.

Знаменно ще і те, що Академія наук УРСР є єдиною в Европі академією з медичним сектором у своєму біологічному відділі і що в гостинних стінах цієї академії уперше в Союзі збирається конференція, присвячена тій алергії, яка наново перебудовує фундамент учення про

запальний процес в патології людини і тварин, ставлячи його на тверді рейки патоморфології.

Патоморфологія алергічного процесу на сьогоднішній день не перестає переживати труднощі від того, що межі самого поняття про алергію не піддаються точному визначенню, в результаті чого при розпізнанні цього захворювання під мікроскопом не виключається можливість „пограничних сперечань".

Якщо при таких умовах патоморфологічний відділ УІЕМ-у (Харків) погодився на пропозицію Бюра конференції взяти на себе нелегке і відповідальне завдання скласти програмну доповідь по патоморфології алергічного процесу, то тільки завдяки співробітництву професора хірургічної патології Харківського медінституту А. З. Цейтліна, який успішно працює в названому відділі і який закінчує свою велику монографію по цій проблемі.

Анатомічною базою для подаваної на суд конференції доповіді служить 39-літній анатомічний архів, який зібрав зав. відділу М. Ф. Мельніков-Разведенков у Москві, Харкові, Ленінграді, Краснодарі, Дніпропетровську, Києві і який нараховує понад 130 випадків sepsis lenta, переважно найкраще вивчених його форм: 1) вузлуватого періартеріїту і 2) ревматичної пухлини.

Наша програмна доповідь є колективною працею 15 співробітників патоморфологічного відділу УІЕМ-у (Харків), які опрацьовували останніми роками патоморфологію хронічних захворювань.

Доповідь показує, що макроформа sepsis lenta характеризується разючою різноманітністю; в той же час його мікроформу удається звести до „тріади": 1) панваскуліту, 2) фіброзиту, 3) гранульоматозу. Мікроформа допомагає розібратися в трудно проходимому лісі макроформи цього захворювання виключно завдяки тісному контактові з клінікою.

При цьому треба відзначити, що вироблена відділом методика не раз перевірялася в клініці настільки успішно, що проф. А. З. Цейтлін зареєстрував у своїй хірургічній практиці до п'яти клінічних діагнозів лентогранульоматозу, підтверджених потім мікроскопом.

І тільки пафосові та ентузіазмові молодих співробітників патоморфологічного відділу на чолі з їхнім керівником проф. А. З. Цейтліним відділ зобов'язаний своїми указаними в доповіді досягненнями в розпізнанні справжньої тканинної алергії.

Але було б несправедливо промовчати про те, що серед харківських патоморфологів успішно розвивається „алергічний рух" завдяки професорам Г. Е. Земану, Т. Л. Дерману, яким, як відомо нам, охоплені здавна московські патоморфологи (проф. В. Т. Талалаєв, проф. О. І. Абрікосов та його школа, Вайль).

Отже з програмної доповіді патоморфологічного відділу УІЕМ-у (Харків) видно, що союзні патоморфологи не тільки не відстають у вивченні тканинної алергії від закордонних, але, осідлавши техніку останніх, вони обганяють їх у правильному розумінні та оцінці значення цього процесу.

———

Лентопластический гранулематоз (лентогранулематоз) как одно из морфологических проявлений аллергии

Акад. Н. Ф. Мельников-Разведенков

На основании продолжительного (около 30 лет) изучения обширного (до 150 случаев) анатомического материала автор склонен утверждать, что основные патоморфологические признаки аллергии при хрониосепсисе сводятся к: 1) васкулиту, 2) фиброзиту, 3) гранулематозу, 4) нервно-циркуляторному некрозу, 5) сосудистому размножению — мультипликации предкапиллярных артерий, не говоря о других признаках, среди которых фибриноидное перерождение средней оболочки артерий, как и макро- и микроскопическую отечность ткани, можна поставить на одно из первых мест.

Вслед за фибриноидной альтерацией средней оболочки развивается репаративно регенеративный, преимущественно в районе адвентиции процесс с образованием типичных для хрониосепсиса гранулем, причем цитоархитектоника последних слагается главным образом из ретикулоэндотелиальных элементов (гистиоцитов и макрофагов). Активное участие в их образовании принимают также лимфоциты, плазмоциты и сосудистый эндотелий, из которого иногда образуются в изобилии крупные гигантские клетки.

Эта гранулема имеет сходство, по отсутствию в ней кровеносных капилляров, с туберкулезной гранулемой и в то же время своими воспалительными инфильтратами в стенке кровеносных сосудов она сильно похожа на сифилитическую гранулему. Однако от той и другой она отличается отсутствием казеозного и гуммозного некрозов.

Сопоставляя друг с другом вышеприведенные данные, можно сделать заключение, что наряду с туберкулезной и сифилитической гранулемами, в ряду инфекционных гранулем должна занимать свое определенное место похожая на них, но не идентичная с ними, своеобразная гранулема, наблюдаемая при заболеваниях типа лентозного сепсиса, которая заслуживает, по мнению автора, сокращенного названия „лентогранулемы", т. е. своеобразной, свойственной лентозному сепсису, гранулемы. Последняя и является одним из морфологических проявлений септической аллергии.

К особенностям лентозной аллергии относится ее свойство подкрадываться незаметно к здоровому человеку, избирая для своего воздействия самые разнообразные анатомические территории и отличаясь изумительным полиморфизмом, причем морфологические изменения относительной свежести и давности как-то неожиданно перемешиваются друг с другом на довольно коротком протяжении.

Принимая во внимание сказанное о лентозной аллергии, нельзя не признать, что учение о ней имеет право на свое место в патологии инфекционных заболеваний и что в практическом отношении патоморфология лентосептических гранулем составляет прочную базу для их клиники. Последняя отличается хамелеонной пестротой симптомов, зависящей от анатомической локализации процесса, причем к наиболее устойчивым признакам ее можно отнести субфебрильность, болезненность, кровоточивость, отек, омертвление.

Таким образом, предлагаемый автором термин „лентогранулематоз" полнее, чем другие, охватывает комплексное представление о хрониосептической аллергии типа лентосепсиса.

Granulomatose lentoplastique (Lentogranulomatose) comme une des manifestations morphologiques de l'allergie

N. Melnikov-Rasvédenkov, membre de l'Académie

Les recherches anatomiques conduites pendant presque 30 ans par l'auteur sur une vaste échelle (150 cas environ) le portent à conclure que les symptômes morphologiques principaux de l'allergie au cours d'une septicémie chronique sont les suivants: 1° vasculite, 2° fibrosite, 3° granulomatose, 4° nécrose d'origine névro-circulatoire, 5° croissance du réseau vasculaire — multiplication des précapillaires, — sans compter d'autres symptômes parmi lesquels une dégénérescense fibrinoïde de la tunique moyenne des artères, un oedème macro- et microscopique des tissus figurent au premier rang.

Aussitôt après une altération fibrinoïde de la tunique moyenne on voit apparaître, surtout au niveau de l'adventice, un processus réparateur-régénérateur suivi de granulomes typiques pour une septicémie chronique; ces granulomes sont formés en général d'éléments réticulo-endothéliaux (histiocytes et macrophages), aussi des plasmocytes, lymphocytes et de l'endothélium vasculaire au dépens duquel les cellules géantes se forment quelquefois en abondance.

Un granulome ainsi constitué ressemble à un granulome tuberculeux par l'absence des capillaires sanguins, et il ressemble d'autre part à un granulome de la syphilis par des infiltrats inflammatoires siégeant dans la paroi vasculaire. Toutefois, il diffère de l'un et de l'autre par l'absence de nécrose caséeuse et de nécrose gommeuse.

L'ensemble des données ci-dessus permet de conclure qu'en plus des granulomes tuberculeux et de la syphilis un autre granulome très similaire mais non identique doit aussi figurer au nombre des granulomes infectieux, — ce granulome original se manifeste au cours d'une septicémie latente, et mérite, selon l'auteur, un nom abrégé „lentogranulome", en d'autres termes granulome original, propre à une septicémie latente; il est une des manifestations morphologiques de l'allergie d'origine septique.

L'allergie latente a ses caractères particuliers, — elle frappe imperceptiblement un sujet en apparence sain, atteint différents points de l'organisme, est très polymorphe dans ses manifestations; elle donne lieu à observer des images tout-à-fait inattendues: sur une assez courte étendue de la préparation on voit les lésions récentes se confondre avec les lésions anciennes.

Il s'ensuit de tout ce qui été dit de l'allergie latente qu'elle a droit à occuper sa place respective dans la pathologie des affections infectieuses et que la pathomorphologie des granulomes dus à une septicémie latente présente une base solide dans les travaux cliniques. Le tableau clinique du cours d'une allergie latente est très polymorphe et varie en raison du siège anatomique du processus morbide; les symptômes les plus constants sont: un état subfébrile, une maladivité générale, des hémorragies, des oedèmes et des foyers nécrotiques. Ainsi, „lentogranulomatose" — terme proposé par l'auteur — reflète plus amplement que d'autres termes la conception complexe de l'allergie due à une septicémie chronique, et il souligne en même temps une des manifestations de cette affection.

Спонтанна гангрена в світлі учення про алергію

Я. М. Волошин (Харків)

Питання про спонтанну гангрену продовжує лишатися актуальним питанням сучасної хірургії, — воно не сходить з сторінок періодичної преси і з порядку денного хірургічних з'їздів. Очевидно, цим пояснюється те, що оргбюро конференції включило це питання в порядок денний такого авторитетного зібрання. Сучасне вивчення проблеми спонтанної гангрени характеризується спільною роботою патологоанатомів і клініцистів — застосуванням властивих їм методів роботи.

Під спонтанною гангреною розуміють хронічне загальне захворювання судин з переважним ураженням їх на нижніх кінцівках, що веде до змертвіння кінцівки без ясної етіології. Численні назви цієї хвороби намагаються терміном точніше визначити гістогенетичну і патогенетичну суть її.

Патологоанатомічний субстрат хвороби давно і багато вивчається, але, не зважаючи на це, тканинна маса, що обтурює судину, і далі лишається предметом розбіжностей. Так, Вінівартер перший прийшов до висновку, що процес полягає у проліферації клітин інтими, яка (проліферація) веде до утворення волокнистої тканини, що облітерує просвіт. За Цеге-фон-Мантейфелем, мова мовиться про первинний пристінковий тромбоз в дегенеративно змінених судинах кінцівки. Бюргер, у протилежність згаданим авторам, зводить основу змін до біохемічних та фізико-хемічних властивостей крові і вторинних запальних процесів у стінці. Таке уявлення про патологоанатомічну картину найбільш відповідає сучасному тлумаченню, поданому Целеном, Егером та іншими. На думку Целена, первинним моментом, що спричиняє закриття судини, є не тромбоз, а запальна проліферація тканини, яка походить з інтими або інших шарів стінки і з'являється як на артеріях, так і на венах.

Спостерігаючи картину інфільтратів стінки і периваскулярних запальних невеликих фокусів у найдрібніших розгалуженнях серед м'язів і в vasa vasorum, автор прийшов до висновку, що тут є не тільки ураження судин, але і страждання всієї мезенхіми, яке тяжко позначається на судинах і, залежно від локалізації, дає ту чи іншу клінічну картину. Грубемайже так само уявляє зміни при спонтанній гангрені. Він вважає, що у великих артеріях спостерігаються явища, аналогічні повторному тромбоендокардитові; в середніх же артеріях є фібринозні тромби, які мають тканину, що організується, з гігантськими клітинами; в малих артеріях спостерігається картина вузликового періартеріїту.

Чим же пояснити описані патологоанатомічні зміни? Яка етіологія і патогенез страждання? Теорії артеріосклеротична (Цеге-фон-Мантейфель), аутотоксична (Оппель), нервова (Сперанський, Молотков), інфекційна (Рабіновіч) та інші мають у собі ряд суперечностей і недостатньо пояснюють етіологію та патогенез спонтанної гангрени. Тому з приводу їх виникла відома всім полеміка. Ми дозволимо собі не спинятися на цих досить висвітлених у літературі питаннях і перейдемо до даних останнього часу.

Описані Бюргером патологоанатомічні прояви (гострі тромбофлебіти гігантськоклітинного характеру, інфільтрація навколо судин, артеріїти без дегенеративних змін у стінках) наводили думку його на наявність запального процесу в стінці судини, спричиненого, може бути, специфічним збудником.

Schmidt-Weyland при штучному стрептококовому сепсисі, спричиненому впорскуванням адреналіну, а потім і бактеріальних токсинів, викликав тромбоз і дальший некроз, які гістологічно нагадували тромбангіїт. Ось чому, на думку цього автора, повинна заслужувати уваги фокальна інфекція при бюргерівській хворобі, а в людини слід ще зважати на циркулюючі „анафілактичні" фактори.

Ці думки дістали дальший розвиток у Целена, який, трактуючи свої дослідження на підставі робіт Клінге та інших, говорить про зміни реактивної здатності — сенсибілізації — тканини на повторні впливи („алергія в розумінні гіперергії") і порівнює ендартеріїт з angiitis rheumatica. Називаючи це захворювання „infectangiitis", він далі робить такий висновок: „Спонтанна гангрена надзвичайно близько стоїть до інфекційного ревматизму і може бути віднесена до цього захворювання". Мова мовиться про запальне ураження судинного сполучнотканинного апарату, яке розвивається під впливом хронічних або часто рецидивуючих, можливо, бактеріальних впливів і передумовою якої є особлива чутливість тканин, основана частково на природженій індивідуальній схильності, частково — на набутій слабкості сили опору. Аналогічні погляди висловив Егер, який вважає, що спонтанна гангрена в юнаків в частині випадків основана на особливій формі реакції інтими судин на різні шкідливості і що тромбангіїт є загальне захворювання судинного апарату, як rheuma і periarteriitis nodosa.

Грубер цю особливу форму реакції прямо називає алергічною. Абрікосов вважає, що найясніші картини гіперергічних поразок судин дає гострий ревматизм (Клінге, Рессле), злоякісний нефросклероз (як ми вже сьогодні чули) і близькі до них periarteriitis nodosa та трамбангіїт. Ураження судин при останніх захворюваннях, на думку Герценберг, ідентичне, хіба що при тромбангіїті відмічається підсиленіша тенденція до ураження інтими судини і її тромбозу. Злотніков у своїй монографії „Узелковый периартериит" вважає обидва ці захворювання виразом алергічного стану, проявом гіперергічної фази імунітету. Клінічним підтвердженням викладеного є випадок Тареєва, де клінічний діагноз „ревматизм, спонтанна гангрена" відповідав анатомічному діагнозові periarteriitis nodosa в підшкірних біопсованих вузликах і облітеруючому тромбангіїтові в ампутованій кінцівці, а також випадок Фісселя, де в судинах ампутованих кінцівок були типові ревматичні вузлики.

Отже останні літературні дані, визнаючи існування ряду алергічних станів, де діє той же „патогенетичний механізм" (гіперергія), зачислюють до них і тромбангіїт.

Морфологічні прояви при спонтанній гангрені слід розглядати як гіперергічну реакцію макроорганізму на надходження алергенів, якими можуть бути і екзо-, і ендотоксини різних мікробів та інфекцій.

Дозвольте перейти до наших даних.

Ми дослідили дев'ять кінцівок, ампутованих з приводу типової спонтанної гангрени. Техніка дослідження така: судинно-нервовий пучок по всій своїй довжині випрепаровувався із щойно ампутованої кінцівки і фіксувався в формаліні. Потім, користуючися звичайною гістологічною технікою, ми досліджували цей пучок на різному протязі. Пофарбування звичайне (за ван-Гісоном, гематоксилін-еозин) і на еластичну тканину — за Вейгертом. Вже під час препарування звертало на себе увагу те, що

судини і нерви перетворені в один спільний, часто досить масивний тяж. Звичайна рихла сполучнотканинна клітковина їх перетворена в тверду рубцеву тканину, яку іноді доводилося відокремлювати гострим інструментом. На ці явища периваскуліту звернули увагу Волковіч, Целен, Єгоров та інші. На наш погляд, периваскуліт є одним з проявів лентогранульоматозу (granulomatosis lenta). Макроскопічна картина досить однакова в усіх випадках. Це тяжі різної довжини (20—24 *см*), білявого кольору, твердої консистенції з досить гладкою поверхнею, на якій де-не-де є варикозні випинання. При обмацуванні відчуваються іноді вузлуваті нерівності, а стінка місцями тверда, місцями м'яка. На розрізі, крім нервового компактного волокнистого пучка, спостерігається ряд просвітів кровоносних судин, стінки яких то тонкі, то масивні і товсті. Просвіти то затромбовані, то щілиноподібні або зірчасті, то звужені і зяють.

Ми усвідомлюємо, що спостерігані нами зміни характерні для пізніших проявів хвороби, бо ампутована кінцівка, звичайно, не попадає на початку хвороби в руки хірурга.

Не маючи змоги через обмеженість часу спинитися на описі окремих випадків, дозвольте подати коротке резюме наших мікроскопічних досліджень.

Всі види судин охоплені запальним процесом; не пощаджені і нерви. Характер цього запалення різноманітний — від гострого і підгострого до рубцевого склерозу. У процес захоплюються всі судинні оболонки; правда, в дрібних і середніх судинах пошкоджена переважно периферична зона, але в той же час інтима, особливо в великих судинах, не лишається безучасною до проліферації, яка веде до тромбозу та облітерації судинного просвіту. Membrana elastica interna при цьому розволокнюється, розпадається на пучки. В деяких випадках в інтимі вени відмічається *типовий ашофський вузлик*, який складається з ретикулярної строми і гігантських епітеліоідних клітин та гістіоцитів. В інших випадках найдено характерні для вузликового періартеріїту *гранульоми*, які складаються з гістіоцитів, фібробластів та плазмоцитів. Місцями просвіт судини з круглого перетворений у трапецеподібний в результаті рубцевого зморщування періартеріальної гранульоми, а місцями цілком облітерований. В масі, яка облітерує судину, можна спостерігати серед гістіоцитарних і епітеліоідних елементів гранульоми *типові гігантські клітини*.

На нашу думку, відбувається спершу гострий інфекційний панартеріїт, який переходить потім у підгострий і в хронічний; особливістю його є повільний („лентосептичний") запальний процес із схильністю до фіброзиту і склерозу, аналогічно процесам ревматоідного характеру. Всі реактивні явища сходять, отже, до типових змін мезенхімальних елементів у судинній стінці і навколо неї. Нерви місцями пронизані потужними прошарками сполучної тканини, іноді настільки, що на вангісонівських препаратах видаються червоними, а місцями навколо них помітно обідок гранульоматозної тканини, який складається з фібробластів, епітеліоідних клітин, а також з облітерованих в ній капілярів.

Ми вже сьогодні чули, що своєрідний патологічний процес, який характеризується клінічним поліморфізмом (незаживаючі виразки шкіри, хронічні запальні пухлини), але об'єднується характерними ознаками клінічної картини і єдиною патоморфологічною базою (поєднання васкуліту, фіброзиту і гранульоми), названий акад. М. Ф. Мельніковим-Разведенковим „патергічним, лентосептичним гранульоматозом" (скорочено „лентозний гранульоматоз" — granulomatosis lenta).

З добре вивчених проявів останнього слід назвати вузликовий періартеріїт, а на підставі клінічних спостережень над хворими на спонтанну гангрену і наших патоморфологічних даних, а саме поєднання в них

васкуліту, фіброзиту та гранульоми, і спонтанну гангрену (в деяких випадках). Я не буду спинятися на формальному і каузальному генезисі лентозного гранульоматозу, що вичерпно зроблено в доповідях акад. М. Ф. Мельнікова-Розведенкова і проф. А. З. Цейтліна. Відзначу проте, що з викладеного мною погляду заслужує інтересу припущення проф. Давидовського, що облітеруючий ендартеріїт може бути наслідком не тільки тих або інших інфекцій, але і деяких мало вивчених інтоксикацій, наприклад, при спонтанній гангрені. Заслужує також уваги взаємовідношення спонтанної гангрени і хроніосепсису.

Отже ми зачислюємо спонтанну гангрену в *частині випадків* до одного з клінічних проявів лентозного гранульоматозу і тим самим заносимо її в рубрику алергічних захворювань, про що вже досить сказано у вищеподаних літературних даних.

Розв'язання ж етіологічних моментів, а в нашій інтерпретації бактеріологічної проблеми лентозного гранульоматозу, повинне стати предметом майбутніх досліджень.

Самопроизвольная гангрена в свете учения об аллергии

Я. М. Волошин (Харьков)

Вопрос о самопроизвольной гангрене продолжает оставаться актуальным вопросом современной хирургии. Современное нам изучение проблемы самопроизвольной гангрены характеризуется совместной работой патоморфолога и клинициста.

Под спонтанной гангреной понимают хроническое общее заболевание сосудов с преимущественным поражением их на нижних конечностях, имеющее в конечном итоге омертвение конечности без ясного этиологического момента. Различными наименованиями этой болезни пытаются более точно определить гистогенетическую и патогенетическую его сущность.

Винивартер впервые пришел к выводу, что процесс заключается в пролиферации клеток интимы, ведущей к образованию облитерирующей просвет волокнистой ткани. По Цеге-фон-Мантейфелю, имеется первичный пристеночный тромбоз в дегенеративно измененных сосудах конечности. Бюргер, в противоположность приведенным авторам, сводит основу изменений к биохимическим и физико-химическим свойствам крови и вторичным воспалительным процессам в стенке.

По мнению Целена, первичным, вызывающим закрытие сосуда, моментом является воспалительная пролиферация интимы или других слоев стенки артерий и вен. Кроме того, имеется страдание всей мезенхимы.

Грубер почти идентично представляет изменения и считает, что в больших артериях наблюдаются явления, аналогичные повторяющемуся тромбоэндокардиту; в средних находят фибринозные тромбы, содержащие организующуюся ткань с гигантскими клетками, в малых — картину узелкового периартериита.

Какова этиология и патогенез страдания? Появившиеся одна за другой теории — артериосклеротическая (Цеге-фон-Мантейфель), аутотоксическая (Оппель), нервная (Сперанский, Молотков), инфекционная (Рабинович) и другие — содержат в себе ряд противоречий и недостаточно объясняют этиологию и патогенез страдания.

Бюргер патологоанатомические проявления (острые тромбофлебиты гигантоклеточкового характера, инфильтрации вокруг сосудов, артериты без дегенеративных изменений в стенках) считал воспалительными,

вызванными, быть может, специфическим возбудителем. По мнению Schmidt-Weyland'a, заслуживает внимания фокальная инфекция при бюргеровской болезни, а у человека следует еще считаться с циркулирующими „анафилактическими" факторами. Целен говорит об изменении реактивной способности — о сенсибилизации — ткани на повторные влияния („аллергия в смысле гиперергии") и сравнивает эндоартериит с angiitis rheumatica, называя последнее заболевание „infectangiitis".

По Егеру, спонтанная гангрена юношей в части случаев основана на особой форме реакции интимы сосудов на различные вредности и тромбангиит есть общее заболевание сосудистого аппарата. Грубер эту реакцию называет аллергической. Абрикосов считает, что наиболее ясные картины гиперергических поражений сосудов дает острый ревматизм, злокачественный нефросклероз и близко к ним стоящие periarteriitis nodosa и тромбангиит. По Злотникову, оба эти заболевания есть проявлением гиперергической фазы иммунитета.

Итак, последние литературные данные, доказывая существование целого ряда аллергических состояний, где действует тот же „патогенетический механизм" (гиперергия), разрешают относить к этим изменениям и тромбангиит. Морфологические проявления при спонтанной гангрене следует рассматривать как гиперергическую реакцию макроорганизма на поступающие аллергены, в качестве которых могут служить и экзо- и эндотоксины разных микробов и инфекций.

Мы исследовали девять конечностей, ампутированных по поводу типично протекавшей клинически самопроизвольной гангрены. Сосудисто-нервный пучок по всей длине выпрепаровывался из свеже ампутированной конечности и фиксировался в формалине. Пучок исследовался на различном протяжении. Окраска—обычная по ван-Гисону, гематоксилин-эозином на эластическую ткань по Вейгерту.

Макроскопическое исследование. Сосуды и нервы превращены в один общий, часто довольно массивный, конгломерат-тяж; обычно рыхлая соединительнотканная клетчатка их превращена в плотную рубцовую ткань. Стенки сосудов на своем протяжении имеют различную плотность, а просветы не затромбированы или сужены и зияют. На наш взгляд, это одно из проявлений лентогранулематоза.

Описанные изменения характерны для поздних проявлений болезни, так как ампутацию конечности хирург производит обычно в поздних стадиях болезни.

Микроскопическое исследование. Все виды сосудов охвачены воспалительным процессом; не пощажены и нервы. Характер этого воспаления разнообразен,— от острого и подострого до рубцового склероза. В мелких и средних сосудах поражена преимущественно периферическая зона, но и интима, особенно в крупных сосудах, не остается безучастной к пролиферации, которая ведет к тромбозу и облитерации сосудистого просвета. Membrana elastica interna при этом разволокняется, распадается на пучки. В некоторых случаях в интиме вены *отмечаются типичные ашофские узелки*, состоящие из ретикулярной стромы и гигантских эпителиоидных клеток и гистиоцитов; в других найдены характерные для узелкового периартериита гранулемы, состоящие из гистиоцитов, фибробластов и плазмотоцитов. В обтурирующей сосуд массе можно наблюдать среди гистиоцитарных и эпителиоидных элементов гранулемы *типичные гигантские клетки.*

По нашему представлению, вначале происходит острый инфекционный панартериит, переходящий затем в подострый и в хронический, причем особенностью его является медленно протекающий („лентосептический") воспалительный процесс с наклонностью к фиброзиту и склерозу, ана-

логично процессам ревматоидного характера. Все реактивные явления сводятся, таким образом, к типичным изменениям мезенхимных элементов в сосудистой стенке и около нее.

Нервы местами пронизаны мощными прослойками соединительной ткани, а местами вокруг них заметна кайма гранулематозной ткани, состоящей из фибробластов, эпителиоидных клеток, а также заключающихся в ней облитерированных капилляров.

Заслуживает интереса предположение проф. Давыдовского, что облитерирующий эндартериит может быть следствием не только тех или иных инфекций, но и некоторых мало изученных интоксикаций, например, при спонтанной гангрене. Также заслуживает интереса взаимоотношение спонтанной гангрены и хрониосепсиса.

Изложенные нами патоморфологические данные и наблюдения над больными в клинической обстановке позволяют, по мнению автора, причислить спонтанную гангрену *в части случаев* к одному из клинических проявлений лентозного гранулематоза (акад. Н. Ф. Мельников-Разведенков) и тем самым занести ее в рубрику аллергических заболеваний.

Разрешение же этиологических моментов, а в нашей интерпретации бактериологической проблемы лентозного гранулематоза, должно стать предметом дальнейших исследований.

Gangrène spontanée à la lumière de l'allergie

J. Volochine (Kharkov)

La nature de la gangrène spontanée n'est pas encore élucidée. Le clinicien et le morphologiste concourent à la résoudre.

Sous le nom de gangrène spontanée on comprend une affection chronique des vaisseaux (surtout sur les membres inférieurs) de nature inconnue et qui aboutit à une mortification des tissus. Par différents noms donnés à cette affection on tend à préciser sa nature pathogénique.

Winterwanter était le premier à conclure qu'il s'agit d'une prolifération de la tunique interne amenant une oblitération des vaisseau. Selon Zege von Manteufel c'est une thrombose primitive des vaisseaux en voie de dégénérescence. Bürger voit la cause principale dans les caractères particuliers bio- et physico-chimiques du sang et dans l'inflammation secondaire des parois vasculaires. Pour Zehlen c'est une prolifération inflammatoire de la tunique interne ou d'autres tuniques du vaisseau, — le mésenchyme est toujours lésé.

Dans les grosses artères on trouve, selon Gruber, des lésions analogues à celles observées dans une thrombo-endocardite, dans les artères de calibre moyen — des thromboses fibrineuses en voie d'organisation et contenant des cellules géantes, dans les artérioles — une périartérite noueuse.

Quelles sont l'étiologie et la pathogénie de cette affection? Une suite de théories telles que la théorie artériosclérotique (Zege von Manteufel), autotoxique (Oppel), infectieuse (Rabinovitch), d'origine nerveuse (Spéransky, Molotkov) et autres sont contradictoires et n'expliquent pas l'étiologie et pathogénie de l'affection.

Bürger considère les lésions anatomiques (thrombophlébite aiguë à cellules géantes, infiltration périvasculaire, artérite sans lésions dégénératives des parois), comme d'origine inflammatoire, dues peut-être à l'action d'un agent spécifique. Schmidt — Weyland fixe l'attention sur l'infection locale dans la maladie de Bürger; mais chez l'homme nous ne pouvons négliger l'action des agents anaphylactiques. Zehlen souligne une modification de la réactivité des tissus — sensibilisation — à une action répétée („allergie prise dans le sens de

hyperergie"), il compare l'endocardite à une angiitis rheumatica, donnant à cette dernière le nom infectangiitis.

Eger estime que la gangrène spontanée des adolescents peut être due à une réaction originale inhabituelle de la tunique interne à divers agents nuisibles et que la thrombangiite n'est que l'expression d'une affection de tout le système vasculaire. Selon Gruber c'est la réaction allergique. Abrikosov dit qu'un rhumatisme aigu, une nephrosclérose maligne, ainsi qu'une périartérite noueuse et thrombangiite permettent toujours de constater des images très nettes des lésions hyperergiques. Selon Zlotnikov une périartérite noueuse et une thrombangiite manifestent la phase hyperergique de l'immunité.

Or, tous les auteurs admettent une suite d'états allergiques d'une même provenance — hyperergique — la thrombangiite y figure aussi. Il convient d'envisager les symptômes de la gangrène spontanée comme réaction hyperergique aux allergènes — diverses endo- et exotoxines.

Nous avons examiné dix membres amputés en raison d'une gangrène spontanée typique. Nous prélevons tout le faisceau névro-vasculaire sur un membre amputé et le fixons au formol. Coloration par la méthode de van Gieson, à l'hématéine-éosine; les fibres élastiques — suivant Weigert.

L'examen macroscopique: les vaisseaux et les nerfs présentent un ensemble inséparable, le tissu conjonctif est devenu très dense; les vaisseaux ne sont pas de la même consistance sur tout leur parcours; leur lumière est rétrécie ou reste béante. Nous voyons ici certains caractères propres à la granulomatose latente.

Les lésions décrites sont typiques pour un processus avancé; le scalpel n'intervient d'ordinaire que si la maladie est très avancée.

A l'examen microscopique on voit une inflammation des vaisseaux et des nerfs à stades différents — aigu, subaigu, sclérotique. Dans les vaisseaux moyens et les petits on note des lésions siégeant surtout dans la zone périphérique, mais la tunique interne présente aussi une hyperplasie qui amène la thrombose et l'oblitération du vaisseau. La membrane élastique interne est effritée. Dans certains cas nous avons vu des ganglions typiques d'Aschoff, composés de tissu réticulaire et de cellules épithéloïdes géantes et histiocytes; ils siégeaient dans la tunique interne des veines; nous avons vu aussi des épaississements nodulaires propres à une périartérite noueuse, ils étaient formés d'histiocytes, de fibroblastes et plasmocytes. Dans la masse, oblitérant la lumière on voit des *cellules géantes* intercalées parmi les histiocytes et les cellules épitheloïdes.

Nous pensons que le processus commence par une artérite infectieuse aiguë; il devient ensuite chronique; une marche lente est caractéristique pour ce processus („lentoseptique") inflammatoire qui dégénère peu à peu en une fibrosite et sclérose, comme nous le voyons dans un processus rhumatismal. Nous constatons donc des lésions typiques du mésenchyme, siégeant dans la paroi du vaisseau et dans son voisinage.

Cà et là d'abondantes fibres conjonctives envahissent les nerfs, par endroit on voit autour des nerfs un tissu granulomateux composé de fibroblastes, de cellules épithéloïdes et de capillaires oblitérés.

Danilevsky estime que l'endartérite oblitérante peut être causée non par des infections seulement, maisn aussi par quelques intoxications encore peu connues, — dans la gangrène spontanée par exemple.

L'ensemble des images anatomiques et des observations cliniques permet de reconnaître dans certains cas de gangrène spontanée les caractères de la granulomatose latente (Melnikov-Razvédenkov) et par celà même de classer la gangrène spontanée dans le cadre des affections allergiques.

C'est aux recherches ultérieures d'expliquer l'étiologie de la gangrène spontanée — le problème bactériologique de la granulomatose latente.

Незаживаючі шкірні виразки алергічного походження

О. М. Руденко (Харків)

В останні роки ряд робіт вносить ясність у наше уявлення про морфологічну суть багатьох проявів алергічних реакцій організму і його тканин. В розробці цього питання не останню роль відограють роботи патоморфологічного відділу УІЕМ-у (Харків) про алергічні зміни тканинних реакцій при хроніосепсисі і гнійно-септичних інфекціях. Вивчення цього питання в клініко-анатомічному розрізі дозволило дати патоморфологічну характеристику хроніосептичній алергії, яка (характеристика) вилилася в учення про „лентогранульоматоз". За компетентним визнанням клініцистів і морфологів, запропонований акад. М. Ф. Мельніковим-Разведенковим термін *лентогранульоматоз* повніше, ніж інші терміни, передає комплексне уявлення про хроніосептичну алергію типу лентосепсису, становлячи один із морфологічних проявів її.

Наявний в патоморфологічному відділі УІЕМ-у великий анатомічний матеріал про ураження лентогранульоматозом різних тканин і органів дозволяє нам виділити деякі з багатогранних клінічних форм його. Опрацьовуючи випадки поширення цього процесу в підшкірно-жировій клітковині в тісному контакті з хірургічною клінікою, ми виділили покищо дві форми лентогранульоматозного ураження: перша — слоновість, друга — незаживаючі виразки.

Не висвітлюючи в даній роботі першої форми, ми спинимося на другій, тобто на незаживаючих виразках, особливо в молодому віці. Хірургам відоме це захворювання, що доводить пацієнта і лікаря до відчаю і триває роками, уперто не піддаючися лікуванню і роблячи хворих у квітучому віці інвалідами.

Клініка знає ряд виразок, які можуть бути зачислені до незаживаючих, але при яких етіологічні моменти виявлені (виразки на грунті туберкульозу, сифілісу, варикозні виразки тощо). Лишається ж ряд таких незаживаючих виразок, де найретельніший аналіз не виявляє причин їх виникнення. Патогенез таких виразок і досі загадковий. В останні роки у зв'язку з виникненням учення про трофічні розлади деякі автори патогенез цих виразок зводять до порушення трофіки. І тому в клініці дуже часто такі незаживаючі виразки неугрунтовано зачислюють до „трофічних".

Отже шукання патогенезу незаживаючих виразок шкіри є, безперечно, актуальним завданням хірургічної патології.

Ці виразки звичайно починаються поступово, іноді під впливом чисто випадкових зовнішніх причин, іноді без них. Вони набирають часто хронічної форми, рідше — підгострої, поступово збільшуючися в розмірах, виявляючи тенденцію до рецидивування, геморагій і невралгічних болів. Якщо старанно спостерігати таких хворих довгий час і стежити за їх температурною кривою, то звичайно удається виявити періодичну субфебрильну температуру.

Вік захворілих може бути різний, але особливого інтересу це захворювання заслужує в молодих хворих. Локалізація виразок може бути

найрізноманітніша. Вивчення клініки цього захворювання дозволяє думати про якусь повільну хронічну інфекцію, про якийсь хроніосепсис.

Отже клінічний перебіг незаживаючих виразок шкіри дуже близький до клінічного перебігу хроніосептичної алергії.

За акад. М. Ф. Мельніковим-Разведенковим, до найстійкіших симптомів цього захворювання належать: субфебрильність, болючість, кровоточивість і схильність до некрозів та набряків. Для діагнозу хроніосептичної алергії мало самих клінічних ознак; треба мати і відповідне „патоморфологічне лице". Наш матеріал показує, що це захворювання має свій типовий і характерний патоморфологічний прояв; правда, воно надзвичайно варіабельне, бо залежить від місця, часу і фази ураження. За акад. М. Ф. Мельніковим Разведенковим, основні патоморфологічні ознаки алергії при хроніосепсисі сходять до: 1) васкуліту, 2) фіброзиту, 3) гранульоматозу, 4) нервово-циркулярного некрозу (Артюса), 5) судинного розмноження — мультиплікації — прекапілярних артерій. З інших патоморфологічних ознак на перше місце треба також поставити фібриноідне переродження середньої оболонки артерій і макро- та мікроскопічну набряклість тканин.

Видимо, цей процес в деяких випадках може бути чисто місцевим, в інших же — поширенішим.

Каузальний генезис цього захворювання здебільшого інфекційний. Цей процес можна зачислити до поліетіологічних, але монопатогенетичних процесів. У своїй фундаментальній роботі проф. Цейтлін вважає, що збудниками цього процесу, з усією імовірністю, є збудники звичайної гнійно-септичної інфекції, при чому центр ваги припадає не на той або інший вид мікроорганізму, а на своєрідну тканинну реакцію алергізованого макроорганізму. Безперечно, звичайні гнійно-септичні збудники відограють роль переважного, але не єдиного фактора. Токсини їх можуть бути теріотропними, флеботропними, лімфотропними і, нарешті, нервотропними, в залежності від чого у морфологічній картині можуть бути яскравіше виявлені зміни того або іншого компоненту судинно-нервового пучка. За проф. Абрікосовим, різноманітні інфекційні і токсичні впливи, не викликаючи безпосередніх змін у судинах, можуть сенсибілізувати їх і створити алергію у формі підвищеної чутливості судинних стінок. В дальшому в них при повторному діянні того ж алергену або від діяння неспецифічного моменту виникають гіперергічні зміни. Треба підкреслити, що для підведення бази хроніосептичної алергії під патогенез незаживаючих виразок шкіри не досить самої клініки: діагноз може бути поставлений тільки при цілковитій відповідності клініко-анатомічної картини, при чому виявлення моментів сенсибілізації і розв'язуючого фактора відограє далеко не останню роль. Тільки при додержанні всіх цих умов ми можемо встановити справді алергічну природу незаживаючих виразок.

Переходячи до опису випадків, спостережених нами у хірургічній клініці Українського інституту удосконалення лікарів (Харків) при строгому додержанні всіх умов, ми дозволимо собі подати тут найкоротший опис тільки чотирьох найхарактерніших випадків.

Випадок 1. Хвора О., 18 років. В ранньому дитинстві хворіла на грип і ангіну. В дванадцять років перенесла операцію з приводу якогось виду кишкової непрохідності, після чого в неї лишилась невелика калова нориця у правій ілеоцекальній ділянці. Через два роки хворій було зроблено антирабічне щеплення, і на місці іньекції, в правій верхній половині живота, утворилась виразка. Ця виразка повільно прогресувала протягом п'яти років, не піддаючись всіляким методам консервативної і хірургічної терапії. Виразка була дуже болюча і кровоточива. На час вступу хворої у клініку виразка мала в діаметрі до 8 *см*. Хвора була різко анемічна. Температура весь час субфебрильна, часом фебрильна. Захворювання на сифіліс і туберкульоз виключалися. Виразка була резектована, але рецидивувала. Крім того, після вливання фізіологічного розчину на місці іньекції, в ділянці правого стегна, утворилася такого ж характеру виразка, яка теж була резектована і яка теж рецидивувала. Стан хворої був тяжкий, стали наростати явища непрохідності, і хвора незабаром загинула.

Одержані при операції препарати обох виразок були докладно патогістологічно досліджені. Ці зміни показують, що при хроніосептичній алергії морфологічні зміни у лімфатичних судинах не поступаються ні ступенем, ні значимістю змінам у венах і навіть артеріях (рис. 1).

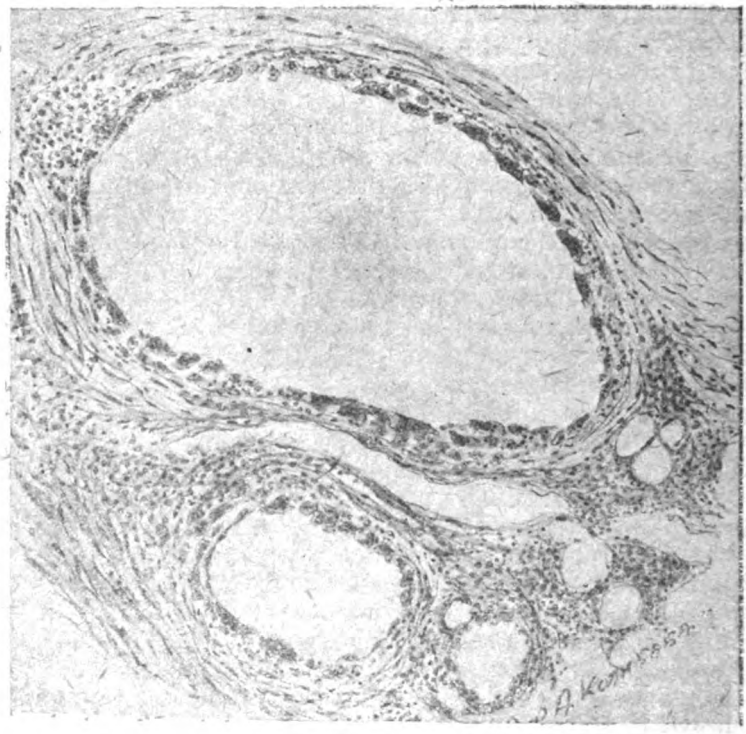


Рис. 1. Дві розширені лімфатичні судини в стані запалення. Зовні — інтима, багата гігантськими клітинами. Стінки судин потовщені в той же час інфільтровані; навколо них — кілька гранульом.

Цей випадок говорить про те, що в єдиному патогенезі хроніосептичної алергії зацікавлена вся судинна система. Скрізь процес має однаковий запальний продуктивний характер. Повсюди він проявляє те саме морфологічне лице: такий же фіброзит, такий же васкуліт і гранульоматоз з типовими для нього клітинними елементами (рис. 2).

В даному випадку ми на підставі клінічної картини і явищ сенсибілізації та неспецифічної алергії вважаємо, що патогенез незаживаючих виразок має алергічну природу.

Випадок 2. Хвора Г., 20 років. Починаючи з семи років хворіла два роки на ангіни; видалено мигдалики, після чого лишилась субфебрильна температура. У 15 років хвора була оперована з приводу хронічного апендициту. Через кілька день після зняття швів верхній ріг рани розійшовся, і там стала утворюватися виразка, яка поступово збільшувалася. Через три роки без ніякої видимої причини утворилась така ж виразка на правому стегні. Виразки дуже болючі і схильні до кровоточивості. Хвора перебуває під нашим спостереженням багато років. За цей час вона була піддана різним консервативним і оперативним (до 25 разів) методам лікування, проте безрезультатно. Захворювання на туберкульоз, сифіліс виключені. Клінічна картина хроніосепсису.

Численні хірургічні втручання дали змогу провести патогістологічні дослідження на значному матеріалі і в різні строки. Поряд з більш або менш розвиненим фіброзитом можна було спостерігати типові для хро-

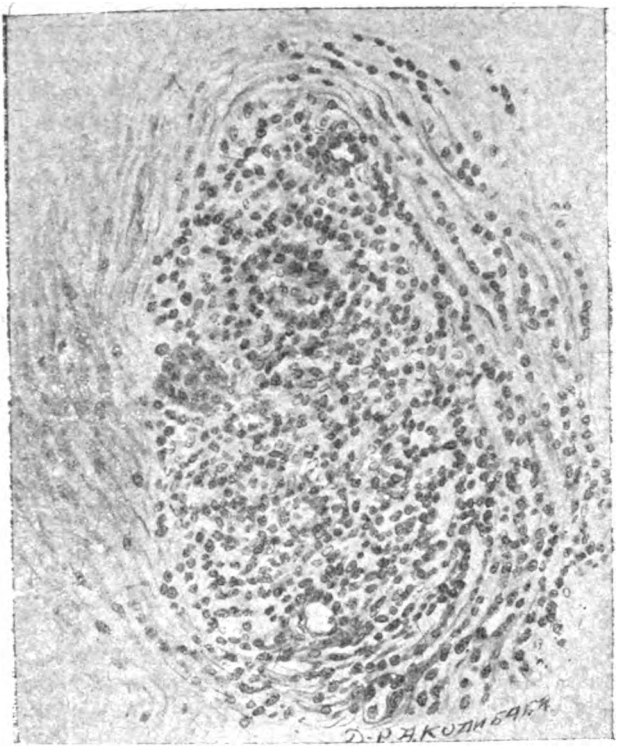


Рис. 2. Типова лентогранульома. Вгорі і внизу розсіяні дрібні артеріальні і венозні судини з розрощеним ендотелієм. Між ними і навколо них—епітеліоідні і лімфоідні клітини. Зліва вгорі утворюється гігантська клітина.

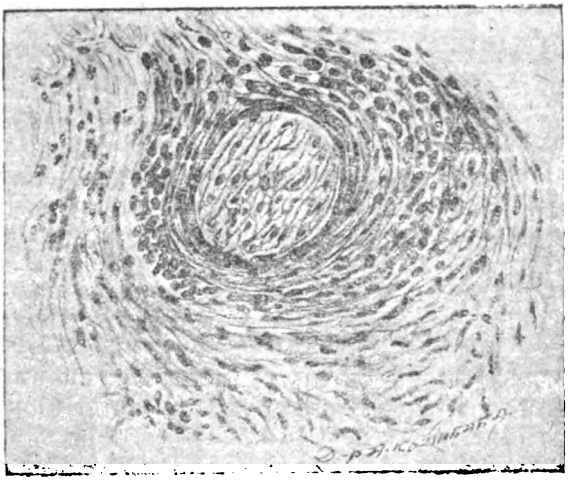


Рис. 3. В центрі препарата лежить нерв, навколо якого утворилося широке кільце фіброзної тканини, інфільтрованої грануляційними клітинами. Ще далі назовні — фіброзит.

ніосептичної алергії гранульоми. Але цього мало, — нервові волокна не уникли тієї ж долі: навколо них, як і навколо судин, утворилися гранульоматозні розрощення (рис. 3).

Отже весь судинно-нервовий агрегат зазнав одновидного лентогранульоматозного запалення, при чому на артеріальні судини м'язового типу припали найінтенсивніші патоморфологічні зміни: в їхній м'язовій оболонці виявлена фібриноідна альтерація, а назовні від неї — гранульоматозна. Колагенні волокна виявилися пікронофільними. Із сказаного випливає, що в цьому випадку є типовий лентогранульоматоз, що цілком співпадає з клінічним перебігом хвороби, простеженою протягом ряду років.

Треба відмітити, що в хронологічному порядку ці два випадки були першими в нашому матеріалі, що дозволили з'ясувати і справжню причину їх походження. Рубашов спостерігав ідентичний випадок прогресивної виразки живота після черевної операції і зібрав у світовій літературі щось із 35 випадків виразок з такою ж локалізацією. Це захворювання він вважає якоюсь особливою нозологічною формою. Ми з таким твердженням не можемо погодитися, бо вважаємо, що ці виразки є виразом хроніосептичної алергії, але зазначена локалізація їх рідше трапляється.

Випадок 3. Хворий Л., 28 років. Після незначної травми утворилась незаживаюча виразка на передній поверхні лівого колінного суглоба. Періодична субфебрильна температура. Дослідження на туберкульоз, сифіліс та інші захворювання негативні. Виразка була резектована, шви розійшлися, і стався рецидив.

При патогістологічному дослідженні цього випадку насамперед впадають в око розсіяні в глибоких шарах підшкірножирової клітковини солітарні, типові для хроніосептичної алергії, міліарні гранульоми, які лежать ексцентрично по периферії артерій м'язового типу. Звертає на себе увагу будова м'язової оболонки цих артерій. Оболонка їх розволокнена, ядра в клітинах зникли, замість м'язової субстанції видна фібриноідна. Навколо такої набухлої середньої оболонки помітно широкий пояс набряклої адвентиції з гістіоцитарною інфільтрацією. Ясно виражена мультиплікація прекапілярних артерій. Особливістю цього випадку, як і двох попередніх, є набряк сполучної тканини навколо потових залоз.

Випадок 4. Хворий В., 24 років. Протягом останніх чотирьох років — субфебрильна температура. Дані дослідження на туберкульоз, сифіліс та інші захворювання були негативні. Дев'ять місяців тому на передній поверхні лівої голінки поступово утворились одна за одною три болючих кровоточивих виразки, які уперто не піддаються лікуванню. Варикозне розширення вен лівої голінки виключається.

Дослідження кусочка, добутого при біопсії, показало, що в цьому випадку є надзвичайна мультиплікація прекапілярних артерій, які утворюють скупчення серед гранульоматозних елементів. В цих скупченнях виділяються окремі круглі та овальні гранульоми, які складаються з великих і дрібних гістіоцитів; гігантських клітин немає.

Як на виключну особливість не вадить указати на багатющі поклади гемосидерину навколо і коло гранульоматозних утворів. Гемосидерину так багато, що його можна бачити і в найближчому сусідстві з мальпігієвим шаром, у глибших частинах підшкірної клітковини. Отже в даному випадку можна говорити про сидерофорні лентогранульоми. Лишається сказати небагато про різке фібриноідне перетворення м'язової оболонки цих артерій.

Підсумовуючи описані чотири випадки, ми повинні відзначити, що клінічно вони перебігали з більш-менш ясно вираженою картиною хроніосепсису, хоч займали різну анатомічну територію. Морфологічна картина всіх випадків характерна для хроніосептичної алергії, але кожен з них має свої особливості. Так, у першому випадку на передній план виступає

панваскуліт з переважанням ураження лімфатичних судин. У другому випадку панваскуліт охоплює весь судинно-нервовий пучок. У третьому випадку є банальна для хроніосептичної алергії морфологічна картина. І нарешті, в четвертому випадку в очі впадають багаті гемосидерином лентогранульоми.

Отже тісний контакт теорії і практики, тісний зв'язок лабораторії і клініки дозволили підійти нам до розв'язання патогенезу незаживаючих виразок шкіри. Досвід нашої клініки дозволяє нам уже тепер після старанного виключення інших захворювань ставити попередній клінічний діагноз алергічної природи незаживаючих виразок. В хірургічній картині їх поряд з указаним уже нами перебігом треба відмітити переважанням серозно-кров'янистих виділень над гнійними. Характер країв виразки не має особливого значення. Важучішою ознакою є відносно чисте дно їх, болючість і схильність до кровотечі.

Ця робота є попереднім дослідженням, і її треба продовжити в указаному нами напрямі.

Але вже і тепер на підставі нашого матеріалу можна говорити з певністю про те, що патогенез незаживаючих виразок, який вважався до цього загадковим, висвітлюється по-новому, а саме як прояв алергічно-гіперергічного запалення.

Терапія цих виразок все ще лишається питанням майбутнього. Одне ми можемо сказати: хірургічні втручання в більшості випадків не дають позитивних результатів. Єдиний випадок успіху на нашому матеріалі при хірургічних методах лікування пояснюється тільки найширшою резекцією виразки з дальшою пластикою при доброму живленні клаптя, і то це буває тільки в випадках, де процес був ще місцевим.

Незаживающие язвы кожи аллергического происхождения

О. М. Руденко (Харьков)

В последние годы ряд работ внес ясность в представление о морфологии многих проявлений аллергических реакций. Изучение аллергических изменений тканевых реакций при хрониосепсисе и гнойно-септических инфекциях в клинико-анатомическом разрезе позволило установить „патоморфологическое лицо“ хрониосептической аллергии, которая вылилась в учение о „лентогранулематозе“ (акад. Н. Ф. Мельников-Разведенков).

Обширный анатомический материал патоморфологического отдела УИЭМ'а (Харьков) о лентогранулематозных поражениях позволяет выделить некоторые клинические формы их: во-первых, слоновость и, во-вторых, незаживающие язвы. Мы остановимся на незаживающих язвах, особенно в молодом возрасте. Клиника знает ряд язв, которые могут быть причислены к незаживающим, но при которых этиологические моменты могут быть обнаружены (туберкулезные, сифилитические, варикозные и другие язвы). Остается же ряд незаживающих язв, причины которых не обнаруживает самый тщательный анализ. Некоторые авторы патогенез этих язв сводят к нарушениям трофики; очень часто такие язвы неосновательно относят к „трофическим“.

Незаживающие язвы обычно начинаются постепенно, иногда под влиянием чисто случайных внешних причин, иногда без них; принимают часто хроническую форму, реже подострую, постепенно увеличиваясь в размерах, обнаруживая тенденцию к рецидивам, геморрагиям и невралгическим болям; обычно удается обнаружить периодическую субфебриль-

ную температуру. Возраст заболевших — различный. Особенного интереса это заболевание заслуживает у молодых больных. Локализация язв — самая разнообразная. Изучение клиники этого заболевания позволяет думать о какой-то медленно и своеобразно протекающей хронической инфекции, о каком-то хрониосепсисе. По акад. Н. Ф. Мельникову-Разведенкову, к наиболее устойчивым симптомам этого заболевания относятся: субфебрильность, болезненность, кровоточивость и наклонность к некрозам и отекам. Для диагноза хрониосептической аллергии необходимо иметь и соответствующее „патоморфологическое лицо". По акад. Н. Ф. Мельникову-Разведенкову, основные патоморфологические признаки аллергии при хрониосепсисе: 1) васкулит, 2) фиброзит, 3) гранулематоз, 4) нервно-циркулярный некроз (Артюса), 5) сосудистая мультипликация прекапиллярных артерий. Кроме того фибриноидное перерождение средней оболочки артерий и макро- и микроскопическую отечность тканей необходимо поставить также на одно из первых мест.

Проф. Цейтлин считает, что возбудителями этого процесса, по всей вероятности, являются возбудители обычной гнойно-септической инфекции; центр тяжести не в том или ином виде микроорганизма, а в своеобразной тканевой реакции аллергизированного макроорганизма. Токсины их могут быть артериотропными, флеботропными, лифмотропными и, наконец, нервотропными, в зависимости от чего в морфологической картине могут быть ярче выражены изменения того или иного компонента сосудисто-нервного пучка. По проф. Абрикосову, инфекционные и токсические воздействия, не вызывая непосредственных изменений сосудов, могут сенсибилизировать их и создать аллергию сосудистых стенок. В дальнейшем в них при повторном действии того же аллергена или при действии неспецифического фактора возникают гиперергические изменения.

Мы приводим здесь самое краткое описание только четырех наших наиболее характерных случаев незаживающей язвы кожи.

Случай 1. Больная О., 18 лет. В раннем возрасте—грипп и ангина; в 12 лет—операция по поводу кишечной непроходимости, после чего остался небольшой каловый свищ в правой илеоцекальной области. Через два года—антирабическая прививка, и на месте инъекции, в правой верхней половине живота, образовалась болезненная и кровоточивая язва; она медленно прогрессировала в течение пяти лет (до 8 *см* в диаметре), не уступая консервативной и хирургической терапии. Больная анемична. Температура субфебрильна, фебрильна. Сифилиса и туберкулеза нет. Язва была резецирована, но рецидивировала. После вливания физиологического раствора на месте инъекции, в области правого бедра, образовалась такая же язва, которая была резецирована и рецидивировала. Состояние больной было тяжелое, стали нарастать явления непроходимости, и она вскоре погибла.

Патогистологическое исследование препаратов обеих язв показало, что при хрониосептической аллергии морфологические изменения в лифматических сосудах не уступают в степени и значимости морфологическим изменениям не только в венах, но даже и артериях (рис. 1 украинского текста). В едином патогенезисе хрониосептической аллергии заинтересована вся сосудистая система; всюду одинаковый воспалительный продуктивный процесс. Везде то же „морфологическое лицо": такой же фиброзит, такой же панваскулит и гранулематоз с типичными для него клеточными елементами (рис. 2 украинского текста).

В данном случае мы на основании клинико-анатомической картины и наличия явления сенсибилизации и неспецифической аллергии считаем, что патогенез незаживающих язв имеет аллергическую природу.

Случай 2. Больная Г., 20 лет. С семи лет в течение двух лет болела ангинами; удалены миндалины; осталась субфебрильная температура. В 15-летнем возрасте — аппендэктомия. Через несколько дней после снятия швов верхний угол раны разошелся и стала образовываться язва, которая постепенно увеличивалась. Через три года—без видимой причины такая же язва на правом бедре. Язвы очень болезненны и кровоточивы. Больная подвергалась

различным консервативным и оперативным (до 25 раз) методам лечения, однако безрезультатно. Туберкулеза, сифилиса нет. Клиническая картина хрониосепсиса.

Патогистологическое исследование материала показало развитой фиброзит, типичные для хрониосептической аллергии гранулемы. Нервные волокна не избежали той же участи, и около них, как и возле сосудов,— гранулематозные разращения (рис. 3 украинского текста). Таким образом, весь сосудисто-нервный агрегат, особенно артериальные сосуды мышечного типа, подвергся однородному лентогранулематозному воспалению. Коллагенные волокна пикринофильны. Имеется типичный лентогранулематоз, что вполне совпадает с клиническим течением болезни, прослеженным в течение ряда лет.

Случай 3. Больной Л., 28 лет. Послетравматическая незаживающая язва на передней поверхности левого коленного сустава; периодическая субфебрильная температура. Туберкулеза, сифилиса и других заболеваний нет. Язва была резецирована, швы разошлись, и получился рецидив.

Патогистологическое исследование показало рассеянные в глубоких слоях подкожной жировой клетчатки солитарные, типичные для хрониосептической аллергии, милиарные гранулемы, лежащие эксцентрически по периферии артерий мышечного типа. Мышечная оболочка этих артерий разволокнена, ядра в ней исчезли, вместо мышечной субстанции— фибриноидная. Вокруг набухшей средней оболочки—широкий пояс отечной адвентиции с гистиоцитарной инфильтрацией. Ясно выраженная мультипликация прекапиллярных артерий. Как и в двух предыдущих случаях, резкий отек соединительной ткани около потовых желез.

Случай 4. Больной В., 24 лет. В течение последних четырех лет—субфебрильная температура. Туберкулеза, сифилиса и других болезней нет. Девять месяцев тому назад на передней поверхности левой голени постепенно образовались одна за другой три болезненные кровоточивые язвы, упорно не поддающиеся лечению. Варикозное расширение вен левой голени исключается.

Исследование биопсированного кусочка показало чрезвычайную мультипликацию прекапиллярных артерий, образующих скопления среди гранулематозных элементов. В скоплениях—отдельные круглые и овальные гранулемы из крупных и мелких гистиоцитов, без гигантских клеток. Богатейшие залежи гемосидерина вокруг и около гранулематозных образований; его можно видеть и в ближайшем соседстве с мальпигиевым слоем, и в более глубоких частях подкожной клетчатки. Таким образом, в данном случае имеются сидерофорные лентогранулемы. Резкое фибриноидное превращение мышечной оболочки мелких артерий.

Описанные четыре случая протекали с ясно выраженной клинической картиной хрониосепсиса, несмотря на свою различную локализацию.

Таким образом, тесный контакт теории и практики, тесная связь лаборатории и клиники позволили подойти нам к разрешению патогенеза незаживающих язв кожи. В хирургической картине их необходимо отметить преобладание серозно-кровянистого отделяемого над гнойным. Характер краев язвы не имеет особенного значения. Более веским признаком является относительно чистое дно их, болезненность и наклонность к кровотечению.

Необходимо продолжить работы в указанном нами направлении. Но уже и теперь на основании нашего материала можно говорить с уверенностью о том, что патогенез незаживающих язв, считавшийся до сих пор загадочным, освещается по-новому, а именно как проявление аллергически-гиперергического воспаления.

Терапия этих язв все еще остается вопросом будущего. Одно мы можем сказать — различные хирургические вмешательства в большинстве случаев не приводят к положительным результатам.

Ulcères cutanés persistants d'origine allergique

O. Roudenko (Kharkov)

Grâce aux travaux publiés durant ces dernières années nous sommes mieux renseignés sur le côté morphologique de certaines réactions allergiques. L'étude anatomo-clinique des variations réactionnelles des tissus au cours des septicémies aiguës et chroniques a révélé la nature morphologique de l'allergie chronique septique, décrite par Melnikov-Razvédenkov sous le nom de „lentogranulomatose".

Parmi les formes cliniques de la lentogranulomatose deux parmi elles sont les plus distinctes: éléphantiasis et ulcère persistant; cette dernière forme nous intéresse en particulier surtout chez les adolescents. Il y a des ulcères persistants dont l'étiologie est connue (tuberculose, syphilis, varices etc.), mais il y a d'autres ulcères persistants, où la cause étiologique échappe à l'analyse la plus studieuse. C'est à tort que l'on classe ces ulcères parmi les ulcères „trophiques".

Un ulcère persistant débute d'ordinaire lentement, sans cause apparente, suit presque toujours une marche chronique, quelquefois subaiguë, s'élargit et devient susceptible aux hémorragies et aux douleurs névralgiques; sa localisation est très variée. Les observations cliniques permettent de supposer une infection originale à marche lente, une septicémie chronique. Suivant Melnikov-Razvédenkov les symptômes les plus constants sont: un état subfébril du malade, une maladivité, une prédisposition aux hémorragies, aux nécroses et à l'oedème. Pour poser le diagnostic d'allergie septique chronique il faut se renseigner sur les images morphologiques présentées suivant Melnikov-Razvedenkov par: la vasculite, fibrosite, granulomatose, nécrose d'origine nerveuse (Arthus), multiplication des précapillaires; une dégénérescence fibrinoïde de la tunique moyenne des artères et un oedème des tissus y figurent aussi.

Zeitline considère comme très probable que l'agent pathogène de ce processus n'est autre qu'un agent provocateur d'une infection septique purulente.

Toutefois le rôle principal appartient à la réaction tissulaire de l'organisme allergisé mais non pas à tel ou tel agent pathogène. Nous connaisons les toxines artériotropes, phlébotropes, lymphotropes et neurotropes, d'où les images morphologiques très variées que présente un paquet vasculo-nerveux. Suivant Abrikosov une infection ou une intoxication peut, sans léser directement les vaisseaux, sensibiliser ces derniers et les mettre en état allergique. A la longue une deuxième action du même allergène ou d'un autre agent non-spécifique amènera une réaction hyperergique.

Voici un bref exposé de quatre cas les plus typiques d'un ulcère cutané persistant.

Observation I. O.., dix-huit ans, une grippe et une angine en bas âge, à l'âge de 12 ans opérée en raison d'un iléus; une petite fistule stercorale reste à la region iléo-coecale droite. Deux ans après—une vaccination antirabique: au point de l'injection (en haut, à droite de l'abdomen) un ulcère apparaît, douloureux et saignant; il augmente lentement, atteint 8 cm. en diamètre au bout de cinq ans et reste toujours rebelle au traitement conservatif et chirurgical. La malade est anémique, la température—subfébrile et fébrile. Pas de syphilis et tuberculose. L'ulcère étant réséqué donne une récidive. Au point d'une injection du sel physiologique—sur la cuisse droite—un ulcère apparait identique au précédent; après sa résection—une récidive. L'état de la malade est très précaire, peu après elle succombe par suite de l'iléus.

L'examen histologique démontre qu'au cours d'une allergie septique chronique les lésions des lymphatiques sont aussi intenses que celles des veines et même des artères. Partout dans les vaisseaux on voit les mêmes caractè-

res inflammatoires: une fibrosite, panvasculite et granulomatose à cellules typiques.

Le tableau anatomo-clinique, la présence de la sensibilisation et une allergie non-spécifique que nous constatons dans ce cas nous portent à croire que l'ulcère persistant est d'origine allergique.

Obs. II. G...vingt ans. Depuis l'âge de sept ans a souffert d'angines pendant deux ans. Amygdales palatines enlevées. Température subfébrile; à l'âge de 15 ans appendicectomie, quelques jours après l'opération apparaît un ulcère à l'angle antérieure de la plaie; l'ulcère augmente toujours. Trois ans après, sans cause apparente un ulcère pareil au précédent apparaît sur la cuisse droite. Les deux ulcères sont très douloureux et saignants. Le traitement conservatif et opératoire (25 fois) est inefficace. Pas de syphilis et de tuberculose. Tableau clinique—une septicémie chronique.

A l'examen histologique on voit une fibrosite marquée et des granulomes typiques. Les nerfs sont aussi lésés, autour d'eux et dans le voisinage des vaisseaux on voit des végétations granulomateuses. Dans ce cas il y a une lésion des nerfs et des vaisseaux, surtout des artères. Les fibres collagènes sont picrinophiles. En somme — une lentogranulomatose typique qui répond au tableau clinique observé pendant une suite d'années.

Obs. III. L...vingt-huit ans. Un ulcère persistant post-traumatique sur le genou gauche. La température subfébrile par périodes. Pas de tuberculose et de syphilis. L'ulcère étant réséqué, une récidive apparaît.

A l'examen histologique on voit des granulomes miliaires typiques siégeant aux couches profondes du tissu cellulaire sous-cutané. Ici la tunique musculaire des artères est effritée, substituée par du tissu fibrinoïde dépourvu de noyaux. Un oedème de la tunique moyenne et de l'adventice, une infiltration histiocytaire, une multiplication des précapillaires. Un oedème très marqué autour des glandes sudoripares.

Obs. IV. V... vingt-quatre ans. Température subfébrile durant les dernières quatre années. Pas de syphilis et de tuberculose. Depuis neuf mois trois ulcères apparaissent successivement sur la jambe gauche, les ulcères sont douloureux, saignants, rebelles au traitement.

A l'examen histologique d'un morceau prélevé a la biopsie, on note: une multiplication considérable des précapillaires formant des amas parmi les éléments granulomateux. L'hémosidérine amassée en grande quantité entoure les formations granulomateuses, on les voit aussi dans le voisinage de la couche muqueuse de Malpighi ainsi que dans les couches profondes du tissu sous-cutané. Nous constatons donc ici des granulomes sidérofères. Dégénérescence fibrinoïde de la tunique musculaire des petites artères.

Dans les quatre cas décrits nous constatons le même tableau clinique d'une septicémie chronique très marquée.

Il convient de noter que l'ulcère persistant sécrète plus de sérosité sanguinolente que purulente, que l'aspect des bords de l'ulcère n'a pas de signification pathognomique et qu'une maladivité générale, une prédisposition aux hémorragies et le fond relativement propre de l'ulcère plaident pour un ulcère persistant.

Appuyés sur nos observations nous pensons pouvoir confirmer que la pathogénie énigmatique de l'ulcère persistant trouve aujourd'hui son explication dans l'inflammation allergique-hyperergique.

Le traitement de l'ulcère persistant demande des recherches ultérieures. Quant à l'intervention chirurgicale on peut dire que dans la plupart des cas elle est inefficace.

Некротичний міеліт алергічного походження

А. Д. Дінабург і *О. А. Рабіновіч* (Київ)

При широко поставленому тепер вивченні алергічних реакцій в людській патології і в експерименті мало висвітлено питання про алергічні процеси патології головного і особливо спинного мозку. За статистикою Gruber-а, при periarteriitis nodosa, всіма визнаному алергічному захворюванні, на 138 секційних випадків зміни в головному мозку фігурували в дев'яти випадках (8%), у спинному — в двох випадках (1,8%), в нервах — у двадцяти випадках (18,2%). При цьому зміни центральної нервової системи виражаються в геморагіях, розривах артерій, обумовлених аневризмами; з випадку Mathius-а — в геморагічному енцефаліті з фокусами розм'якшення і геморагіями в мозку.

Акад. М. Ф. Мельніков-Разведенков описав випадок алергічного захворювання головного мозку псевдоангіоматозного, тобто запального типу, і запропонував виділити „мозкову форму" periarteriitis nodosa.

На 134 випадки лентогранульоматозу, зібраних акад. М. Ф. Мельніковим-Разведенковим, процес у спинному мозку був виявлений тільки в одному випадку.

Два випадки пошкоджень спинного мозку при periarteriitis nodosa, які ввійшли у статистику Gruber-а, належать Marinesko і Draganesko, що описали їх в 1923 і 1927 рр. В цих випадках з типовими змінами у м'язах, внутрішніх органах, у нервах і спинному мозку, опріч вираженого потовщення судинних стінок, була виявлена гіперплазія гліі з утворенням гліозних вузликів, подібних до описаних рядом авторів при висипному тифі (Spielmeyer, Marinesko та інші).

Marinesko і Draganesko запропонували виділити форму нервового ураження при periarteriitis nodosa як форму „myélo-neuro myopatique de la maladie de Kussmaul".

Описуваний нами випадок міеліту, люб'язно поданий нам доцентом Є. І. Чайкою, може бути зачислений до алергічних на підставі характерних морфологічних змін і клінічної картини.

Клініка його в коротких рисах така. Хвора, 24 років, робітниця ливарного заводу, була приставлена в лікарню негайною допомогою з приводу гострих болів у животі і крижах, які з'явилися в неї через дві години після того, як вона з'їла смажену рибу. До того була здорова, працювала в день захворювання. На другий день захворювання у хворої з'явилося відчуття заніміння, кволість у ногах з розладом чулості і затримка сечопуску. В дальші дні було відмічено наростання сенсомоторних розладів типу паралічу Ландрі. Температура весь час підвищена, від 37,5 до 39,0 С. На п'ятнадцятий день захворювання невропатолог виявив: обмежені рухи в руках, відсутність рухів у ногах; анальгезія і термонестезія від D_4; рефлекси сухожилкові лише на правій руці, рефлексів черевних немає, патолоічних рефлексів не виявлено. Мова неясна; пульс — 110 в одну хвилину; недержання сечі. Другого дня рухи і рефлекси в руках зникли. Пульс нитковатий; на сімнадцятий день захворювання — смерть при явищах паралічу серця.

Макроскопічне дослідження. На секції виявлено різке потовщення поперечника спинного мозку, який перевищує разів у 4—5 нормальний переріз його. Рисунок спинного мозку стушований, нормальна структура „бабочки" не вирізняється, опріч L_{4-5} і всіх крижових сег-

ментів, де на фоні збереженої структури спинного мозку ясно видна жовтувата бляшка, що захоплює вентральний відділ задніх стовпів і прилеглу сіру речовину навколо центрального каналу і правого заднього рогу. В ділянці третього поперекового сегмента описана бляшка захоплює всю сіру речовину; навколишня біла речовина трохи твердіша, ніж нормальна тканина мозку. Рисунок „бабочки" вже не вирізняється (рис. 1).

На всьому іншому протязі спинного мозку (рис. 2, 3, 4) центральний відділ його заміщений м'яким некрозом жовтого кольору, а в шийному відділі — порожниною, яка оточена некротичною масою і яка закінчується в нижній третині довгастого мозку у формі лійки. Вище цього відділу мозкова тканина жовтого кольору і трохи м'якша від нормальної тканини. Центральний некротичний відділ оточений широким валом з твердої на дотик тканини. Товщина його в поперековому і нижньому грудному відділах спинного мозку дорівнює приблизно 1 *см*, а в верхньому грудному і шийному відділах спинний мозок поступово звужується вгору до 0,5—0,25 *см*.

В обширі описаного валу є збережена мозкова тканина в формі обідка завтовшки приблизно в 1 *см*, а в шийному відділі — 0,5 *см*. Обідок місцями сповзає і має форму футляра. Мозкова тканина тут структурою і кольором не різниться від нормальної і білої речовини, але далеко м'якша.

На всьому протязі спинного мозку видно fissura mediana anterior у формі ущільненої борозни.

М'які оболонки спинного, головного мозку і мозочка потовщені, мутнуваті, борозни мозку згладжені.

Мікроскопічне дослідження. Центральний відділ спинного мозку являє собою зернистий розпад, у якому вирізняються окремі зморщені пікнозовані гліозні ядра, фокуси фібрину значних розмірів з закладеними в них то окремо, то купками епітеліоідними клітинами полігональної або округлої форми; місцями — крововиливи. В деяких ділянках некротична гомогенна тканина вузькими щілинами проникає в навколишню тканину, доходячи іноді до периферії спинного мозку.

Своєрідним щодо участі як мезенхімної, так і гліозної тканини є описаний вал з ущільненої тканини навколо некрозу.

Кількість судин, переважно капілярів, різко збільшена. Місцями вони утворюють конгломерати — „судинні мультиплікації" за акад. М. Ф. Мельніковим-Разведенковим (рис. 5). Судинний просвіт не скрізь вирізняється; в деяких судинах він розтягнутий, переповнений кров'ю; в одній судині просвіт затромбований бактеріями типу коків. В багатьох судинах, особливо на межі з некрозом, відмічається гіалінізація, в інших — фібриноідне набухання судинної стінки — фібриноідні кільця (рис. 6, 7).

Ендотелій середньої оболонки в значній частині судин різко набухлий, місцями він злущений і лежить всередині просвіту. В деяких судинах відмічається розростання ендотелію майже до повного зникнення судинного просвіту.

Адвентиція в більшості судин має вигляд гіперплазованої колагенової тканини. В адвентиціальних просторах відмічається проліферація гістіогенних і гематогенних елементів (рис. 5, 8). Серед них вирізняються великі ретикулоендотеліальні елементи (макрофаги), часто з жовтим пігментом, і невелика кількість лімфоцитів. Гістіогенні елементи виходять далеко за межі адвентиціального простору, розташовуючися в навколишній мозковій тканині. Одиничні плазматичні клітини розкидані по всій мозковій тканині і не зв'язані з адвентиціальним простором. Макрофаги, утворюючи великі скупчення, розташовуються у формі „пограничного валу" на межі з некрозом. В окремих ділянках гістіогенні елементи,

скупчуючися навколо прекапілярних артерій, утворюють гранульоми (рис. 9), які складаються переважно, а іноді виключно, з плазматичних клітин (рис. 10).

Участь глії проявляється в потужному розростанні гліофібрил в описаному валі, які йдуть круговим ходом навколо некрозу. На межі з некрозом різко потовщені, розбухлі гліозні волокна (рис. 11). Серед волоконець розкидані в великій кількості гліозні ядра, — то невеликі світлі, круглі з ясно відрізнюваним хроматином, то трохи менші, інтенсивно забарвлені в чорний колір. Поряд з цим відмічається велика кількість багатих плазмою гліозних клітин, особливо на периферії згаданого валу. Місцями гліозні елементи утворюють скупчення в формі вузликів (рис. 12) за типом описуваних при висипному тифі.

Нервових клітин в описаному валі не виявлено. Осьові циліндри, різко дегенеровані, збереглися тільки на периферії валу. Тут же місцями видно грудочки міеліну у формі гомогенних синіх куль.

Гліосклеротична реакція зменшується у висхідному напрямі по довжнику спинного мозку і в центрофугальному напрямі по поперечнику його. Мезенхімна реакція, навпаки, наростає у висхідному напрямі, досягаючи свого максимуму в шийному відділі спинного і нижньому відділі довгастого мозку.

В нижніх поперекових і сакральних сегментах на місці вищеописаної бляшки (див. „Макроскопічне дослідження") виявляється невелика ділянка некротичної тканини. Навколо некрозу — різка гіперплазія протоплазматичної глії; тут же велика кількість ендотеліальних клітин (рис. 13) і макрофагів. Кількість судин майже не збільшена. Навколо них відмічається невелике скупчення лімфо- і гістіоцитів.

Збережена на периферії тканина мозку різко набрякла. Реакція мезенхімної і гліозної тканини виступає в ній значно слабше, ніж у згаданому валі із щільної тканини. Велика частина нервових клітин загинула; залишені різко набряклі, — в них явища різко вираженого хроматолізу; більшість клітин має вигляд гомогенних пластинок, тільки в окремих є ядро з ядерцем. На міелінових препаратах і на препаратах, пофарбованих за Bielschowsky-м, відмічається лакунарне випадіння осьових циліндрів у фокусах деміелінізації (лакунарний міеліт). На периферії спинного мозку помітно вузьку смугу суцільної крайової деміелінізації з крайовим гліозом.

В оболонках спинного і головного мозку різко виражений менінгіт з розростанням колагенової тканини і великою участю лейко- і лімфоцитів, в меншій мірі — гістіоцитів і плазматичних клітин.

В корінцях в епі- і периневріумі відмічається ендо- і переважно періартеріїт з проліферацією в обширі судин з гістіо- і лімфоцитами. Місцями гістіоцити утворюють скупчення по ходу нервових пучків. Осьові циліндри потовщені, де-не-де колбоподібно здуті; поблизу описаних скупчень з гістіоцитів відмічається розрідження їх.

Аналізуючи виявлені зміни, можна констатувати позірну невідповідність між гостротою клінічного перебігу і патоморфологічними змінами, які не укладаються в картину 16-денного запального процесу з таким потужним некрозотворенням. Ця невідповідність позначається і на характері запальної реакції щодо склеротичної репаративної реакції глії, яка веде до різкого ущільнення тканин, і щодо мезенхімних змін, які носять в собі риси підгострого або хронічного процесу. В мезенхімній реакції зміни проявляються в утворенні гранульом, в переважанні в запальній тканині гістіоцитів і плазматичних клітин, у фібриноідному переродженні судинної стінки.

Щодо гліозної реакції, то в приступній нам літературі ми не зустріли вказівок на можливість при міелітах такої швидкої склеротичної реакції,

яка характеризує звичайно регресивну фазу підгострих і особливо хронічних мієлітів. Деяку аналогію, чисто зовнішню, являють абсцеси мозку, мембрана навколо яких виявляється на 15—17-й, а в експериментах — на 8—12-й день (Ernst).

Описані вище мезенхімні зміни, як васкуліт (типу ендоперіартеріїту в нашому випадку) з фібриноідним переродженням судинної стінки, гранульоматоз і судинні мультиплікації, являють собою основні патоморфологічні риси, які характеризують алергічні процеси (акад. М. Ф. Мельніков-Разведенков), що дає нам підставу говорити про гіперергічну природу описаних в нашому випадку змін. Сюди ж належить і утворення гліозних вузликів, відмічених Marinesko і Draganesco при periarteriitis nodosa, та гліосклерозна реакція, аналогічна фіброзитові при процесах в інших органах. Проліферацію протоплазматичної глії, видимо, також слід розглядати як своєрідну реакцію на некроз, а не як стадію, що передує йому. Це, правда, суперечить поглядам Bogaert-a, Ley-я і Brandes-a, які зачислюють проліферацію у своєму випадку некротичного мієліту до пренекротичної фази процесів.

Слід думати, що гіперергічний процес при дуже прискорених біологічних реакціях веде до протяжного некрозу по всьому довжнику спинного мозку з такою своєрідною щодо інтенсивності гліосклеротичною реакцією і характерними судинними змінами.

Tauber і Langworthy (1925) переважну локалізацію некрозу і порожнин у центральних відділах спинного мозку ставлять у залежність від анатомічно преформованих умов васкуляризації в спинному мозку (виключне постачання центральному відділові кільцевими розгалуженнями артерій, які вступають у спинний мозок з периферії). Названі автори відмічають, що часте втягнення в некротичний процес поряд з сірою речовиною і вентральних відділів задніх стовпів, безпосередньо прилеглих до сірої речовини, може найти пояснення в тому, що ці відділи бідні нервовими та гліальними елементами і характеризуються меншою твердістю та опірністю, ніж інші відділи.

Наявність некрозів у нашому випадку в нижніх відділах спинного мозку з переважною локалізацією некрозу навколо центрального каналу і в вентральних відділах задніх стовпів при незначних запальних змінах мезенхімної тканини в цих відділах і інтенсивний стан, поширеність некрозу у відділах, що вище лежать, — все це трохи знижує роль чисто васкулярного фактора в патогенезі некрозотворення і говорить про можливість не тільки судинного, але і безпосереднього ураження вірусом нервової тканини, як при феномені Артюса.

Ми припускаємо, що вплив первинного агента, який спричинив сенсибілізацію організму, міг пройти непомітно і тільки інфекція, як розв'язуючий фактор, викликала всі описані патоморфологічні зміни. Видимо, при діянні вірусу на нервову тканину спинного мозку в некротичний процес насамперед були втягнені найуразливіші відділи останнього в силу наведених умов васкуляризації та анатомічної структури спинного мозку.

Паренхімні некрози невеликих розмірів описувалися при zona zoster, при експериментальному енцефаломієліті, при гострих енцефаломієлітах і часто при офтальмомієліті (Beck). Незвичайним є наявність протяжних некрозів, які захоплюють ряд сегментів і в окремих випадках ведуть до утворення порожнин. Подібне некрозотворення описувалося при абсцесах спинного мозку (Oppenheim, Bruns, Kaufman), при zona zoster (Lhermite і Nicolas), при емболіях і тромбозах. Як приклад можна подати випадок Schlesinger-a (емболія art. centr. anterior). У випадку Schlapra некроз на грунті тромбозу захопив майже весь довжник спинного мозку. Описані були окремі випадки туберкульозного спондиліту (Кроль та інші),

туберкульоз спинного мозку (Smidt) з некрозотворенням по всьому довжнику спинного мозку.

1926 р. Foix і Alajouanine виділили на підставі двох випадків підгострих мієлітів, що тривали від одного до двох років, особливу форму мієлиту під назвою „myélite nécrotique subaiguë". В їхніх випадках, що клінічно перебігали при явищах поступово наростаючої параплегії з розладами чутливості та білково-клітинної дисоціації, некроз локалізувався в сірій речовині, переважно в передніх рогах поперековo-крижового і нижніх грудних відділів спинного мозку. Своєрідну картину дають судинні зміни, а саме різко виражений ендо-мезоваскуліт інтра- та екстрамедулярних судин.

У випадку Van Gehuchten-a і Bruller-a (тривалість—три місяці) некроз локалізувався в білій речовині нижніх грудних, поперекових і крижових сегментів. У м'яких оболонках і навколо судин спинного мозку відмічалась інфільтрація з плазматичних клітин і лімфоцитів. Bogaert, Ley і Brandes в 1930 р. описали випадок некротичного мієліту (тривалість — вісім місяців) з центральною локалізацією некрозу (пери- і параепендимарно) у крижових, поперекових і нижніх грудних сегментах. У наведеному випадку, опріч ендо-мезоваскуліту, виявлено периваскулярну лімфоцитарну інфільтрацію. Процес супроводився гіперплазією протоплазматичної глії. Запальні явища були також виявлені у стовбуровій частині мозку та в оболонках.

Голік (1934) повідомив про випадок некротичного мієліту тривалістю в сім місяців. Випадок цей, в розумінні належності його до некротичних мієлітів, мало переконливий, бо подана гістологічна картина говорить скоріше за деміелінізацію, ніж за некроз.

Marinesko і Draganesko в 1932 р. описали два випадки гострого некротичного мієліту тривалістю в 3—5 тижнів з некрозотворенням у шийному (перший випадок) і верхньому грудному відділах сірої речовини спинного мозку (другий випадок). В обох випадках була виражена периваскулярна інфільтрація і слабка гліальна реакція.

Попова і Бельгов в 1935 р. описали два випадки гострого некротичного мієліту, — один випадок з мультилокулярними некротичними фокусами, другий — з локалізацією некрозу в білій речовині. В обох випадках відмічалася лімфоцитарна інфільтрація навколо судин і гіперплазія глії.

Отже в наведених випадках гострого некротичного мієліту морфологічна структура не дає тих специфічних судинних змін, які наведені Foix і Alajouanine-ом і які являють лише банальні зміни мезенхіми при мієлітах. З хронічних вищеописаних випадків тільки випадок Bogaert-a, Ley-я і Brandes-a ідентичний з випадком, описаним Foix і Alajouanine, як локалізацією некрозу, що займав осьову частину мозку на значному протязі, так, особливо, і типовими судинними змінами (endomesoarteriitis).

Характер мезенхімних змін у наведених випадках (Foix і Alajouanine, Bogaert, Ley і Brandes) зближує їх багато в чому з описаним нами випадком і дає підставу зачислити їх до алергічних. Сюди ж слід зачислити згаданий вище випадок туберкульозу спинного мозку з некрозом по всьому довжнику його, описаний Smidt-ом, а також виділену Marinesko і Draganesko „forme myélo-neuro-myopatique de la maladie de Kussmaul".

Алергічний характер змін у спинному мозку в цих випадках позбавляє підстав виділити самостійні клініко-нозологічні форми на основі таких ознак, як тривалість перебігу й утворення некрозів, бо тривалість перебігу сама по собі є відносно мало істотною ознакою при алергічних захворюваннях. Так, при гострій формі periarteriitis nodosa тривалість перебігу дорівнює від шести (Fischberg) до дванадцяти (Smidt) днів, в підго-

стрих — від трьох до шести місяців, а в хронічних випадках—до 1—2 років і більше. Некрозотворення може бути і не при алергічних процесах.

Виходячи з подібного критерію, слід відмітити незадовільність номенклатури мієлітів, основаної на наявності або відсутності некрозотворення. З цього погляду „myélite nécrotique aiguë“ Marinesko і Draganesko нічого спільного з алергією не має.

Ми пропонуємо з групи запальних захворювань спинного мозку, що супроводяться утворенням некрозів, виділити окрему алергічну форму некротичних мієлітів. При всій загальності подібної номенклатури, яка відбиває тільки патомеханізм процесу, ця назва здається нам задовільнішою і відповіднішою до сучасного рівня наших знань про алергію.

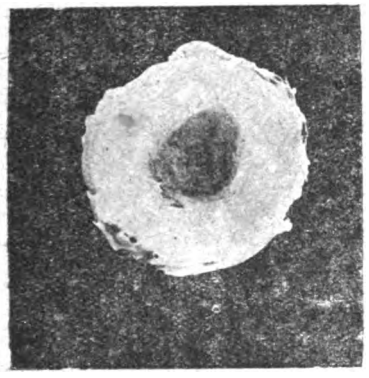


Рис. 1. Поперечник спинного мозку (натуральна величина).

Рис. 2. Поперечник спинного мозку (натуральна величина).

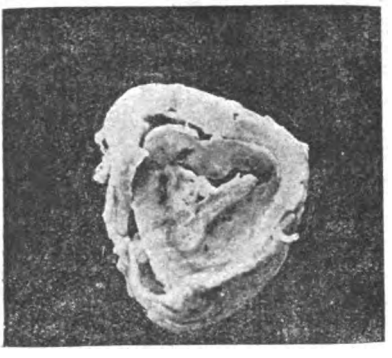


Рис. 3. Поперечник спинного мозку (натуральна величина).

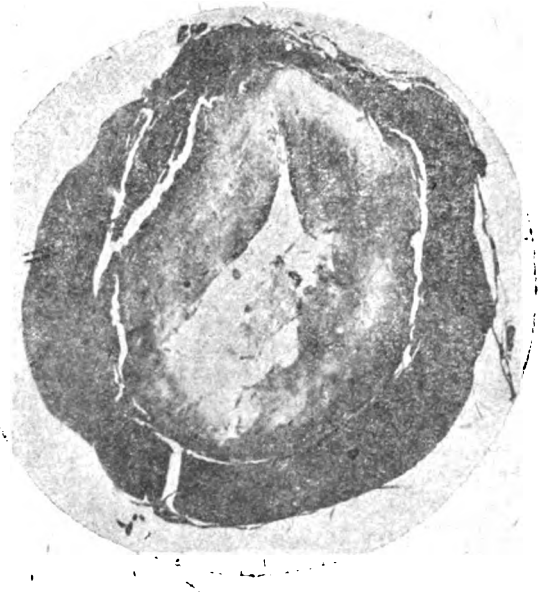


Рис. 4. Поперечник спинного мозку (збільшення в 4—5 разів; пофарбування на мієлін).

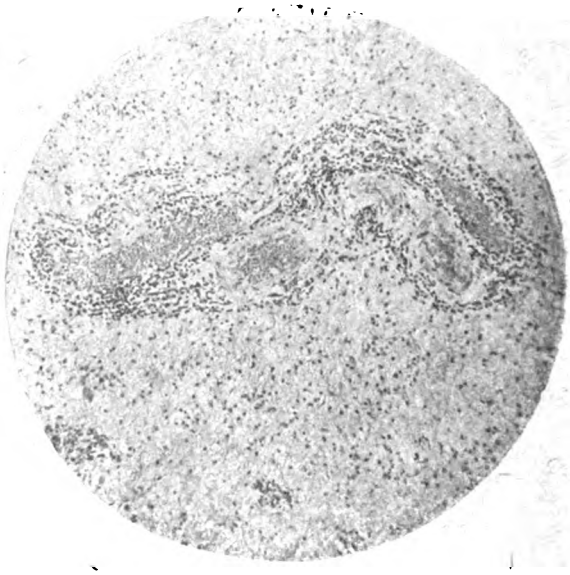


Рис. 5. Судинні мультиплікації. Періартеріїт.

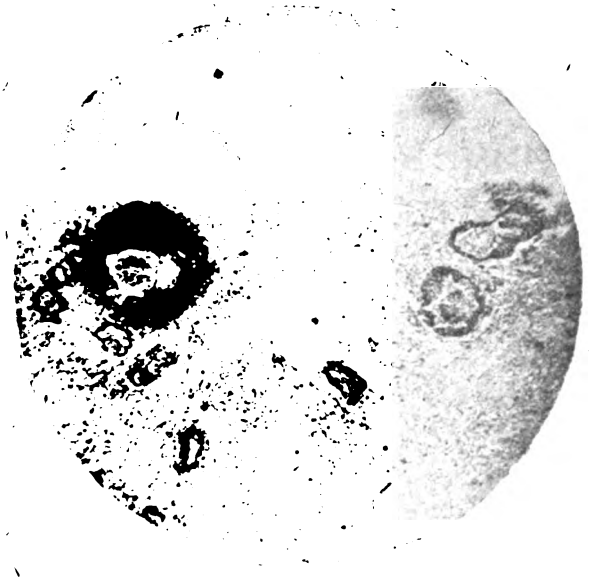


Рис. 6. Фібриноідне переродження судинної стінки. Фібриноідні кільця (пофарбування за Weigert-ом).

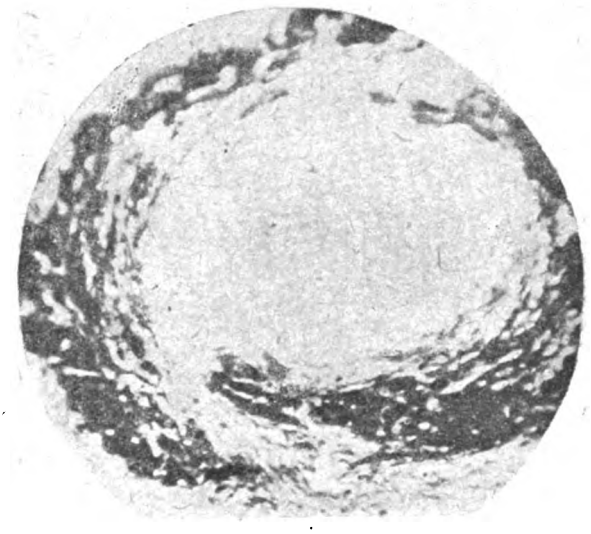


Рис. 7. Фібриноідне переродження судинної стінки (велике збільшення).

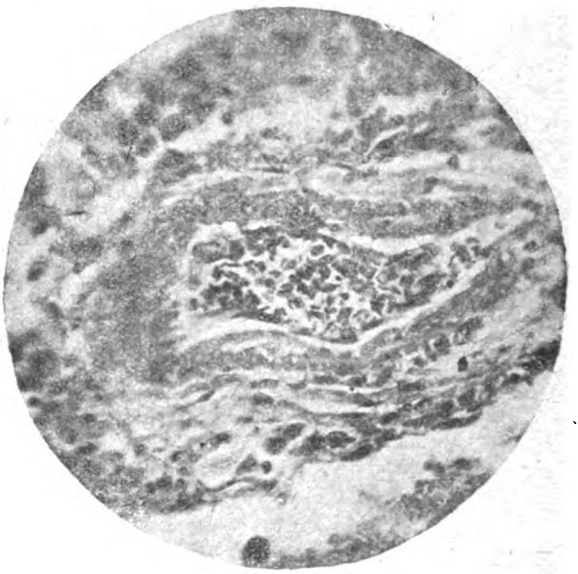


Рис. 8. Періартеріїт. Фібриноідне переродження судинної стінки.

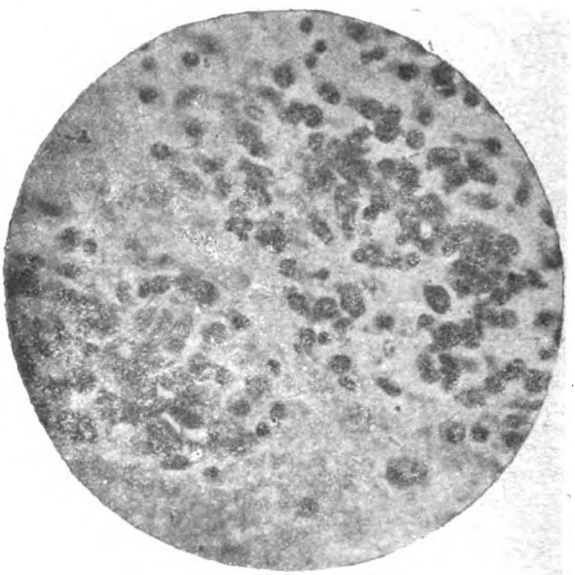


Рис. 9. Утворення гранульом навколо прекапілярних артерій.

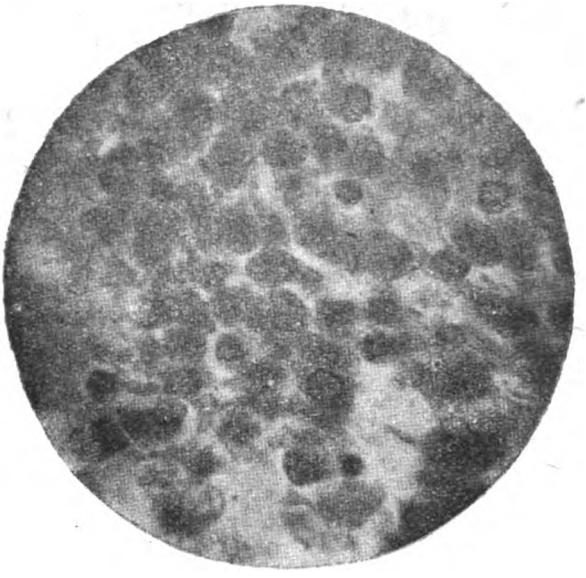


Рис. 10. Гранульома з великою участю плазматичних клітин.

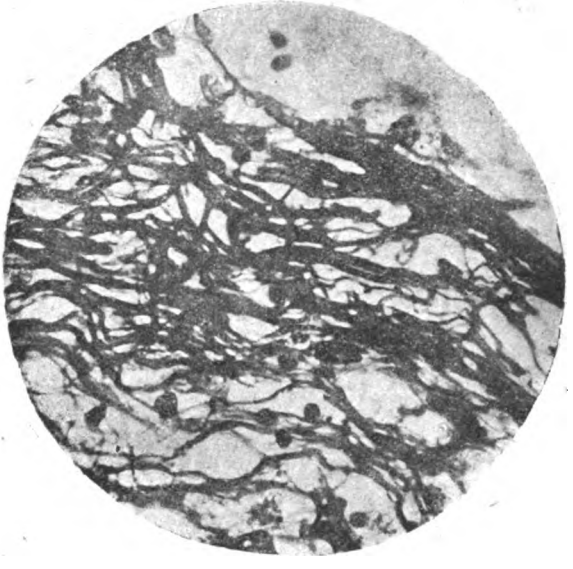


Рис. 11. Гліосклеротична реакція на межі з некрозом.

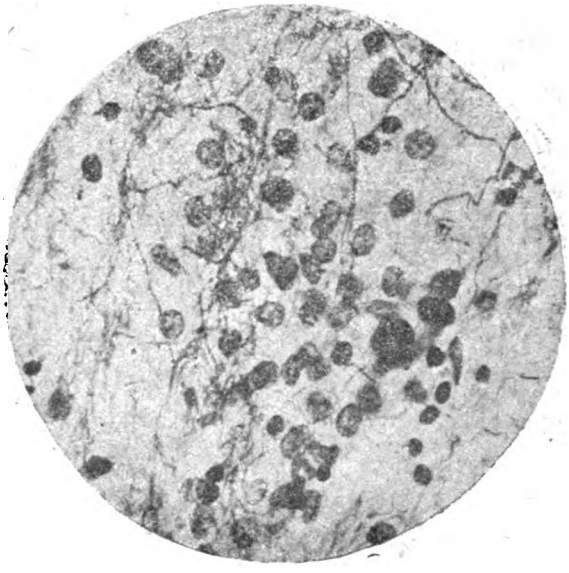


Рис. 12. Гліозні вузлики.

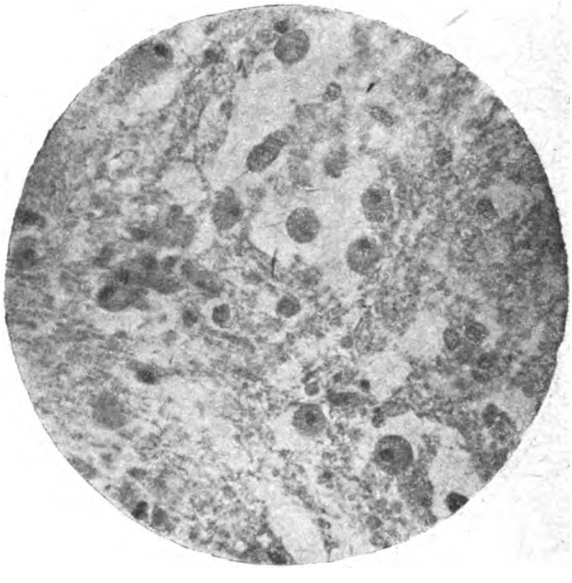


Рис. 13. Скупчення ендотеліальних клітин на межі з некрозом.

Висновки

1. При клінічному синдромі, відомому під назвою паралічу Ландрі, можна спостерігати форми з гострим перебігом, з різким збільшенням поперечника спинного мозку, з некрозом по всьому довжнику центрального відділу його і з зоною ущільненої тканини по периферії.

2. При таких формах міеліту навколо некрозу розвивається гліосклеротичний вал з різко вираженим ендо-періартеріітом і гомогенізацією, а таксамо з фібриноідним набуханням судинних стінок.

3. Мікроскопічна картина підгострих тканинних змін при цьому виявляє позірне протиріччя з клінічною гостротою випадку.

Патогістологічні зміни при подібних міелітах дозволяють говорити про гіперергічний патогенез їх.

5. Своєю структурою наш міеліт наближається до описаного в 1936 р. Foix і Alajouanine-ом підгострого некротичного міеліту з характерними судинними змінами типу мезо-періартерііту.

6. Форму французьких авторів слід розглядати нарівні з описаною нами формою як міеліт алергічного походження і зачислити її до лентогранульоматозної групи акад. М. Ф. Мельнікова-Разведенкова, тим більше, що при ній особливо добре виявлене фібриноідне набухання судинних стінок (феномен Rössle), яке говорить за нашу інтерпретацію цього виключного унікального спостереження, — за інтерпретацію, яка підносить його на принципову висоту.

Некротический миэлит аллергического происхождения

А. Д. Динабург и *О. А. Рабинович* (Киев)

Изменения аллергического характера в центральной нервной системе при воспалительных процессах недостаточно изучены и представлены лишь единичными наблюдениями. Статистика Gruber'a, включающая 108 секционных случаев periarteriitis nodosa, насчитывает в девяти случаях поражение головного и в двух — поражение спинного мозга. Авторы наблюдали случай острого воспалительного поражения спинного мозга, клинически протекавший по типу паралича Ландри и закончившийся летально на 17-й день заболевания. Макроскопически: увеличение поперечника спинного мозга в 4 — 5 раз, стушованность рисунка, наличие некроза по всему центральному отделу его, окруженного широким валом из плотной на ощупь ткани при мягкой отечной сохранившейся на периферии нормальной ткани мозга. Микроскопически: своеобразной представляется реакция мезенхимной и глиозной ткани вокруг некроза в области вала из плотной ткани. Мезенхимные изменения имеют основные патоморфологические черты, характеризующие аллергические процесы (Мельников-Разведенков, Абрикосов): мультипликацию сосудов, эндо-, мезо- и преимущественно периартериит сосудов с фибриноидным перерождением сосудистой стенки, образование гранулем вокруг прекапиллярных артерий.

Участие глии проявляется в мощном разрастании глиофибрилл и в образовании глиозных узелков. Глиосклеротическая реакция убывает в восходящем направлении по длиннику спинного мозга и в центробежном — по поперечнику.

Мезенхимная реакция, напротив, нарастает в восходящем направлении. В сакральном и нижнепоясничном отделах спинного мозга отмечается весьма слабое участие в реакции мезенхимной ткани. Реакция мезенхимной и глиозной тканей, носящая черты подострого или хронического процесса, обнаруживает кажущееся несоответствие с остротой клинического течения.

Это следует отнести, повидимому, на счет весьма ускоренного течения биологических реакций при гиперергических процессах.

Первичный агент, вызвавший сенсибилизацию организма, остается не выясненным, и лишь инфекция, как разрешающий фактор, вызвала описанные патоморфологические изменения с вовлечением в процесс наиболее уязвимых отделов спинного мозга в силу особых условий васкуляризации и анатомической структуры спинного мозга.

Патомеханизм некрозообразования в данном случае связан, повидимому, с первичным сосудистым поражением и вполне аналогичен с таковым же при феномене Артюса.

Характер мезенхимных изменений в приведенном случае сближает их во многом с описанными Foix и Alajouanine'ом случаями под названием „myélite nécrotique subaiguë" и с аналогичным случаем Bogaert, Ley и Brandes'a.

Авторы предлагают выделить из группы воспалительных заболеваний спинного мозга, сопровождающихся некрозообразованием, особую аллергическую форму некротического миэлита.

Myélite nécrotique d'origine allergique

A. Dinabourg et *O. Rabinovitch* (Kiev)

En ce qui concerne le système nerveux central les processus inflammatoires d'origine allergique ne sont pas encore suffisamment étudiés; il n'y a que quelques observations s'y rapportant. La statistique de Gruber qui comprend 108 cas de periartérites nodeuses autopsiées, cite 9 cas d'affections du cerveau et 2 de la moelle épinière.

Les auteurs ont suivi un cas d'affection inflammatore aiguë de la moelle épinière d'un cours clinique de paralysie type Landry et qui le 17e jour de la maladie se termina par la mort. Macrocoscopiquement on a trouvé: la moelle épinière augmentée de 4 à 5 fois en diamètre; son aspect est indistinct; un tissu dense entoure toute la partie centrale nécrotique, tandis qu'à la périphérie il y a un oedème. Microscopiquement: la réaction mésenchymateuse présente les traits caractéristiques d'un processus allergique (Melnikov-Razvédenkov, Abrikossov); multiplications des capillaires, endo-, mézo- et surtout périartérite avec dégénérescence fibrinoïde, granulomes autour des précapillaires, croissance abondante du tissu névroglique surtout à la partie centrale.

La mésoréaction est plus marquée dans les segments supérieurs de la moelle et très peu marquée dans les segments inférieurs (lombaires et sacrés).

Une réaction chronique du mésenchyme et du tissu névroglique est en contradiction apparente avec la marche aiguë de la maladie, les processus hyperergiques ayant un cours accéléré.

L'agent de sensibilisation reste inconnu,—le facteur déclenchant est l'infection qui frappe la moelle dans ses parties les plus vulnérables, vu sa vascularisation.

La dégénérescence nécrotique est analogue à celle du phénomène d'Arthus.

Parmi les affections de la moelle accompagnées de nécrose les auteurs proposent de distinguer une forme allergique de la myélite nécrotique.

ГЕТЕРОАЛЕРГІЯ І РОЛЬ ЗОВНІШНІХ ФАКТОРІВ У ПРОЯВАХ АЛЕРГІЇ

ГЕТЕРОАЛЛЕРГИЯ И РОЛЬ ВНЕШНИХ ФАКТОРОВ В ПРОЯВЛЕНИЯХ АЛЛЕРГИИ

L'HÉTÉROALLERGIE ET LE RÔLE DES FACTEURS EXTÉRIEURS DANS LES MANIFESTATIONS ALLERGIQUES

Про вплив грязьових процедур на гіперергічне запалення (феномен Артюса) у кроликів

Проф. І. М. Срібнер (Одеса)

У складній проблемі алергії надзвичайно важливе місце, переважно з погляду практики, належить питанню про десенсибілізацію. Коли взяти на увагу, що в останні роки алергії, як патогенетичному моментові, приписується велике значення при ряді захворювань, то стає зрозумілим, чому питанню про фактори, які спричиняють десенсибілізацію, надається дуже багато уваги. На жаль, через те, що алергічна природа деяких захворювань не цілком ясна і чітка, твердження про десенсибілізуючий вплив того або іншого фактора бувають часто недостатньо угрунтованими.

Дійсно, коли до алергічних захворювань починають зачислювати, крім звичайно зачислюваних, ще й нефрит, подагру, круглу виразку шлунка, апендицит, холецистит; коли говорять про психічні алергени і роль їх у виникненні неврастенії та істерії (Єгоров); коли на підставі поліпшення стану хворого пробують міркувати про настання десенсибілізації,— то саме поняття про алергію та десенсибілізацію стає туманним і розпливчастим. Тому тільки ті дані, де стани сенсибілізації і десенсибілізації можуть бути експериментально підтверджені і наочно продемонстровані, тільки вони являють певний науковий інтерес і мають істотне теоретичне та практичне значення. Ці міркування виправдовують мій вступ з викладанням даних про десенсибілізуючий вплив грязьових процедур — фактора, що його практична медицина застосовує вже давно для лікування захворювань, зокрема ревматизму, алергічна природа яких визнається дуже імовірною.

Перед тим, як викладати одержані нами дані про десенсибілізацію організму тварин, підданих діянню грязьових процедур, ми вважаємо потрібним спинитися на засновках цього дослідження. Це покаже відправний пункт нашої роботи і полегшить орієнтування при розгляді здобутих даних. Грязь для лікування, як відомо, застосовується дуже здавна. Але механізм діяння цього фактора тільки останнім часом починає набувати наукового угрунтування. Тільки тепер, коли вивчення фізіології шкіри дуже розвинулося, ми дістали уявлення про величезну роль цього органа і значення його в регуляції ряду фізіологічних функцій. З'ясовано, між іншим, що і діяння бальнеологічних факторів на функції внутрішніх органів відбувається через шкіру і саме шкіра є вихідним пунктом, звідки передаються рефлекси, що спричиняють зрушення у функціях органів. Але крім цього рефлекторного впливу бальнеологічні фактори, як можна припустити, ведуть до утворенняв шкірі особливих речовин, що переходять у кров і таким „гуморальним" шляхом спричиняють той або інший ефект.

Вивчаючи вазомоторні властивості крові, ми зокрема показали, що при діянні вуглекислої ванни у крові з'являються речовини, під впливом яких розширюються судини і розслаблюється тонус останніх. Трохи пізніше Scheiner, вивчаючи діяння вуглекислих ванн за іншою методикою, дійшов до такого ж висновку і висловив припущення, що гуморальні речовини, які попадають у кров, належать до гістаміноподібних речовин. До

аналогічних висновків на підставі своїх досліджень дійшов і Степпуп. Утворення подібних речовин, за Leuris-ом, треба уявляти, як наслідок впливу на шкіру бальнеологічного подразника, від якого стається розпад білка і надходження у кров продуктів його розпаду — гістаміну і гістаміноподібних речовин. Треба припустити, що і грязьова процедура діє на шкіру так само, утворюючи в ній речовини, які є продуктами білкового розпаду.

Виходячи з викладених тількищо міркувань про механізм діяння грязьової процедури на шкіру, ми вирішили з'ясувати, як діє грязьолікування на організм тварини, яка була попередньо сенсибілізована і яка перебуває в стадії гіперергії. Ми могли припускати, що при дробних введеннях продуктів білкового розпаду реактивна здатність тварини, що перебуває в стані гіперергії, може змінитися, проявляючи ознаки десенсибілізації, як це буває при введенні дробних доз антигену.

Такий був перший етап нашої роботи.

Дальшим етапом її ми намітили вивчення фізіологічної природи гіпотетичних речовин, які утворюються при грязьолікуванні. Для виконання першого завдання ми спричиняли у тварини гіперергію, але не загальну анафілактичну реакцію, а місцеву (гіперергічне запалення, за Rössle). Для цього ми використали феномен Артюса, намагаючись простежити, як буде перебігати гіперергічна реакція у тварин, підданих одночасно і діянню лікувальної грязі.

Тут же треба зробити деякі застереження щодо сучасних уявлень про механізм виникнення феномену Артюса. Як відомо, суть цього феномену і досі пояснюється по-різному. В той час як більшість авторів розглядає феномен Артюса як прояв місцевої анафілаксії, акад. О. О. Богомолець вважає, що явища при феномені Артюса не можна ототожнювати з місцевою анафілаксією. Дійсно, як гарно відомо, для прояву феномену Артюса не досить одноразової сенсибілізації тварини, а потрібні три або чотири іньєкції сироватки, щоб настав некроз і утворилася виразка. Для нашого трактування питання про сенсибілізацію, як видно буде далі, ця розбіжність у думках істотної ролі не відограє, бо з погляду акад. О. О. Богомольця феномен Артюса все таки належить до проявів алергії.

Після цих попередніх зауважень я переходжу до викладу результатів наших дослідів [1]).

Всі дослідження з феноменом Артюса ми провадили на кроликах, бо в них найкраще можна одержати гіперергічне запалення. Тварини сенсибілізувалися кінською сироваткою, яка вводилася перший раз під шкіру або внутрішньочеревно; дальші іньєкції роблено всередину шкіри живота.

Всього проведено чотири серії кроликів по десять тварин у кожній. Кролики були поділені на дві групи. Частина з них одержувала грязьові обгортання в 40—43° С протягом 20 хвилин; друга частина служила контролем.

Грязьові аплікації застосовувалися в період сенсибілізування тварини. Процедури починалися звичайно після першої іньєкції сироватки і тривали 4—15 день, під час яких кролики одержували 9—10 грязьових обгортань. Контрольні кролики одержували ті самі іньєкції та реіньєкції сироватки, але діянню лікувальної грязі не були піддані. Для зручності проведення грязьових укутувань шерсть на тулубі кролика коротко обстригалася; те саме роблено і в контрольних тварин.

Одержані результати були більш-менш однотипними. Під впливом грязьових укутувань феномен Артюса ставав або менш помітним, або і зовсім не наставав, в той час як у контрольних кроликів можна було

[1]) У дослідженнях, поданих в цій роботі, брав участь д-р В. Д. Гаврілов.

бачити всі ознаки гіперергічного запалення з дальшим некрозом і утворенням виразок. Це видно з доданої таблиці (1), на якій для прикладу подані результати, одержані на одній із серій піддослідних кроликів.

Таблиця 1

Порівняльні дані про утворення некрозу і виразок (феномену Артюса) в одної із серій кроликів

№ піддослідного кролика	Результат огляду	№ контрольного кролика	Результат огляду
06	Незначний набряк; шкірна корка; виразок немає.	01	Набряк; некроз шкіри; утворення виразки 1,5 × 1,5 *см.*
07	Невеликий набряк; виразки немає.	02	Значний набряк; некроз виразки 1,5 × 1,5 *см.*
08	Незначний поверхневий некроз; виразки немає.	03	Набряк; некроз шкіри; утворення виразки 4 × 4 *см.*
09	Незначний набряк; невелика виразка 1 *см*².	04	Набряк; некроз шкіри; утворення виразки 4 × 4 *см.*
010	Незначний набряк; невелика виразка.	05	Набряк; некроз шкіри; утворення виразки 3,5 × 3,5 *см.*,

Зауваження. Всі серії кроликів через деякий час після виникнення феномену Артюса реіньєковано внутрішньошкірно 0,5 *см*³ кінської сироватки. Результати аналогічні вищевказаним.

Як видно з поданої таблиці, в десяти сенсибілізованих кроликів реакція на введення сироватки була неоднакова. В той час, як феномен Артюса був досить різко виражений у контрольних кроликів, піддослідні або не давали ніяких проявів гіперергічного запалення, або результати були дуже стерті. Наслідки, аналогічні поданим у таблиці 1, можна було простежити в усіх серіях наших досліджень. Додаткові реіньєкції кінської сироватки через деякий час після розвитку феномену Артюса давали в інших місцях шкіри ті самі результати, що й попередні іньєкції, тобто різку реакцію в контрольних і стерту у піддослідних кроликів.

Грунтуючися на констатованих нами фактах, треба прийти до висновку, що застосування грязьових процедур справляло певний вплив на стан сенсибілізації у тварин, редукуючи цей стан, і зменшуючи його в деяких випадках настільки, що гіперергічного запалення після реіньєкції сироватки зовсім не наставало. Інакше кажучи, ми можемо говорити про десенсибілізуючий вплив грязьових процедур на організм кролика.

Який же механізм цієї сенсибілізації?

Раніш, ніж підійти до з'ясування цього питання, треба виключити значення температурного фактора, значення тепла, яке могло справити свій вплив при аплікаціях грязі.

За даними Pasteur Vallery Radot, Moric-a Hugo, гіпертермія тіла, підвищення температури на кілька градусів може бути фактором десенсибілізації. Правда, ці дані були заперечені Капраном, який в ряді систематично проведених дослідів з гіпертермією в періоді сенсибілізування морських свинок показав, що ніякої сенсибілізації при цьому не настає. Але щоб зовсім виключити можливість припущення, що гіпертермія могла в наших дослідженнях мати якенебудь значення, ми вимірювали температуру тіла у кроликів при грязьових аплікаціях. Виявилося, що підвищення температури при цьому було настільки незначне, що говорити в цих випадках про гіпертермію не доводиться.

Отже треба було шукати іншого пояснення констатованій нами десенсибілізації. З'ясування моментів, які спричиняють зменшення сенсибілізації організму, є завданням не легким, як і розшифруванняа механізму, що викликає сенсибілізацію, тобто алергічний стан. З'ясовуючи ці питання, ми зазнали великих труднощів і примушені були блукати серед лісу теорій, побудованих для пояснення алергії. Проте безперечним є, що у проявах анафілактичної реакції, зокрема при анафілактичному шоку, продуктам білкового розпаду треба приписати важливу роль. Особливо треба підкреслити значення гістаміну, який утворюється при розпаді білкової молекули з амінокислоти гістидину. І хоч проти гістамінової теорії один час були висунуті серйозні заперечення, проте доводиться, грунтуючись на роботах останнього часу, вважати, що при зустрічі антигену з антитілом, стається звільнення гістаміноподібних речовин.

Якщо, згідно із сказаним раніш про механізм діяння лікувальної грязі, припустити, що при цьому в шкірі також утворюються продукти білкового розпаду, в тому числі і гістаміноподібні речовини, які всмоктуються і надходять у кров, то тоді механізм десенсибілізації в наших дослідах можна пояснити цілком аналогічно тому, що ми спостерігаємо при дробному введенні антигену за Безредка.

Але в такому випадку треба припустити і можливість впливу грязьових процедур, як фактора, здатного уберегти сенсибілізовану тварину від загальної анафілактичної реакції (анафілактичного шоку), яка стається від уведення антигену. Досліди, що підтверджують це припущення, опубліковані Лозінським і Свешніковою. Ці автори, працюючи над морськими свинками, показали, що застосування грязьових аплікацій в періоді сенсибілізації вберігає тварину від анафілактичного шоку, який настає у контрольних свинок при повторному введенні сироватки.

Отже ми бачимо, що грязьові процедури справді відограють роль десенсибілізуючого фактора не тільки щодо проявів місцевої алергії, але і загальної. Це зміцнює нашу думку, що висловлені раніш припущення про механізм діяння грязі, як десенсибілізуючого фактора, мають під собою грунт. Але, розуміється, наші погляди могли дістати опору в добутих безпосередньо фактах тільки в тому разі, коли б справді удалося показати, що під впливом грязьових процедур в організм надходять речовини типу гістаміну. Ми шукали цих речовин і старалися, користуючися чутливим фізіологічним методом, а не хемічним (тут, природна річ, малопридатним), констатувати у крові ці речовини.

Як ми вказали раніш, нам удалося, вивчаючи вплив вуглекислих ванн, констатувати в крові речовини, що розширюють судини, тобто речовини, фізіологічна природа яких, згідно з наведеними даними, аналогічна природі гістаміну. Користуючися цим же методом вивчення вазомоторних властивостей крові, ми намагалися встановити гістаміноподібні речовини в крові після застосування грязьових процедур. Дані про вазомоторні властивості крові показали, що в багатьох випадках дійсно удається визначити в крові збільшення кількості вазодилятаторних речовин, що видно з наростання числа капель, які протікають через судину ізольованого вуха кролика. Але далеко не в усіх випадках можна було констатувати вазодилятаторний ефект крові після грязьової процедури. В деяких випадках ми одержали, навпаки, звуження судин ізольованого вуха. Це видно з таблиці 2.

Одержані нами результати не могли, отже, дати певної відповіді на питання про наявність у крові, взятій після процедури, вазодилятаторних речовин. У світлі висловлених нами раніш міркувань вазодилятаторне діяння крові, взятої після грязьової процедури, повинне здаватися нам

Таблиця 2

Зміна вазомоторних властивостей крові під впливом грязьових процедур

Т-ра процедури (° С)	Прізвище піддослідного	Зміна у процентах							
		P	K_1	*P*	K_2	*P*	K_1	*P*	K_2
41	П.	100	93,5	100	100	100	93,5	100	100
42	Р.	100	92,3	100	98,0	100	94,0	100	100
45	П.	100	77,0	100	75,0	100	77,0	100	75,0
47	Р.	100	84,4	100	81,2	100	87,5	100	81,2

Зауваження: Р — розчин Рінгер — Локка, K_1 — кров, узята з вени до грязьової процедури; K_2 — кров, узята після грязьової процедури

парадоксальним, і ми намагалися цей ефект трактувати як наслідок складного взаємодіяння кількох факторів, що мають значення при застосуванні грязьової процедури, зокрема фактора температурного. Висока температура аплікованої грязі, спричиняючи різне місцеве розширення судин шкіри, обумовлює, треба думати, рефлекторне звуження судин черевних внутрощів. В результаті цього на кінець грязьової процедури, коли ми брали кров з вени, в ній могли переважати вазоконстрикторні речовини над вазодилятаторними. Як видно з таблиці 2, справді якраз при високих температурах грязі кров, узята після процедури, справляла менший констрикторний вплив на судину ізольованого уха.

Отже метод вивчення вазомоторних властивостей крові неспроможний розв'язати питання про наявність у крові, взятій після грязьової процедури, гістаміноподібних речовин. Треба для розв'язання цього питання шукати інших шляхів. Задля цього ми використали ізольовану кишку кролика — тест, дуже чутливий і найчастіше уживаний для визначення у крові гістаміну і гістаміноподібних речовин.

Дослідження були проведені так. Кров, узята із серця тварин, а в людей з ліктьової вени, швидко розбавлялася розчином Тірода 1:1 000. Поступово на тих же відрізках кишки кролика вивчався вплив крові, взятої до процедури і після неї. По величині ритмічних скорочень, по змінах розмаху енгельманівського ричажка, прикріпленого до відрізка кишки, ми могли судити про наявність речовин, які підсилюють ритмічні скорочення. Результати досліджень були дуже певні, як видно з таблиці 3. Кров, узята після грязьової процедури, спричиняє порівняно з кров'ю, взятою до процедури, помітне збільшення скорочень кишкового відрізка.

Таблиця 3

Величина розмаху (*см*) скорочень ізольованої кишки

№ досліду	Т	K_2	Т	K_1	Т	K_2	Т	Примітка
9	1,4	1,5	1,3	1,0				Кров кролика
10	3,5	4,4	3,9	3,2				Кров людини
11	1,7	2,1	2,0	1,7				" "
18			2,1	1,2	1,4	1,6	1,3	Кров кролика

Зауваження: Т — розчин Тіроде, K_1 — кров, взята до грязьової процедури; K_2 — кров узята після процедури.

Одержані нами результати дозволяють, отже, зробити висновок, що у крові, взятій після грязьової процедури, з'являються речовини, які підсилюють скорочення ізольованого відрізка кишки, тобто речовини типу гістаміну. Появу цих речовин у крові тварин констатовано при трохи вищих температурах, ніж у крові людини, у якої досить було грязьової процедури в 41—42° С, щоб викликати нагромадження у крові речовин, які різко підсилюють скорочення відрізка кишки.

Такі в коротких рисах результати одержаних нами експериментальних даних. Вони дозволяють підійти ближче до з'ясування деяких сторін фізіологічного діяння лікувальної грязі. Одержані з допомогою наглядних експериментальних методів факти, подані в цьому дослідженні, переконливо доводять значення лікувальної грязі як фактора сенсибілізуючого, і указують механізм цієї десенсибілізації.

О влиянии грязевых процедур на гиперергическое воспаление (феномен Артюса) у кроликов

Проф. И. М. Срибнер (Одесса)

Применение грязи с лечебной целью имеет большую давность, но механизм действия этого фактора лишь в последнее время начинает получать научное обоснование. Лишь теперь, когда изучение физиологии кожи подвинулось значительно вперед, мы получили представление об огромной роли этого органа и значении его для регуляции ряда физиологических функций. Выяснилось, что и воздействие бальнеологических факторов сказывается на функции внутренних органов через кожу и что именно кожа является исходным пунктом, откуда передаются рефлексы, вызывающие сдвиги в функциях органов. Но кроме этого рефлекторного воздействия бальнеологические факторы, можно полагать, вызывают в коже образование особых веществ, которые переходят в ток крови и таким, „гуморальным", путем обуславливают тот или другой эффект.

Изучая вазомоторные свойства крови, мы показали, что при воздействии углекислой ванны в крови появляются вещества, расширяющие сосуды и расслабляющие их тонуса. Несколько позже Scheiner, изучая действие углекислых ванн по иной методике, пришел к тому же заключению и высказал предположение, что вещества, попадающие в ток крови, относятся к гистаминоподобным веществам. К аналогичным выводам пришел и Степпун. Образование подобных веществ по Lewis'у есть следствием воздействия на кожу бальнеологического раздражителя, под влиянием которого происходит распад белка и поступление в ток крови продуктов этого распада — гистамина и гистаминоподобных веществ. Надо полагать, что и грязевая процедура действует на кожу подобным же образом.

Исходя из изложенных только что соображений о механизме действия грязевой процедуры на кожу, мы решили выяснить, как действует грязелечение на организм животного, предварительно сенсибилизированного и находящегося в состоянии гиперергии. Мы могли предполагать, что при дробном введении продуктов распада белка реактивная способность гиперергизированного животного может измениться, а именно проявлять признаки десенсибилизации.

Таков был первый этап нашей работы. Следующим этапом мы наметили изучение физиологической природы гипотетических веществ, образующихся при грязелечении.

Для выполнения первой задачи мы вызывали у животного гиперергию, но не общую анафилактическую реакцию, а местную (гиперергическое воспаление по Rössle). Для этого мы использовали феномен Артюса, стремясь проследить, как будет протекать гиперергическая реакция у животных, подвергающихся одновременно воздействию лечебной грязи.

Все исследования с феноменом Артюса проведены на кроликах. Животные сенсибилизировались лошадиной сывороткой, которая вводилась первый раз под кожу либо внутрибрюшинно; дальнейшие инъекции внутрь кожи живота.

Всего было использовано четыре серии кроликов по десять животных в каждой. Кролики были разделены на две группы. Часть кроликов получала грязевые обертывания в 42—43° С, продолжительностью в 20 минут; другая часть служила контролем.

Применение грязевых аппликаций происходило в период сенсибилизирования животного. Процедуры начинались обычно после первой инъекции сыворотки и продолжались 14—15 дней; за это время кролики получали 9—10 грязевых обертываний. Контрольные кролики получили те же инъекции сыворотки, но воздействию лечебной грязи не подвергались. Для удобства применения грязевых укутываний шерсть на туловище кроликов коротко остригалась.

Результаты, полученные при настоящем исследовании, имели более или менее однотипный характер.

Феномен Артюса был довольно резко выражен у контрольных кроликов; у кроликов же, получивших грязевые аппликации, либо не было никакой реакции, либо она была чрезвычайно стерта. Добавочные реинъекции лошадиной сыворотки через некоторое время после развития феномена Артюса давали в других местах кожи те же результаты, что и предыдущие инъекции, т. е. резкую реакцию у контрольных и стертую у подопытных кроликов.

На основании констатированных нами фактов необходимо притти к выводу, что грязевые процедуры оказывали определенное влияние на состояние сенсибилизации у животных, редуцируя это состояние, уменьшая его в некоторых случаях настолько, что гиперергическое воспаление после реинъекции сыворотки совершенно не наступало, т. е. можно говорить о десенсибилизирующем влиянии грязевых процедур на организм кролика.

Каков механизм этой десенсибилизации?

Для разрешения этого вопроса, надо исключить влияние тепла при апплицировании грязи.

По данным Pasteur Vallery Radot, Mauric-a и Hugo повышение температуры тела на несколько градусов может быть десенсибилизирующим фактором. Правда, эти данные были опровергнуты Капраном. Мы производили измерение температуры тела у кроликов при грязевых аппликациях. Оказалось, что повышение температуры тела было при этом настолько незначительно, что о гипертермии в этих случаях говорить не приходится.

Таким образом, необходимо было искать другое объяснение констатированной нами десенсибилизации. Выяснение факторов, вызывающих уменьшение сенсибилизации, задача не легкая, как и расшифровка механизма сенсибилизации, т. е. аллергического состояния. Имеется много теорий для объяснения аллергии. Несомненно однако, что в проявлении анафилактической реакции, в частности при анафилактическом шоке, продукты распада белка играют важную роль, особенно гистамин, образующийся при распаде белковой молекулы из аминокислоты гистидина. И хотя против гистаминовой теории анафилактического шока были серьезные возражения, все же работы последнего времени показывают, что при

встрече антигена с антителом освобождаются гистаминоподобные вещества.

Если допустить, что при лечении грязью в коже также образуются продукты распада белка, в том числе гистаминоподобные вещества, которые всасываются и поступают в ток крови, — тогда механизм десенсибилизации в наших опытах может быть объяснен совершенно аналогично тому, что мы имеем при дробном введении антигена по способу Безредка. Но в таком случае необходимо допустить и возможность влияния грязевых проседур как фактора, способного предохранить сенсибилизированное животное при введении антигена от проявления общей анафилактической реакции, анафилактического шока. Опыты Лозинского и Свешниковой подтвердили это предположение. Авторы на морских свинках показали, что применение грязевых аппликаций предохраняет животное от анафилактического шока, наступающего у контрольных свинок при повторном введении сыворотки.

Таким образом, мы видим, что грязевые процедуры играют роль десенсибилизирующего фактора не только при местной анафилаксии, но и общей. Но наши взгляды будут правильны только в том случае, если удастся показать, что под влиянием грязевых процедур в организм поступают вещества типа гистамина. Мы старались, пользуясь чувствительным физиологическим методом, а не химическим, здесь естественно мало пригодным, констатировать в крови эти вещества.

Еще раньше нам удалось при изучении влияния углекислых ванн констатировать в крови вазодилятаторные вещества, физиологическая природа которых согласно приведенным данным, аналогична гистамину. Пользуясь этим же методом изучения вазомоторных свойств крови, мы во многих случаях определили в крови после применения грязевых процедур увеличение количества сосудорасширяющих веществ, что видно по наростанию количества капель, протекающих через сосуды изолированного уха кролика. В некоторых же случаях мы получили, наоборот, сужение сосудов изолированного уха.

Наши результаты не могли дать определенного ответа на интересующий нас вопрос. В свете высказанных нами раньше соображений, сосудосуживающее действие крови, взятой после процедуры, казалось парадоксальным, и мы пытались трактовать его как следствие сложного взаимодействия нескольких факторов, в частности температурного. Высокая температура аппликационной грязи, вызывая резкое местное расширение сосудов кожи обуславливает, надо думать, рефлекторное сужение сосудов брюшных внутренностей. Поэтому к концу грязевой процедуры, когда мы брали кровь из вены, сосудосуживающие вещества в ней могли преобладать над сосудорасширяющими. Действительно, при высоких температурах грязи кровь, взятая после процедуры, заметно суживала сосуды изолированного уха. Таким образом, метод изучения вазомоторных свойств крови оказался несостоятельным для решения вопроса о наличии в крови, взятой после грязевой процедуры, гистаминоподобных веществ.

Необходимо было искать иных путей. Мы использовали изолированную кишку кролика — тест, весьма чувствительный и наиболее часто применяемый для установления в крови гистамина и гистаминоподобных веществ.

Методика. Кровь, взятая у животных из сердца, а у людей из локтевой вены, быстро разбавлялась раствором Тирода 1:1 000. Последовательно на одних и тех же отрезках кишки кролика изучалось влияние крови, взятой до процедуры и после нее. По величине ритмических сокращений, по изменению размахов Энгельмановского рычажка, прикрепленного к отрезку кишки, мы могли судить о наличии веществ, усиливающих ритмические

сокращения. Результаты исследования весьма определены: кровь, взятая после грязевой процедуры по сравнению с кровью, взятой до процедуры, заметно увеличивает размах сокращений кишечного отрезка.

Наши результаты позволяют сделать заключение о наличии в крови, взятой после грязевой процедуры веществ, усиливающих сокращение изолированного отрезка кишки, т. е. веществ типа гистамина. В крови животных эти вещества констатированы при несколько более высоких температурах, чем в крови человека (у последнего 41—42° C).

Результаты наших экспериментов позволяют подойти ближе к выяснению некоторых сторон физиологического действия лечебной грязи. Они с убедительностью доказывают значение лечебной грязи, как фактора десенсибилизирующего, и указывают механизм этой десенсибилизации.

De l'influence des boues minérales sur les inflammations hyperergiques (phénomène d'Arthus) chez les lapins

Prof. Sribner (Odessa)

L'emploi de la boue dans un but médical est très ancien, mais ce n'est que dans ces derniers temps que le mécanisme de ce facteur commence à reposer sur une base scientifique. Ce n'est que maintenant, lorsque l'étude de la physiologie de la peau a fait un pas important en avant, que nous avons compris le rôle énorme de cet organe et son importance dans la régulation de toute une rangée de fonctions physiologiques. On a compris que c'est par la peau que l'action des facteurs balnéatoires se fait sentir sur les fonctions des organes internes et que c'est justement la peau qui est le point de départ des réflexes qui amènent des changements dans les fonctions des organes. Mais outre cette action réflexe, on peut supposer que les facteurs balnéatoires éveillent dans la peau la formation de substances spéciales qui passent dans le sang, et de cette voie humorale dépend l'un ou l'autre effet.

Nous avons montré par l'étude des propriétés vasomotrices du sang qu'il y apparaît sous l'influence d'un bain carbo-gazeux des substances qui élargissent les vaisseaux et affaiblissent leur tonus. Un peu plus tard Scheiner, étudiant à l'aide d'une autre méthode l'action des bains carbo-gazeux, arriva à la même conclusion et exprima l'opinion que les substances qui passent dans le sang se rapportent à des substances rappelant l'histamine.

Steppoune arriva à des conclusions semblables. D'après Lewis la formation de ces substances est le résultat de l'action sur la peau d'un excitant balnéatoire sous l'influence duquel il se produit une destruction d'albumine, et les produits de cette décomposition — histamine et substances qui lui ressemblent — entrent dans le sang. On peut supposer que les procédures des boues agissent sur la peau d'une manière semblable.

Partant de ces considérations sur le mécanisme de l'action des boues sur la peau nous avons décidé d'éclaircir comment agit le traitement aux boues sur l'organisme d'un animal préalablement sensibilisé et se trouvant dans un état hyperergique.

Nous pouvions supposer qu'à l'injection fragmentée des produits de décomposition d'albumine la force réactive de l'animal hyperergisé pouvait changer et donner justement des signes de désensibilisation.

Ce fut là la première étape de nos travaux. La deuxième étape fut l'étude de la nature physiologique des substances hypothétiques qui se forment au cours du traitement aux boues.

Pour résoudre le premier problème nous avons provoqué chez l'animal l'hyperergie, non la réaction anaphylactique générale, mais la réaction locale (inflammation hyperergique d'après Rössle). Pour cela nous nous sommes servis du phénomène d'Arthus, nous efforçant de découvrir quel cours allait suivre la réaction hyperergique chez les animaux soumis parallèlement à l'action du traitement aux boues minérales.

Toutes les investigations avec le phénomène d'Arthus furent faites sur des lapins. Les sujets furent d'abord sensibilisés avec du sérum de cheval par une injection intradermique ou intrapéritonéale. Les injections ultérieures furent faites dans la peau du ventre.

Quatre séries de 10 lapins chacune furent employées. Les lapins furent répartis en deux lots. Des applications de boue à 42—43°C et d'une durée de 21 minutes furent faites à un lot des animaux; l'autre lot servait de contrôle. Les applications furent faites pendant la période de la sensibilisation de l'animal. La procédure commençait généralement après la 1ère injection de sérum et durait de 14 à 15 jours pendant lesquels les lapins recevaient de 9 à 11 applications de boue. Les lapins de contrôle reçurent les mêmes injections de sérum mais ne subirent pas le traitement des boues. Pour la commodité du traitement les lapins furent tondus sur tout le tronc.

Les investigations donnèrent des résultats plus ou moins semblables.

Chez les lapins de contrôle le phénomène d'Arthus fut assez net; les lapins à qui le traitement des boues avait été appliqué ne manifestèrent aucune réaction ou bien la réaction fut très peu marquée.

Des injections supplémentaires de sérum de cheval faites quelque temps après le développement du phénomène d'Arthus donnèrent dans d'autres endroits de la peau les mêmes résultats que les injections précédentes, c.-à.-d. une réaction prononcée chez les témoins et une réaction peu nette chez les lapins expérimentaux.

Des faits que nous avons constatés nous déduisons que les applications des boues minérales ont un effet bien défini sur l'état de sensibilisation des animaux; elles réduisent cet état, l'affaiblissant parfois à tel point que l'inflammation hyperergique qui suit la réinjection du sérum n'a pas du tout lieu c.-à.-d. qu'il existe une action désensibilisatrice des boues minérales sur l'organisme des lapins

Quel est le mécanisme de cette désensibilisation?

Pour résoudre cette question il faut exclure l'influence de la chaleur dans l'application des boues.

D'après les données de Pasteur Vallery Radot, Moric et Mme Hugo une élévation de quelques degrés de la température du corps peut être un facteur de désensibilisation. Il est vrai que ces données furent réfutées pas Kapran. Nous avons mesuré la température du corps des lapins pendant l'application des boues.

L'élévation de température était à ce point insignifiante qu'il ne pouvait être question d'hyperthermie. Il fallait donc chercher une autre explication de la désensibilisation que nous constations. Mais découvrir les facteurs qui amènent une diminution de sensibilité n'est pas facile, de même que de déchiffrer le mécanisme de sensibilisation c.-à.-d. l'état allergique. Il existe beaucoup de théories pour l'explication de l'allergie. Il est certain pourtant que dans la réaction anaphylactique, en particulier dans le choc anaphylactique, les produits de destruction d'albumine jouent un rôle important, l'histamine surtout, qui se forme à la décomposition des molécules d'albumine de l'acide aminé d'histidine. Bien qu'il y ait de sérieuses objections contre la théorie d'histamine du choc anaphylactique, les travaux de ces derniers temps montrent qu'à l'interaction d'un antigène avec un anticorps il se dégage des substances rappelant l'histamine.

Si l'on admet que, dans le traitement aux boues minérales, des produits de décomposition d'albumine se forment aussi dans la peau, et parmi ces produits des substances rappelant l'histamine, dont qelques-unes sont absorbées et pénètrent dans le sang, on peut alors expliquer le mécanisme de désensibilisation dans nos expériences d'une manière tout-à-fait analogue à ce que nous voyons dans l'introduction fractionnée d'un antigène par la méthode de Bezredka. Mais alors il faut admettre aussi la possibilité de l'influence des boues minérales comme facteur capable de garantir l'animal sensibilisé contre la réaction anaphylactique générale — choc anaphylactique—à l'injection d'un antigène. Les expériences de Lozinsky et de Mme Svechnikova ont confirmé cette hypothèse. Les auteurs ont montré sur des cobayes que l'application des boues minérales garantit l'animal du choc anaphylactique qui se produit chez les cobayes de contrôle à l'injection répétée du sérum.

Nous voyons donc que les boues minérales jouent le rôle de facteur désensibilisateur non seulement dans l'anaphylaxie locale, mais aussi dans l'anaphylaxie générale. Mais notre manière de voir ne sera juste que si nous pouvons démontrer que sous l'influence des boues, des substances du type histamine pénètrent dans l'organisme. Nous nous sommes efforcés de constater la présence de ces substances dans le sang; pour cela nous avons employé la méthode physiologique très sensible, de préférence à la méthode chimique qui naturellement est peu adaptée à ce cas.

Plus tôt, en étudiant l'influence des bains carbo-gazeux nous avions réussi à constater dans le sang la présence de substances vasodilatatrices, dont la nature physiologique, d'après les données citées, était analogue à celle de l'histamine. Employant la même méthode pour l'étude des propriétés vasomotrices du sang, nous avons dans beacoup de cas constaté dans le sang, après application des boues minérales, une plus grande quantité de substances vasodilatatrices; cela se manifestait par un plus grand nombre de gouttes qui passaient à travers les vaisseaux de l'oreille isolée d'un lapin. Dans quelques cas nous avons au contraire observé un rétrécissement des vaisseaux de l'oreille isolée.

Nos résultats n'ont pu donner une réponse définie à la question qui nous intéresse. D'après les considérations exprimées plus haut la propriété vasoconstrictive du sang pris après les procédures semblait paradoxale et nous avons tenté de l'expliquer comme une conséquence compliquée de l'interaction de plusieurs facteurs, de la température en particulier. La haute température des applications des boues minérales qui provoque une forte dilatation locale des vaisseaux de la peau, conditionne évidemment le rétrécissement réflexe des vaisseaux des viscères abdominaux. C'est pourquoi vers la fin des procédures quand nous prélevions du sang de la veine, les substances vasoconstrictives étaient plus nombreuses que les substances vasodilatatrices. Et, en effet, dans les cas avec une température élevée des boues, le sang pris après les procédures rétrécissait visiblement les vaisseaux de l'oreille isolée.

Ainsi la méthode de l'étude des propriétés vasomotrices du sang s'est trouvée impuissante à décider la question si le sang tiré après les procédures des boues minérales contient des substances du type histamine. Il fallait donc chercher d'autres voies. Nous nous sommes servis de l'intestin isolé d'un lapin, test très sensible et le plus généralement employé lorsque l'on peut constater la présence dans le sang d'histamine ou de substances histaminoïdes.

Méthode: Le sang tiré du coeur des animaux ou de la veine cubitale de l'homme était rapidement dilué dans une solution de Tyrode 1 : 1000. Puis, sur les mêmes segments de l'intestin du lapin on a examiné l'influence du sang pris avant et après les procédures. Par l'amplitude des contractions rythmi-

ques, par le changement de l'oscillation du lévier Engelman fixé au segment de l'intestin nous pouvions juger de la présence de substances qui renforçaient les contractions rythmiques. Les résultats de l'expérience sont parfaitement définis; le sang tiré après les procédures aux boues minérales comparé avec celui tiré préalablement augmente visiblement l'amplitude de la contraction du segment de l'intestin. Nos expériences nous permettent d'en conclure la présence de substances qui augmentent la contraction du segment isolé de l'intestin, c.-à.-d. de substances du type histamine dans le sang, tiré après les procédures des boues. Dans le sang des animaux ces substances ont été constatées chez les animaux à des températures un peu plus élevées que dans le sang de l'homme(chez l'homme 41—42° C).

Nos résultats nous permettent d'aborder de plus près la question de certains caractères de l'action physiologique des boues minérales.

Ils prouvent d'une manière convaincante toute l'importance du traitement aux boues comme facteur de désensibilisation dont ils montrent également le mécanisme.

До проблеми десенсибілізації

І. І. Шиманко (Москва)

Переоцінка поглядів на суть багатьох патологічних процесів, що їх розглядають як прояв зміненої реактивності тканин, мала своїм природним наслідком зміну поглядів на механізм вилікування цих процесів і на напрям терапевтичних заходів. Підвищена реактивність як причина виникнення патологічного стану ставила питання про десенсибілізацію як спосіб, що може повернути хворі тканини до нормального стану. Отже центр питання пересувався від потреби впливати на хвороботворного збудника до впливу на змінену реактивність тканин.

Говорячи про алергічні стани, треба підкреслити, що питання про вплив на їх не можна завжди обмежувати тільки прагненням знизити наявну при цьому підвищену реактивність, тобто викликати десенсибілізацію. Не говоримо вже про те, що при таких станах як анемії, астенії при всіх формах зниженої опірності організму, при реконвалесценції не може бути особливої заінтересованості в десенсибілізації організму, бо зниження реактивності, треба думати, зв'язане і з зниженням опірності. Навіть при захворюваннях з типовими алергічними проявами, наприклад, при легеневому туберкульозі, лікування величезної більшості випадків повинне бути спрямоване на підсилення або, принаймні, на піддержання алергічного стану на існуючому рівні. Проте в центрі нашої уваги найчастіше стоять методи десенсибілізації.

Можливість настання десенсибілізації (самостійно або в результаті різних впливів) доводиться клінічно, експериментально і біологічно. Не підлягає сумніву, що, наприклад, фізичними методами, які впливають на реактивність організму, часто досягається той або інший ступінь десенсибілізації

Працюючи в ділянці типових алергічних процесів, можна з великою демонстративністю спостерігати настання десенсибілізації. Так, поступове введення нами шкірнотуберкульозним хворим великих доз туберкуліну (до 20 *мг* одночасно) давало поряд з поліпшенням хворобливого процесу, що являв собою по суті алергічну реакцію в високосенсибілізованому організмі, зовсім ясне і демонстративне зниження високої перед тим туберкулінової реакції, часто до мінімальних ступенів.

Як розуміти десенсибілізацію? Чи є це повернення до норми? Клінічні спостереження і біологічні реакції з безперечністю говорять, що дуже часто десенсибілізація це тільки зменшення нашарувань і деяких видимих проявів алергічного стану. Часто це тільки зняття тих реактивних явищ, які ще в 1927 р. були об'єднанні мною в понятті *вторинних сенсибілізаційних хитань*. „Перестройка" хворих тканин, алергічна суть процесу при цьому часто можуть лишатися незмінною.

У чім суть десенсибілізації? Через те, що ми не маємо ще єдиного витлумачення суті алергічного процесу, через це і є кілька пояснень механізму десенсибілізації. Можна, стоячи на погляді виключного значення нервового фактора в походженні алергії, все зводити до ролі різних нервових зрушень. Проте не підлягає найменшому сумніву, що

зовсім самостійне значення мають також різні біохемічні зміни в клітинах, які можуть вторинно обумовити і зрушення в нервовій системі.

Той факт, що при алергічних станах у деяких випадках здійснюється перенос алергічного стану з одного організму на другий через серум і клітинні елементи тканини, показана вже Naegeli та іншими можливість спостерігати явища алергії in vitro, дуже часта змога довести при алергічних станах нервові зрушення, — все це говорить про значення хемічного фактора. Нарешті, є факти, які наводять на думку про те, що суть алергічного процесу полягає в тому, що в результаті тих або інших змін у деяких клітинах і особливо в їхніх оболонках полегшуються умови для масового прояву внутрішньоклітинних реакцій між шкідливо діючими речовинами і продукованими організмом реагінами, які (реакції) в нормі повинні відбуватися в сироватці крові, тобто позаклітинно. З цього погляду суть десенсибілізації можна вбачати в чисто фізичному явищі — у виключенні клітин з реакції, тобто у процесі, який можна охарактеризувати терміном „блокада".

Прийняття подібного погляду на суть виникнення алергічного процесу і його десенсибілізації, природно, викликає необхідність довести, що є хемічні речовини, які відограють роль у розвитку алергічного процесу. Щоб розв'язати це питання, зроблено численні проби. Проте точної хемічної характеристики речовин, які здатні викликати алергічний процес, а так само і речовин, здатних його ліквідувати, на сьогодні ще немає. З великою імовірністю можна вважати, що речовини, які сенсибілізують організм, і речовини, які спричиняють десенсибілізацію, ідентичні. Вся відміна між впливом тих і других тільки в часі і в кількості діючих агентів.

Деякі з цих агентів привертають особливу увагу, бо з допомогою їх можна спостерігати розвиток десенсибілізаційних станів і здійснювати їх в організмі. Сюди треба зачислити деякі вторинні токсини, наприклад, туберкулін, деякі види променистої енергії, деякі хемічно діючі фактори грязьолікування, сірководневі ванни тощо. Особливий інтерес становлять еритемні освітлення ультрафіолетовим промінням, бо, можна думати, при застосуванні їх в організмі зразу утворюється багато видозмінених білкових тіл. Проте спроби довести це біохемічно покищо не можуть вважатися плодотворними. Так, Hess при звичайних терапевтичних неритемних дозах не міг одержати на здорових, як правило, ніяких постійних структурних змін в колоїдах клітин. Зроблені нами визначення змін загальної кількості білка, рефрактометричного індекса кров'яної сироватки і співвідношень білкових фракцій після обширних еритемних освітлень (до 400 $см^3$) не дозволяють говорити про певні закономірності.

Не спиняючися на дуже переконливих експериментах, проведених наприклад Вейлем, який показав настання десенсибілізації шкіри під впливом великих доз ультрафіолетового проміння і можливість розвитку в результаті цього гнійного запалення, я перейду до дослідів, які спрямовані на біологічне висвітлення цього питання. Тут дуже цікаві роботи Lehner-a, Török-a, Rajka, Faines-a та інших, частина з яких була предметом обміркування на другому інтернаціональному конгресі по світлу (1932, Копенгаген). Ці роботи трактували питання про сенсибілізацію і десенсибілізацією з погляду одночасного розвитку при цьому в клітинах двох видів речовин, які підсилюють і ослаблюють алергічний процес. Останню позицію деякі з тількощо названих авторів і обстоюють. Надаючи великого значення висвітленню питання з цього погляду, я провів аналогічне дослідження, методика якого, проте, значно різниться від методик указаних авторів.

Перед тим, як почати виклад даних експериментів, я повинен повернутися до результатів деяких старих своїх робіт, бо вони дуже переконливо висвітлюють питання про зміни реактивності під впливом різних умов освітлення.

Рис. 1 показує легко констатоване настання надмірно різкої десенсибілізації під впливом еритемного освітлення шкіри щодо типової, класичної алергічної реакції з туберкуліном. В міру зменшення дозажу десенсибілізуюче діяння проявляється щораз рідше, і, нарешті, при малих дозах ультрафіолетового проміння можна спостерігати вже зворотне явище — збільшення реакції, тобто сенсибілізацію. Після опублікування цих робіт (збірник „Кожный туберкулез", Москва, 1924) з'явилося багато досліджень, які привели до тих самих результатів.

Рис. 2 показує вплив приєднаного до ультрафіолетової системи тепла, а саме затримку настання десенсибілізації. Теплове проміння, видимо, справляє переважно сенсибілізуючий вплив.

Рис. 1. Внизу — освітлення чистим ультрафіолетовим промінням (лампа Кромайєра). Вверху не освітлено.

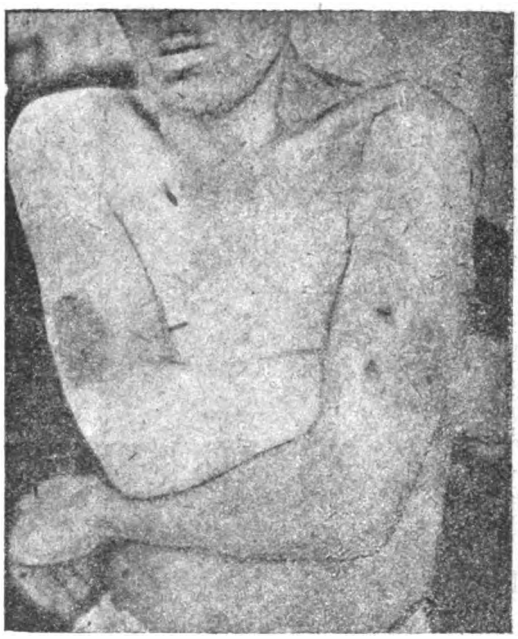


Рис. 2. Зліва — освітлено ультрафіолетовим і тепловим промінням. Справа — освітлено чистим ультрафіолетовим промінням.

В наших численних клінічних спостереженнях при застосуванні геліотерапії, а також багатих теплом дугових ліхтарів (комбіноване вживання кварца з тепловим джерелом — з солюксом), ми констатували затримуючий вплив тепла щодо настання десенсибілізації. Це, зрозуміло, ніяк не зменшує знеболювального, розсмоктувального діяння тепла при алергічних процесах.

Переходимо тепер до своїх останніх експериментів. Кілька слів про методику. Якщо впорснути *підепітеліально* в шкіру розчин карбаміду, тобто сечовини, то зразу можна спостерігати утворення значного інфільтрату, на вершині якого через кілька хвилин утворюється пухирець з прозорим або злегка кров'янистим вмістом; цей пухирець в дальшому збільшується.

За дослідженнями Hahn-а, який перший вивчав це питання, рідина пухирця являє собою транссудат з шкіри і має клітинні елементи та до 4,0% білка.

Впорскуючи цю рідину, добуту з шкіри до і після еритемних освітлень, знову в шкіру тим же або іншим суб'єктам, Lehner і Rajka, грунтуючися на величині виниклих інфільтратів, зробили висновок, що в шкірі після освітлення утворюються речовини, які підсилюють і ослаблюють алергічну реакцію.

Використавши ідею про одержання із шкіри серуму в різні строки після освітлення, я істотно відмінив постановку всього досліду, а саме— одержану сироватку з освітленої і контрольної ділянок я додавав в точно визначених кількостях до туберкуліну і цією ж сумішкою робив шкірні реакції на високо алергічних суб'єктах, досліджуючи в дальшому перебіг цієї реакції.

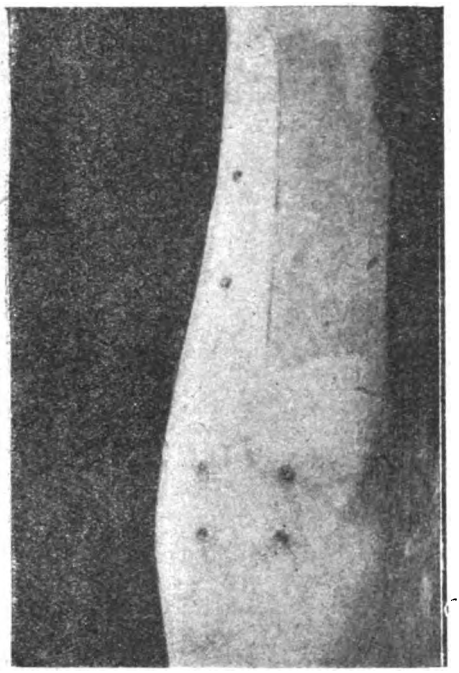


Рис. 3. Зліва вверху—реакція від сумішки туберкуліну з серумом з освітленої шкіри. Справа вверху—реакція від сумішки туберкуліну з серумом з неосвітленої шкіри.

Реакція Пірке при застосуванні точно відмірених кількостей туберкуліну — прекрасний метод для подібних порівняльних дослідів. Варіабельність її далеко менша, ніж всяких інших інтрата субдермальних реакцій, в чому я зміг переконатися на матеріалу кількох тисяч випадків. Крім того, туберкулінова реакція позитивна майже в усього дорослого населення і її можна з повним правом розглядати як алергічну реакцію, що характеризує загальну реактивність організму.

В кінцевому вигляді дослід полягав в тому, що робилось еритемне освітлення на точно окресленій ділянці, найчастіше на передпліччі (рис. 3). Через різні проміжки часу від 1 до 24 годин впорскувався на освітленій ділянці в двох або трьох місцях 0,2 *см*³ 18% розчину сечовини, строго *субепітеліально*. Те саме робилось і на сусідній контрольній ділянці. Після утворення пухирців на обох місцях впорскування вміст набирався в певних кількостях в мікропіпетки, розводився однаковою кількістю туберкуліну і обидві сумішки прищеплювалися вище на відповідних місцях.

Оцінюючи одержані результати, можна сказати, що або не спостерігалося ніякої різниці у величині одержаних від подібного перещеплення, папул, або частіше папули від сироватки, одержаної з освітленої ділянки були більші; величезна більшість збільшених реакцій припадає на серум, одержаний не пізніше трьох годин після освітлення. Навпаки, при пізніших переносах ни майже не спостерігали збільшень.

Результати наших дослідів можна трактувати так: при освітленні шкіри еритемними дозами ультрафіолетового проміння в клітинах останньої можуть утворюватися якісь речовини, що переходять у серум і сприяють підсиленню алергічної туберкулінової реакції. Вказівок на речовини, здатні ослаблювати реакцію, в одержаних результатах немає змоги вбачати. Так, через три години після освітлення, вже на момент розвитку еритеми, ми все ж одержували від додання шкірного серуму підсилення туберкулінової реакції. З великою підставою про десенсибілізацію говорять результати впорскування сечовини на еритемних і контрольних ділянках.

Як показує рис. 3, майже завжди папули на еритемі розвиваються далеко слабше і зникають далеко раніш. З інших подібних даних треба відзначити дані, одержані на освітлених еритемно ділянках при іоногальванізації з гістаміном. Проведені нами численні спостереження говорять про те, що на еритемі пухирець від гістаміну дуже часто не розвивається або ослаблюється. Відсутність гістамінового пухирця на еритемі можна заперечувати тим, що це є результат підвищеного опору еритемно зміненої шкіри проходженню електричного струму. В цьому випадку ми, можливо, маємо псевдодесенсибілізацію, тобто ми маємо змогу з більшою підставою говорити про два факти—про десенсибілізуючий вплив великих освітлень ультрафіолетовим промінням, яке ослаблює і зовсім знищує розвиток туберкулінової реакції, і одночасно про те, що при цьому в шкірі можна показати наявність речовин, які діють сенсибілізаційно.

Ця позірна суперечність може бути пояснена тим, що утворювані білкові речовини, які підсилюють реакцію, нагромаджуючись у значній кількості, сприяють кінець-кінцем виключенню клітин з реакції. Зміна характеру реакції часто в протилежному напрямі при нагромадженні і підсиленні діяння якогонебудь агента—обставина гарно відома в біології. Туть кількість створює нову якість. Клініка й експеримент цю тезу цілком підтверджують. Та обставина, що десенсибілізація досягається переважно введенням порівняно великих кількостей білкових тіл, говорить на користь подібної теорії десенсибілізації. Велика кількість білків потрібна для масового блокування хворих клітин. Є також експерименти, що підтверджують цей погляд. Сенсибілізація великими кількостями білкових тіл часто не супроводиться розвитком анафілаксії. Далі, введення в сенсибілізовану шкірну ділянку великої кількості сторонніх частинок, наприклад, фарб, які блокують клітину, перешкоджає настанню деяких алергічних реакцій. Зрозумілим також стає, чому одержувана на початку лікування фокальна алергічна реакція зникає при продовженні того самого лікування, тобто після того, як в організмі нагромаджується значна кількість сенсибілізуючих речовин.

Щодо механізму цієї блокади клітин, то можна собі уявити, що клітини ендотелія капілярів алергічної тканини фагоцитують грубо дисперсні білкові частини, в силу чого умови для внутрішньоклітинних реакцій утруднюються. Можна вважати установленою здатність багатьох тканинних елементів, особливо клітин запальних фокусів, захоплювати й удержувати всі сторонні частиночки, що потрапляють в організм. При наявності запального фокуса всякі сторонні частиночки будуть підсилено захоплюватися клітинами цього запального, в нашому випадку алергічного, фокуса й осідати в ньому.

Вже тимчасове виключення клітин з реакції створює сприятливу клітинну коньюнктуру, в силу якої навіть після припинення лікувального діяння алергічна реакція може вже не відновлюватися. Це виправдовує доцільність десенсибілізаційного лікування навіть в гострий період алергічного захворювання, коли організм ще багато сенсибілізаторами.

З погляду викладеного цілком можна пояснити той інтерес, який тепер проявляється до еритемотерапії. Великій кількості всмоктуваних при цьому білків здатні, можливо, скоріше блокувати хворі клітини, навіть без попереднього сенсибілізаційного загострення, спричинюваного постійним надходженням невеликих кількостей сенсибілізаторів.

Резюмуючи вищевикладене, я повинен підкреслити, поперше, сенсибілізуюче значення малих доз подразника, зокрема ультрафіолетового проміння, і необхідність застосовувати ці дози там, де бажано піддержати на високому рівні реактивність організму як один з проявів відносного імунітету; подруге, десенсибілізаційне значення тільки великих доз под-

разника; потрете, роль теплового проміння як фактора, що найчіткіше проявляє сенсибілізаційний вплив і в усякому разі здатний віддалити настання моменту десенсибілізації. Надзвичайно демонстративна є обставина, яка вказує на те, що шлях до десенсибілізації завжди лежить через сенсибілізаційні стадії. Фактичне значення цього полягає в тому, що завдяки сенсибілізаційним загостренням у багатьох випадках алергічних процесів десенсибілізація не здійснюється або дуже утруднюється. Крім того, поскільки сенсибілізаційний і десенсибілізаційний стани є стадіями того самого процесу—хитання реактивності, — постільки навіть після настання десенсибілізації можливі сенсибілізаційні рецидиви.

Важливо відмітити значення еритемного методу, а саме можливе скорочення при застосуванні його в деяких випадках сенсибілізаційного стадія і скорочення таким чином шляху до десенсибілізації. Прагнуючи до останньої, треба мати на увазі, що хоч при цьому намічається шлях до вилікування алергічного процесу, проте настання десенсибілізації не завжди біологічно вигідне для організму. Правда, демонстративно це твердження вирисовується тільки при деяких процесах, особливо при легеневому туберкульозі, а також при ревматизмі тощо.

Тому, прагнучи до сенсибілізації, не слід випускати з уваги біологічного значення підвищеної реактивності й обмежувати рамки бажаного зниження реактивності, особливо коли питання стосується можливості загальної десенсибілізації, наприклад, інтенсивного світлолікування при легеневому туберкульозі.

У висновку треба відмітити, що прийнятий погляд на суть багатьох патологічних процесів, як на результат зміненої реактивності тварин, відкриває нові лікувальні перспективи і підносить значення деяких факторів, наприклад, фізичних агентів, які мають велику здатність діяти реактивно. Лікування фізичними агентами, які мають ці властивості, найкраще відповідає науковим ідеям, що домінують тепер.

Фізичні фактори, впливаючи на нервовий тонус і нервову трофіку, безперечно, діють на алергічні стани. Проте перша роль в цьому належить факторам, здатним відміняти хемічну структуру тканин. Розв'язання цього питання — визначення перводжерела неповноцінності клітин при алергічних станах — має не тільки теоретичне значення, але понад усякий сумнів, і практичне, бо вона визначає вибір раціонального лікувального методу.

К проблеме десенсибилизации

И. И. Шиманко (Москва)

Изучение состояний измененной и повышенной реактивности выдвинуло вопрос о способах влияния на эти ненормальные состояния — вопрос о методах десенсибилизации. Однако необходимо подчеркнуть, что воздействия на эти состояния не должны всегда ограничиваться только стремлением снизить существующую повышенную реактивность, т. е. вызвать десенсибилизацию. При таких состояниях как анемии, астении, при всех формах пониженной сопротивляемости организма, при реконвалесценции, при некоторых хронических инфекциях не может быть особой заинтересованности в наступлении десенсибилизации, так как снижение реактивности связано и с снижением сопротивляемости. Также при заболеваниях, сопровождающихся типичными аллергическими проявлениями, например, при легочном туберкулезе, лечебные задачи в большинстве случаев должны итти по линии увеличения или сохранения аллергии.

В объяснении механизма десенсибилизации конкуррируют несколько точек зрения. Несомненное влияние нервной системы на течение процессов измененной реактивности не вполне, однако, освещает ряд наблюдений. В аллергических процессах роль гуморально-химического фактора особенно заметна.

Существуют факты, наводящие на мысль, что сущность аллергического процесса заключается в том, что благодаря изменениям в клетках и особенно в их оболочках облегчаются условия для массового проявления внутриклеточных реакций между сенсибилизаторами и антителами, в норме долженствующие совершаться в серуме, т. е. внеклеточно. С этой точки зрения сущность десенсибилизации можно видеть в чисто физическом явлении — в выключении клеток из реакции, т. е. в процессе, который может быть охарактеризован термином „блокада".

Принятие подобной точки зрения влечет за собой необходимость доказать наличие веществ, играющих роль в развитии реактивных процессов. Попытки доказать существование их биохимическим путем пока еще не могут считаться удачными.

Особенного внимания заслуживает изучение течения аллергической туберкулиновой реакции и изменения ее под влиянием различных физико-химических факторов. Старые наши эксперименты (1923) показали, что действие, например, ультрафиолетовых лучей на течение этой реакции проявляется двухфазно: первоначальные малые дозы усиливают эту реакцию, последующие большие резко угнетают (рис. 1 украинского текста).

Тепло действует на туберкулиновую реакцию однофазно, чаще усиливает ее. По нашим многочисленным клиническим наблюдениям, при гелиотерапии, а также при применении богатых теплом дуговых фонарей в комбинации с тепловым источником (соллюкс) тепловые лучи задерживают наступление сенсибилизации (рис. 2 украинского текста).

С целью осветить вопрос о механизме десенсибилизации поставлен следующий клинический эксперимент (рис. 3 украинского текста). Производилось эритемное освещение ультрафиолетовыми лучами на точно очерченном участке. Через разные промежутки (от 1 до 24 часов) впрыскивался на освещенном участке в 2—3 местах раствор мочевины строго субэпителиально. То же на контрольном участке справа. После образования пузырьков содержимое их набиралось в микропипетку, разводилось определенным количеством туберкулина и обе смеси прививались выше на соответственных местах. При этой методике в большинстве случаев получено усиление туберкулиновой реакции от прибавления серума, извлеченного из кожи под эритемой (рис. 3 украинского текста), что говорит о возможности образования под влиянием десенсибилизирующих эритемных освещений каких-то веществ, переходящих в серум и способствующих усилению аллергической туберкулиновой реакции. Это кажущееся противоречие можно объяснить тем, что образующиеся в результате действия ультрафиолетовых лучей измененные более грубо дисперсные белковые тела, усиливающие реакцию, накопляясь в значительном количестве, способствуют в конце концов выключению клеток из реакции. Здесь количество создает новое качество. Клиника и эксперимент это положение вполне подтверждают.

Механизм этой блокады клеток можно себе представить таким образом, что клетки эндотелия капилляров аллергизированной ткани фагоцитируют грубо дисперсные белковые частицы, в силу чего условия для внутриклеточных реакций затрудняются.

Осуществляющееся таким образом временное выключение клеток из реакции создает благоприятную клеточную конъюнктуру, в силу которой

даже после прекращения лечебного воздействия аллергическая реакция может уже не возобновиться.

В заключение я должен подчеркнуть, во-первых, сенсибилизирующее значение малих доз раздражителя, в частности, ультрафиолетовых лучей и необходимость применения малых доз там, где желательно поддержать на высоком уровне реактивность организма как одного из проявлений относительного иммунитета; во-вторых, десенсибилизирующее значение только больших доз раздражителя; в-третьих, роль тепловых лучей как фактора, который отчетливее всего проявляет сенсибилизирующее влияние и во всяком случае способен отдалить наступление десенсибилизации. Чрезвычайно демонстративным является обстоятельство, указывающее на то, что путь к десенсибилизации всегда лежит через сенсибилизационный стадий. Фактическое значение этого обстоятельства заключается в том, что благодаря сенсибилизационным обострениям во многих случаях аллергических процессов десенсибилизация не осуществляется или очень затрудняется. Кроме того, поскольку сенсибилизационное и десенсибилизационное состояния являются стадиями одного и того же процесса — колебаний реактивности, — постольку даже после наступления десенсибилизации возможны сенсибилизационные рецидивы.

Важно отметить значение эритемного метода в смысле возможного укорочения при его применении в некоторых случаях сенсибилизационного стадия и сокращения таким образом пути к десенсибилизации. В стремлении к последней однако необходимо иметь в виду, что хотя при этом намечается путь к излечению аллергического процесса, однако наступление десенсибилизации не всегда биологически выгодно для организма. Правда, демонстративно вырисовывается это положение только при некоторых процессах, особенно при легочном туберкулезе, а также ревматизме и т. п.

Необходимо отметить, что принятая точка зрения на сущность многих патологических процессов, рассматривающая их как результат измененной реактивности тканей, открывает новые лечебные перспективы и подымает значение некоторых факторов, например физических агентов, обладающих способностью реактивно действовать. В этом отношении физические агенты по своему действию наилучшим образом отвечают доминирующим научным идеям текущего времени.

Физические факторы, влияющие на колебание нервного тонуса, на нервную трофику, без сомнения действуют и на аллергические состояния; однако первое значение в этом отношении принадлежит факторам, способным изменять химическую структуру тканей. Разрешение этого вопроса, определение первоисточника неполноценности клеток при аллергических состояниях имеет не только теоретическое значение, но, вне всякого сомнения, и большое практическое, поскольку оно определяет выбор рационального лечебного метода.

Sur la désensibilisation

I. Chimanko (Moscou)

L'étude de la réactivité modifiée a soulevé la question de la possibilité d'influencer une réactivité anormale,— c'est-à-dier la question de la désensibilisation. Disons à propos que dans la tentative d'affaiblir une réactivité exagérée nous ne voyons pas une nécessité absolue d'obtenir toujours une désensibilisation. — Un affaiblissement de la réactivité va de paire avec une dimi-

nution de la résistance, — donc une désensibilisation n'est pas à désirer au cours d'une anémie, une asthénie ou dans l'état de résistance diminuée, dans la reconvalescence et certaines infections chroniques, ainsi qu'au cours d'une allergie typique, dans la tuberculose pulmonaire par exemple. Il est très souvent nécessaire de conserver sinon augmenter un état allergique du malade

Il existe plunsieurs manières d'expliquer le mécanisme de la désensibilisation. Que le système nerveux joue un grand rôle dans l'apparition de la désensibilisation c'est un fait établi; mais cette manière de voir n'explique pas toute une série d'observations; le chimisme humoral joue lui aussi un rôle important.

Quelques faits nous portent à penser que l'allergie est due aux changements de la cellule et sa membrane, — ces changements facilitent une plus ample interrelation entre les sensibilisateurs et les anticorps, au sein même de la cellule. A ce point de vue une désensibilisation n'est qu'un phénomène physique — c'est une non participation de la cellule à une réaction, — en d'autres termes c'est un blocage de la cellule. Or, il est nécessaire de démontrer l'existence de telles substances qui contribueraient à l'apparition des processus réactifs.

Le développement de la réaction tuberculeuse attire notre attention en particulier. En 1923 nous avons démontré que les petites doses des rayons violets renforcent et que les fortes doses dépriment la réaction tuberculeuse. La chaleur renforce la réaction tuberculeuse. D'après nos propres observations cliniques le rayonnement thermo-lumineux empêche l'apparition de la sensibilisation.

Un essai clinique qui suit nous aide à éclaircir le mécanisme de la désensibilisation. A l'aide du rayonnement violet nous faisons une érythème sous l'épithélium du champ irradié, nous faisons 2—3 injections de l'urée; nous prélevons ensuite le contenu des vésicules, le mélangeons à la tuberculine et l'introduisons dans la peau. La réaction tuberculeuse se montre alors renforcée. Ce fait nous porte à supposer que l'action désensibilisatrice du rayonnement peut provoquer la formation de substances passant dans le sérum et renforçant une réaction tuberculeuse allergique. Une contradiction apparente peut être expliquée par le fait que les rayons violets rendent la dispersion albuminoïde plus grosse, les albuminoïdes renforçent d'ordinaire la réaction, et, étant accumulés en grande quantité, contribuent à éliminer la cellule de la réaction. Or, la quantité produit une qualité nouvelle. La clinique et les expériences confirment ce fait.

Nous nous figurons le mécanisme du blocage cellulaire de la manière suivante: l'endothélium des capillaires en état allergique phagocyte les albuminoïdes, — les réactions intracellulaires sont donc affaiblies.

En terminant cet exposé je veux souligner l'importance 1. de l'action sensibilisatrice de petites doses des rayons lumineux, violets en particulier, 2. de l'action désensibilisatrice de fortes doses de rayons lumineux et 3. de l'action des rayons thermiques (qui empêchent l'apparition de la désensiblisation).

До питання про механізм неспецифічної десенсибілізації при анафілаксії

В. С. Гостєв (Москва)

До питання про механізм неспецифічної десенсибілізації при анафілаксії ми прийшли не прямо, а в результаті ряду наших досліджень, проведених в хемсекторі ВІЕМ-у в лабораторії проф. Єрмольєвої.

Ми вивчали тканинне дихання і коагуляцію крові при анафілаксії в морських свинок. Вивчаючи коагуляцію, ми виявили явище, не описане ніким, а саме — сироватка, одержана в результаті коагуляції крові морської свинки, що загинула в гострому анафілактиному шоку, має властивість утворювати загальний гель від стояння в термостаті і при кімнатній температурі. Це явище ми для стислості назвали желатинізацією шокової сироватки. При меншому ефекті ми спостерігали утворення в сироватці кулі або плівок. Сироватка, один раз зжелатинізована, може давати це явище повторно. Ми виявили, що желатинізація шокової сироватки супроводиться неповною коагуляцією крові, зменшенням кількості фібриногену в плазмі і тромбіну та комплементу в сироватці.

Отже желатинізація являє собою докоагулювання шокової сироватки, яке перебігає ступінчасто, в кілька прийомів. Порушення коагуляції крові при анафілаксії було відоме давно.

Нове, що ми даємо, описуючи желатинізацію, полягає в тому, що коагуляція при анафілаксії відбувається в часі кілька раз стрибкоподібно — факт, що має значення не тільки для вивчення анафілаксії, але і для біохемії коагуляції крові.

Аналогічне явище спостерігав Hekma у флюоратній плазмі, але в нього цей процес розтягувався на 1—2 тижні. Таке порушення коагуляції крові спостерігається не при всякому смертельному шоку; воно не паралельне клінічній картині анафілаксії.

Вивчаючи методом Варбурга тканинне дихання печінки при анафілаксії, ми виявили, що воно пригнічене не при всякому випадку смертельного шоку. Інтенсивність дихання також не паралельна клініці анафілаксії. Але між описаним порушенням коагуляції крові і інтенсивністю тканинного дихання ми виявили певну закономірність. Чим виразніша желатинізація, тим більш пригнічене дихання тканини. Такий тісний зв'язок між реакцією клітини і желатинізацією та порушенням коагуляції побудив нас докладніше вивчити останнє явище. Ми почали систематично вивчати вплив електролітів і речовин, які сольватирують білки. Такої роботи про коагуляцію ще не було.

Виявилося, що катіони хлоридів в різній мірі затримують коагуляцію (желатинізацію) залежно від своєї валентності: одновалентні затримують менше, ніж двовалентні; найсильніше затримує коагуляцію тривалентний Al.

Ми встановили ряд аніонів, які затримують желатинізацію, і визначили її *p*H- оптимум. Чим вираженіша сольватируюча здатність речовини, тим сильніше вона (речовина) затримує коагуляцію (цукри < сечовина < ацетамід < піридин < германін).

Ці дані також можуть мати велике значення для біохемії коагуляції крові.

В літературі є багато вказівок на близьку спорідненість, а може бути і ідентичність Mittelstück комплементу з протромбіном. Коли ми співставляли одержані дані з даними літератури про вплив електролітів на зв'язування комплементу, то дістали разюче співпадіння.

Це говорить про те, що коагуляція крові фізико-хемічно дуже близька до зв'язування комплементу.

Коли ми встановили, що між желатинізацією і клітинною анафілактичною реакцією — пригніченням дихання тканин — є зв'язок, тоді перед нами постало питання, чи немає зв'язку між здатністю речовин затримувати желатинізацію і їх здатністю пригнічувати анафілактичну реактивність організму, тобто бути неспецифічними десенсибілізаторами при анафілаксії. Виявилося, що й тут є такий само дивовижний паралелізм. Одновалентні катіони слабше десенсибілізують, ніж двовалентні. Найактивніші щодо коагуляції аніони (S_2O_3 і CO_3) є найефективнішими десенсибілізаторами. Сольватируючі речовини десенсибілізують в такому ж порядку, як і порушують коагуляцію. Кислі і лужні розчини антигену — не анафілактогенні. Отже коагуляція, зв'язування комплементу і десенсибілізація є процесами спорідненими, явищами того самого порядку.

Явище неспецифічної десенсибілізації не находило собі пояснення у світлі пануючої нині целюлярної теорії анафілаксії. Тепер, після робіт von Jancsó, а також викладених нами даних, це пояснення неспецифічної десенсибілізації можна запропонувати.

Згадані автори показали, що іньекція тварині речовин, які затримують коагуляцію крові (гепарин, новірудин, германін), затримує і навіть цілком запобігає блокаді ретикуло-ендотеліальної системи фарбами і колоїдними металами.

Ми показали, що між здатністю речовин затримувати коагуляцію і здатністю їх десенсибілізувати тварину є повне співпадіння. Тому можна думати, що *десенсибілізатори, затримуючи коагуляцію крові і зв'язування комплементу, знижують здатність ретикуло-ендотеліальної системи захоплювати антиген і анафілактично на нього реагувати.*

На підставі викладеного ми робимо висновок, що:

1. Порушення коагуляції крові і пригнічення тканинного дихання при анафілаксії йдуть паралельно, але вони не паралельні клінічній картині шоку.

2. Речовини, що затримують коагуляцію (електроліти, сальвататори), затримують також зв'язування комплементу і є неспецифічними десенсибілізаторами при анафілаксії.

3. Можна припускати, що десенсибілізатори знижують реактивність ретикуло-ендотеліальної системи на антиген, знижуючи коагуляцію крові і зв'язування комплементу.

К механизму неспецифической десенсибилизации при анафилаксии

В. С. Гостев (Москва)

Мы изучали тканевое дыхание и свертывание крови при анафилаксии морских свинок.

Мы впервые обнаружили, что сыворотка, полученная в результате свертывания крови морской свинки, погибшей в остром анафилактичес-

ком шоке, при стоянии в термостате и при комнатной температуре образует общий гель. Это явление мы назвали желатинизацией шоковой сыворотки. При более слабом эффекте мы наблюдали образование в сыворотке шара или пленок. Однажды сжелатинизировавшаяся сыворотка может давать желатинизацию повторно. Мы выяснили, что желатинизация шоковой сыворотки сопровождается неполным свертыванием крови, уменьшением количества фибриногена в плазме и тромбина и комплемента в сыворотке, т. е. представляет собою досвертывание шоковой сыворотки. Нарушение свертываемости крови при анафилаксии было известно еще Biedl'ю и Kraus'у. Новое, что мы даем при описании желатинизации, заключается в том, что свертывание при этом, замедляясь, происходит перманентно — факт, имеющий значение не только для изучения анафилаксии, но и биохимии свертывания крови.

Аналогичное явление наблюдал Hekma в флюоратной плазме; но у него этот процесс растягивался на 1—2 недели. Такое нарушение свертывания крови бывает не при всяком смертельном шоке; оно не параллельно клинической картине анафилаксии.

Изучая тканевое дыхание печени при анафилаксии методом Варбурга и исследуя желатинизацию, мы обнаружили, что чем ярче желатинизация, тем более угнетено дыхание ткани. Такая тесная связь между реакцией клеток и желатинизацией побудила нас подробнее изучить последнее явление. Мы впервые начали систематически изучать влияние электролитов и веществ, сольватирующих белки, на свертывание крови. Оказалось, что хлористые соли катионов задерживают свертывание, желатинизацию в зависимости от своей валентности: одновалентные задерживают слабее, чем двувалентные; сильнее всех задерживает свертывание трехвалентный Al. Мы установили ряд анионов, задерживающих „желатинизацию", и ее оптимальный *pH*. Чем более ярко выражена сольватирующая способность вещества, тем сильнее оно задерживает свертывание (сахара < мочевина < ацетамид < пиридин < германин).

Эти данные также могут иметь большое значение для биохимии свертывания крови.

В литературе имеется много указаний на близкое родство, а может быть, и идентичность Mittelstück-комплемента с протромбином. Сопоставление полученных данных с литературными данными о влиянии электролитов на связывание комплемента дает нам поразительное совпадение. Это говорит о том, что свертывание крови физико-химически очень близко к связыванию комплемента.

Установив связь между желатинизацией и клеточной анафилактической реакцией — угнетением дыхания тканей, мы показали, что есть и связь между способностью веществ задерживать желатинизацию и подавлять анафилактическую реактивность организма, быть неспецифическими десенсибилизаторами при анафилаксии. Одновалентные катионы слабее десенсибилизируют, чем двухвалентные.

Самые активные в отношении свертывания крови анионы (S_2O_8 CO_3)— наиболее эффективные десенсибилизаторы.

Таким образом, свертывание крови, связывание комплемента и десенсибилизация являются процессами родственными.

Господствующая ныне целлюлярная теория анафилаксии не дает объяснения механизма неспецифической десенсибилизации. Теперь, после работ von Jancsó и Brunelli, а также исходя из наших данных, это объяснение можно предложить.

Упомянутые авторы показали, что инъекция животному веществ, задерживающих свертывание крови (гепарин, новирудин, германин), задерживает и даже полностью предотвращает блокаду ретикуло-эндотели-

альной системы красками и коллоидными металлами. Исходя из наших данных, что между способностью веществ задерживать свертывание крови и их способностью десенсибилизировать животное имеется полное совпадение, можно думать, что *десенсибилизаторы, задерживая свертывание крови и связывание комплемента, понижают способность ретикуло-ендотелиальной системы захватывать антиген и анафилактически на него реагировать.*

Выводы

1) Нарушение свертывания крови и угнетение тканевого дыхания при анафилаксии идут параллельно, но они не параллельны клинической картине шока.

2) Вещества, задерживающие свертывание крови (электролиты, сольвататоры), задерживают в такой же мере связывание комплемента и являются неспецифическими десенсибилизаторами при анафилаксии.

3) Можно предположить, что десенсибилизаторы понижают реактивность ретикуло-эндотелиальной системы на антиген, понижая свертывание крови и связывание комплемента.

On the Mechanism of Non-Specific Desensitization during Anaphylaxis

V. Gostyev (Moscow)

The author studied tissue respiration and blood coagulation in guinea-pigs during anaphylaxis.

He first discovered that serum obtained as the result of coagulation of the blood of guinea-pigs dying of severe anaphylactic shock would — if kept in a thermostat or at room temperature — form a common gel. This phenomenon is named by the author gelatinization of shock serum. When the effect was weaker, the formation of globules of films was observed in the serum. The gelatinized serum may give a secondary gelatinization. It was found that the gelatinization of shock serum is accompanied by incomplete coagulation of the blood, a decrease in the quantity of fibrinogen in the plasma and that of thrombin and the complement in the serum; i. e. is a complete coagulation of shock serum. That the coagulability of blood is affected in anaphylactic shock was already known to Bield and Kraus. What is new, is that coagulation goes on continuously — a fact significant not only in the study of anaphylaxis but also for the biochemistry of blood coagulation.

An analogous phenomenon was observed by Hekma in the fluorate plasma; but in his case, the process stretched over 1—2 weeks. Such a disturbance of blood coagulation does not occur in every case of fatal shock; it does not parallel the clinical picture of anaphylaxis.

Studying tissue respiration in the liver during anaphylaxis by Warburg's method, and observing the gelatinization, the author discovered that the completer the gelatinization, the more affected was the respiration of the tissue. Such a close connection between the cell reaction and gelatinization, led the author to study the latter phenomenon in greater detail. First, a systematic study was made of the influence of electrolytes and substances solvatating proteins on blood coagulation. It turned out that chloride salt cations retard coagulation and gelatinization in proportion to their valence; monovalent cations retard less than bivalent; and trivalent Al retards coagulation most. A

number of anions retarding gelatinization was determined as well as the optimum pH of the latter. The more pronounced the protein precipitating property of the substance the more powerfully did it retard coagulation (sugar < urea < acetamid < pyridin < germanin).

These data also may have a great significance for the biochemistry of blood coagulation.

In the literature, there are many indications of the close relationship and, perhaps the identity, of the Mittelstück complement with prothrombin. Comparing the experimental data with those of the literature on the effect of electrolytes on complement fixation, a striking agreement is found. This indicates the close physical and chemical relationship existing between blood coagulation and complement fixation.

Having established a connection between gelatinization and the cell anaphylactic reaction — depressed tissue respiration — the author shows that a connection also exists between the ability of substances to retard gelatinization and depress the anaphylactic reactivity of the organism i. e. to be the non-specific desensitizers during anaphylaxis. Monovalent cations desensitize less than bivalent.

The anions most active in blood coagulation (S_2O_3 and CO_3) are the most effective desensitizers.

Thus, blood coagulation, complement fixation and desensitization are related processses.

The prevalent cellular theory of anaphylaxis does not explain the mechanism of non-specific desensitization. Now, after the researches of von Jancsó and Brunelli, as well as that of the author, the explanation of this phenomenon may be proposed.

The authors mentioned above show that injecting into animals substances which retard blood coagulation (heparin, novirudin, germanin) retards and occasionally completely prevents the blocking of the reticulo-endothelial system by dyes and colloid metals. Considering that a complete agreement has been shown between the ability of substances to retard blood coagulation and their ability to desensitize the animal, it may be concluded that *desensitizers — retarding blood coagulation and complement fixation — lower the ability of the reticulo-endothelial system to fix the antigen and react to it anaphylactically.*

Conclusions.

1. Disturbance of blood coagulation parallels depression of tissue respiration during anaphylaxis but the two do not parallel the clinical picture of shock.

2. Substances retarding blood coagulation (electrolytes, protein precipitants) retard complement fixation to a like degree and are non-specific desensitizers during anaphylaxis.

3. It may be presumed that desensitizers lower the reactivity of the reticulo-endothelial system to antigens, by lowering blood coagulation and complement fixation.

Вплив рентгенівського проміння на гіперергічне запалення

В. А. Самцов і А. А. Городецький (Уфа)

Вплив рентгенівського проміння на шкіру гарно вивчений. Установлено, що в залежності від кольору волосся, різного стану ендокринної системи і т. д. реактивність шкіри міняється, але й досі мало з'ясовано, який механізм впливу цього могутнього терапевтичного фактора на шкіру при різних імунобіологічних станах макроорганізму.

Питання це має надзвичайно велике практичне значення, бо, у зв'язку з розвитком учення про алергію, наші уявлення про генезис патологічних процесів різко змінилися. Реактивна здатність макроорганізму обумовлюється насамперед фазою його імунобіологічного стану. Наприклад, той самий подразник може викликати совсім нетотожній синдром (позитивна і негативна анергія Hajos-a, позитивна і негативна реакція Schick-a). Тому нам здавалося доцільним дослідити вплив рентгенівського проміння на перебіг місцевих алергічних реакцій, одержаних експериментально (феномен Arthus-a і феномен Shwartzman-a).

Така постановка питання може внести певні корективи у визначення толерантності організму до рентгенівського проміння.

Ми зустріли в приступній нам літературі про вплив рентгенівського проміння на алергічно змінену шкіру тільки вказівку Шиманка і Лібер-зона, що великі дози рентгенівського проміння пригнічують реакцію Пірке, а малі, навпаки, підсилюють її. Досліди названі автори провадили на клінічному матеріалі.

Наші спостереження велися на кроликах, у яких ми викликали феномен Arthus-a і феномен Shwartzman-a. Відомо, що коли кроликові вводили під шкіру живота, бока, груді 3,0—5,0 *см*³ нормальної кінської сироватки, повторюючи іньекції через кожні шість днів, то після сьомої—восьмої іньекції на місці останньої розів'ється асептичний геморагічний некроз з дальшим відпадом некротичних мас. Шкіра і підшкірна клітковина повільно заживають рубцем (досліди Arthus-a — місцева алергія).

Наш матеріал охоплює 58 дослідів з феноменом Arthus-a над кроликами „Віденський", „Голубий" і „Велетень". Феномен Arthus-a спричинявся оригінальним способом — одночасно з кожною іньекцією в 4,0—5,0 *см*³ нормальної кінської сироватки роблено рентгенізацію різними дозами від 50 до 700 r в сеанс на шкіру тварини на місці іньекції (поле 6 × 8 *см*, 140 kV, фокусна відстань—30 *см*. фільтр—3 *мм* Al). Освітлення провадилося за годину до іньекції або через годину після неї. Одержані результати подаються в таблиці 1.

Як видно з таблиці 1, два кролики одержали по 1800 r в три сеанси, один кролик — 1400 в три сеанси, один кролик — 1000 r у три сеанси, дев'ять кроликів — 600 у три сеанси і один кролик — 400 r у три сеанси У всіх кроликів феномен розвинувся після третьої іньекції, не зважаючи на велику різницю в дозах. Кролики № 4, № 42, сенсибілізовані внутрішньочеревно (перша і друга іньекція) № 46х і № 48 (внутрішньовенна розв'язуюча іньекція на місці опромінення) дали *позитивний феномен*.

Таблиця 1

№ кролика	Кількість г / см³ сироватки (кожен кролик)	Результат після 3-ої іньекції	Титр преципітинів за Уленгутом у момент феномену	Примітка
39 : 44	$\frac{600}{3}+\frac{600}{4,5}+\frac{600}{4,5}=\frac{1800}{12}$	+	1 : 200	
34	$\frac{500}{4}+\frac{700}{4}+\frac{200}{4}=\frac{1400}{12}$	+		
28;30; 25; 3: 48; 1; 42;43	$\frac{200}{4}+\frac{200}{4}+\frac{200}{4}=\frac{600}{12}$	+	№ 30—1 : 2000 № 48—1 : 8000 № 42—1 : 700 № 43—1 : 4000	№ 28: досліджено на загальну анафілаксію — слабий шок № 48 — Klinge; № 42 — іньекція підготівна внутрішньочеревно.
10	$\frac{200}{4}+\frac{200}{4}+\frac{200}{4}=\frac{600}{12}$	+		Місце опромінення не співпало з місцем іньекції
6	$\frac{200}{4}+\frac{100}{4}+\frac{100}{4}=\frac{400}{4}$	+		
46x	$\frac{200}{4}+\frac{200}{4}+\frac{600}{4}=\frac{1000}{12}$	+	1 : 1000	Іньекції підготівні в вену після третього опромінення. Діарея
14 крол.				

Таблиця 2

№ кролика	Кількічть г / см³ сироватки (кожен кролик)	Результат після 4-ої іньекції	Титр преципітинів за Уленгутом в момент феномену	Примітка
2; 7; 40x	$\frac{200}{3}+\frac{100}{4,5}+\frac{100}{4,5}+\frac{200}{4}=\frac{600}{16}$	+	№ 2—1 : 2 000	40 x — 600 г при 4 іньекції: перші три внутрішньовенні іньекції — підгострий шок після 3 іньекції
16; 17; 21; 29	$\frac{200}{4}+\frac{400}{4}+\frac{200}{4}+\frac{400}{4}+\frac{400}{4}+\frac{200}{4}=\frac{1800}{16}$	+	№ 21—1 : 8 000 № 29—1 : 4 000	Підгострий шок після 3 внутрішньовенної іньекції.
47x	$\frac{200}{3}+\frac{200}{3}+\frac{200}{3}+\frac{200}{3}=\frac{800}{12}$	+	1 : 4 000	
50; 51; 53	$\frac{50}{4}+\frac{50}{4}+\frac{50}{4}+\frac{50}{4}=\frac{200}{16}$	+	—	
11 крол.				

Після другої іньекції у кроликів № 48, № 42 (таблиця 1), № 40х і № 47 (таблиця 2) спостерігався підгострий шок, від якого тварини оправилися. До цієї серії нами зачислений кролик № 10, у якого місце опромінення не співпало з місцем іньекції.

Як видно з таблиці 2 одинадцять кроликів дали феномен на четвертій іньекції. Кролики № 50, № 51, № 53 одержали в чотири сеанси по 200 г; кролики № 2, № 7, № 40х — по 600 г в в чотири сеанси; кролик № 47х — по 800 г в чотири сеанси; кролики № 16, № 17, № 21, № 29 — по 1 800 г в шість сеансів при чотирьох іньекціях.

Крім кроликів, поданих у таблицях 1 і 2, ми мали позитивний феномен на п'ятій іньекції у трьох кроликів (вони одержали по 1 200 г в п'ять сеансів) і на сьомій іньекції у двох кроликів (по 1 400 *г* у сім сеансів). Не дали позитивних результатів чотири кролики, які одержали кожен від 1 400 до 1 800 г за 6—7 сеансів. Наші досліди супроводились контролем: 12 кроликів одержали саму сироватку з шестиденними проміжками і 10 кроликів — самий рентген по 200 г в сеанс з тими самими (шестиденними) проміжками, що й піддослідні.

Результати контролю: Кролики, тількищо рентгенізовані, опріч легкої пігментації, яка з'являлася не завжди, ніяких інших явищ не дали. Кролики, що одержали тільки сироватку, дали класичний феномен Arthus-а: три — після четвертої іньекції, три — після шостої, п'ять — після сьомої іньекції; один кролик феномену не дав. Крім того ми проробили дослід з застосуванням іньекції з триденними проміжками з одночасною рентгенізацією звемо ми його „прискорений артюс" на двох кроликах. Дослід цей дав негативний результат. При спостереженні піддослідних кроликів ми макроскопічно [1]) могли відмітити трохи інший перебіг феномену Arthus-а порівняно з тим, що описав сам Arthus, а також з нашим контролем.

Після першої і другої іньекції інфільтрат розсмоктується дуже швидко, як і в контрольних. Після третьої або четвертої іньекції через 5—6 годин з'являється геморагія на всій ділянці інфільтрату; при цьому інфільтрат не буває дуже поширеним (не більше 2-3 *см* в діаметрі). Різкої набряклості також немає.

Геморагія має насичений вишнево-аспідний колір. Через 24—36 годин можна відмітити западіння геморагічної ділянки з ясним обрисом, зони демаркації. Одночасно з'являється липкість. Через 2—3 доби починається відпадання звичайно з периферії. На місці відпадіння корки видно некротичні казеозні маси кремового кольору. Периферія поликодженої ділянки якихнебудь макроскопічних змін не дає. При застосуванні великих доз можна іноді помітити буру пігментацію, сухість і деякі ущільнення шкіри, загальний стан тварини при цьому непорушений, опріч випадків (два кролики), які кінчилися летально на шостий і сьомий день після виявлення феномену при явищах діареї і загального виснаження, що ми схильні пояснити впливом великих доз рентгену (1 400 г і 1 800 г).

Відпадіння і рубцювання рани в піддослідних кроликів настає швидше, ніж у контрольних. Перебіг у контрольних, взагалі, не різниться від перебігу описаного Arthus-ом, тобто перші 3—4 іньекції не лишають інфільтрату, сироватка швидко всмоктується після четвертої іньекції; на місці іньекції з'являється інфільтрат, який держиться 2-3 дні. При дальших іньекціях розсмоктування інфільтрату ще більш угруднене і після шостої іньекції інфільтрат стає масивним; поволі виникає гли-

[1]) Мікроскопічно також є різниця. Матеріал про це буде поданий окремим повідомленням.

бока альтерація тканин підшкірної клітковини. На розрізі маса тверда, компактна. Шкіра над інфільтратом липка, набирає поступово багрового відтінку; потім з'являється гангренозний фокус, який поволі відпадає і рубцюється.

Резюмуючи наші досліди з феноменом Arthus-а в рентгенізованих кроликів, ми можемо сказати, що феномен випадав на третій іньекції в 41,2% і на четвертій — в 32,4%, в той час як на п'ятій іньекції він випав в 8,8%, на сьомій — в 5,8% і був негативний в 11,7%. Контрольні кролики, яким тільки впорснуто сироватку, на третій іньекції феномену не дали, на четвертій дали в 25%, на шостій — в 17%, на сьомій — в 50%; у 8% результат був негативний.

Отже: 1) рентген прискорює появу феномену; 2) змінює цикл перебігу феномену (дані макроскопічної картини); 3) прискорення феномену не залежить від доз рентгенівського проміння; 4) чи застосовується рентген за годину до сенсибілізації, чи через годину після неї, це не впливає на результати дослідів; 5) місце іньекції може не співпадати з місцем опромінення як при підготівних, так і при розв'язуючій іньекції (кролики № 10, № 48, № 42, № 46, № 41, № 40х, № 47); 6) кролики, резистентні до феномена Arthus-а в проценті, який не перевищує звичайного, під впливом рентгену в нашому дозажі, очевидно, не міняють стійкості до алергену, лишаючись „гіпергічними".

У деяких піддослідних і контрольних кроликів ми досліджували преципітини крові (реакція Уленгута), а також стан ретикуло-ендотеліальної системи за Ніколаєвим, тобто провадили колориметричне визначення ступеня фарбованості сироватки крові після введення 1% розчину конгорот з розрахунку 0,2 *г* на 1 *кг* ваги.

Реакцію Уленгута ми поставили всього на 20 кроликах, сироватка яких досліджувалася в різні строки сенсибілізації як до, так і після одержання феномену.

Ці дослідження ми вважаємо доречними тому, що є літературні дані, за якими з'явлення і місцевих алергічних симптомів залежить ніби від наявності преципітинів у крові.

Наші дані — настання феномену як при низькому (1:400), так і при високому (1:8000 і більше) титрі — не дозволяють установити якоїнебудь закономірності між настанням феномену Arthus-а і підвищенням титру преципітинів у сироватці, що узгоджується з думкою багатьох (Opie, Адо).

Щодо досліджень ретикуло-ендотеліальної системи, то якихнебудь висновків у цьому напрямі зробити покищо не можна, бо кількість проведених дослідів недостатня і результати окремих експериментів суперечливі.

Після цікавої доповіді проф. Б. Н. Могільніцького, певна строкатість даних наших дослідів по визначенню стану ретикуло-ендотеліальної системи стає зрозумілою — все залежить від фази і вираженості феномену. Але можливо, що суперечність частково може бути пояснена і різницею методики (колориметричне визначення, визначення „загального" стану ретикуло-ендотеліальної системи).

Наявні літературні дані (Hajos Bonanno та інші) про десенсибілізуюче діяння рентгенівського проміння на прояв анафілактичного шоку ми відмітили в деяких дослідах (кролики № 28, № 40х, № 47х, № 48). Це десенсибілізуюче діяння рентгену триває недовго і на восьмий день зникає, що було перевірено в спеціальних експериментах, паралельних указаним.

Крім дослідів з феноменом Arthus-а ми провели спостереження (19) над діянням рентгенівського проміння на феномен Shwartzman-а. Для одержання цього феномену ми застосовували фільтрат B. coli, виготовлений за Shwartzman-ом. Першу іньекцію (0,2 *см*³) роблено внутрішньошкірно на

два поля, одне з яких піддавалось опроміненню за годину до введення або через годину після введення фільтрату. Через 14—24 години після внутрішньошкірного введення й опромінення той же фільтрат з розрахунку 0,4 *см*³ на 1 *кг* ваги вводився внутрішньовенно. Доза рентгенівського проміння, застосовуваного при тих же технічних умовах, що й при феномені Arthus-а, була від 200 r до 2000 r.

Дев'ять кроликів одержали одночасно по 200 r, чотири кролики — по 600 r, два кролики — по 1200 r, один — 2000 r і три кролики одержали місяць перед цим дробно по 1200 r, а на момент сенсибілізації ще по 200 r, тобто всього по 1400 r.

Результати. У 16 кроликів, що одержували як малі, так і великі дози одночасно з підготівною внутрішньошкірною іньєкцією фільтрату, розв'язуюча іньєкція давала у всіх випадках позитивний результат, різкіше виражений на опроміненій стороні. Процес перебігав гостріше, але закінчувався швидше.

На місці первинної інтракутанної іньєкції через 3—5 годин після інтравенозної розв'язуючої розвивалося геморагічне некротичне запалення.

У трьох кроликів (№ 6, № 8, № 14), які одержали великі дози рентгену попередньо і дробно, феномен на опроміненій стороні був негативним у двох випадках (на опроміненій стороні він був позитивний); в одного кролика феномен на опроміненій стороні був затушований — меншим, ніж на неопроміненій стороні.

На підставі цих попередніх дослідів ми можемо відмітити, що рентгенівське проміння, не залежно від застосовуваних нами доз, викликає підсилення феномену Shwartzman-а на опроміненій стороні порівняно з контролем. Якщо ж опромінення провадилось за багато часу перед постановкою досліду, то феномен Shwartzman-а на опроміненій стороні розвивався слабше або його зовсім не було.

Наш матеріал дозволяє зробити висновок, що між імунобіологічним станом організму і чутливістю тканин до впливу рентгеном є залежність, яка виражається в більш ранньому прояві алергічного стану під впливом проміння та алергену, що, мабуть, залежить від підвищеної загальної ранимості сенсибілізованого організму різними подразниками.

Дати повне пояснення, чому рентгенівське проміння прискорює прояв гіперергічної реакції, тепер не можна, бо ще лишається багато дискусійних питань про суть і механізм діяння цього фактора. Але деякі моменти можуть вже тепер дати певні віхи для розуміння механізму прискорюючого діяння рентгенівського проміння на прояв алергічних місцевих реакцій. Відомо, що дрібні судини шкіри під впливом рентгенівського проміння розширюються (David, Лазарев та інші), від чого стається активна гіперемія, яка має величезний вплив на перебіг процесу, що підтверджується і літературними вказівками. Так, Auer, викликаючи гіперемію ксилолом на уху кролика, сенсибілізованого до білка, одержав феномен Arthus-а на місці цієї гіперемії при введенні розв'язуючої дози білка внутрішньовенно або внутрішньочеревно, хоч порушив основну вимогу Arthus-а — остання іньєкція повинна бути підшкірна. Аналогічні результати одержав і Адо. Крім того, Auer показав, що судини сенсибілізованого кролика розширюються від ксилолу сильніше, ніж судини нормального кролика, а досліди Nordmanna, Tannenberg-а (цит. за Сіротініним) говорять про інше ставлення до адреналіну судин сенсибілізованого кролика, ніж судин кролика нормального.

Можна думати, що гіперемуюче діяння рентгену в сенсибілізованого організму може бути сильнішим, ніж у нормального [1]), а це в свою чергу може обумовити прискорене настання феномену.

---

[1]) В цьому напрямі ведуться спеціальні дослідження.

Але самим гіперемуючим діянням рентгенівського проміння пояснити прискорення феномену Arthus-а і феномену Shwartzman-а, нам здається, не можна, тим більше, що феномен Arthus-а проявляється швидше, ніж у контролі, якщо розв'язуюча інъекція не співпадає з місцем опромінення.

Багатьома експериментальними дослідженнями Lehmann-а, Wels-а, Kroetz-а (цит. за Гельхорном) установлено, що проникність тканин під впливом рентгенівського проміння збільшується. Явища підвищеної проникності властиві і анафілактичним станам. Отже рентгенівське проміння підвищенням проникності може створити умови для прискорення настання феномену.

Діяння рентгенівського проміння, яке міняє перебіг класичного феномену Arthus-а, можна пояснити і впливом цього проміння на пошкоджену сенсибілізацією нервову систему. Як показали роботи Frohlin-а, Лазовського, Вейля, Когана, Воропаєва, нервова система має значення в розвитку і характері перебігу алергічного процесу.

Вплив рентгенівського проміння на ретикуло-ендотеліальну систему (Calo и другие), доведений багатьома експериментальними дослідженнями, може також позначитися як на перебізі, так і на скорості з'явлення феномену.

Великий інтерес являють випадки відсутності феномену Shwartzman-а на опроміненій стороні у кроликів № 6, № 8, № 14. Ці результати ми схильні були пояснювати в аспекті теорії Гольцкнехта і його школи, але після доповіді проф. Б. Н. Могільніцького нас подібне пояснення („на момент іньекції ретикуло-ендотеліальна система під впливом рентгенівського проміння прийшла в стадію глибокого пригнічення") задовольнити вже не може. Тому ми лишаємо це питання відкритим, тим більше, що і число дослідів (3) з подібним кінцем мале, щоб робити певні висновки.

У висновку ми можемо сказати, що імунобіологічний стан організму справляє певний вплив на характер реакції після діяння рентгенівського проміння, і тому практикові-рентгенологу слід ураховувати і цей момент, бо, тільки зважаючи на всі моменти, які можуть змінити звичайне діяння рентгенівського проміння, можна добитися справжнього вилікування хворого, а не широкого над ним експерименту, і здійснити основну вимогу, яка стоїть перед кожним лікарем — „nil nocere".

Влияние лучей рентгена на гиперергическое воспаление

В. А. Самцов и А. А. Городецкий (Уфа)

Исходя из того, что рентгеновские лучи оказывают различное влияние на кожу, мы поставили себе целью проследить влияние их на организм при различном иммунобиологическом его состоянии: влияние на гиперергическое воспаление — феномен Arthus'а (местная аллергия) — и на феномен Shwartzman'а. В доступной нам литературе подобных работ мы не встретили. Наш материал охватывает 58 опытов с феноменом Arthus'а над кроликами „Венский", „Голубой" и „Великан". Этот феномен вызывался оригинальным способом. Одновременно с каждой инъекцией 4,0—5,0 *см*³ нормальной лошадиной сыворотки проводилась рентгенизация различными дозами от 50 r до 700 r в сеанс на кожу живота на месте инъекции (поле 6 × 8 *см*, 140 kV, фокусное расстояние 30 *см*, фильтр 3 *мм* Al). Освещение проводилось за час до инъекции или через час после нее.

Как видно из таблицы, за три сеанса два кролика получили по 1 800 r один кролик — 1 400 r, один кролик 1000 r, девять кроликов — по 600 r

и один кролик — 400 г. У всех кроликов феномен развился после третьей инъекции, несмотря на большую разницу в дозах. Кролики № 41, № 42 сенсибилизированы внутрибрюшинно (первая и вторая инъекции), кролики № 46, № 48 — внутривенно; разрешающая же инъекция производилась на месте облучения — *феномен положительный*.

После второй инъекции у кроликов № 48, № 42 (таблица 1 украинского текста) № 40х, 47х (таблица 2 украинского текста) наблюдался подострый шок, от которого животные оправились. В эту же серию нами отнесен кролик № 10, у которого место облучения не совпало с местом инъекции.

Из таблицы 2 украинского текста видно, что одиннадцать кроликов дали феномен на четвертой инъекции. Кролики № 50, № 51 и № 53 получили по 200 г, кролики № 2, № 7 и № 40х — по 600 г, кролик № 47х — 800 г (все за четыре сеанса), кролики № 16, 17, № 21 и № 29 — по 1 800 г в шесть сеансов и четыре инъекции.

Кроме приведенных в таблицах 1 и 2 украинского текста, мы имели положительный феномен на пятой инъекции у трех кроликов (получили по 1 200 г в пять сеансов) и на седьмой инъекции у двух кроликов (1 400 г в семь сеансов); четыре кролика не дали положительного результата (они получили от 1 400 г до 1 800 г за шесть—семь сеансов).

К нашим опытам был поставлен контроль: двенадцать кроликов получали одну сыворотку с шестидневными промежутками и десять кроликов — один рентген по 200 г в сеанс с теми же, что и опытные, промежутками (шестидневными).

Результаты контроля: кролики только рентгенизированные, за исключением легкой пигментации, которая появлялась не всегда, никаких других явлений не дали. Кролики, получившие только сыворотку, дали классический феномен Arthus'a: три после четвертой инъекции, три после шестой и пять после седьмой инъекции; один кролик феномена не дал. Кроме того, проделан опыт применения инъекций с трехдневными промежутками с одновременной рентгенизацией („ускоренный артюс") на двух кроликах, давший отрицательный результат.

При наблюдении за опытными кроликами макроскопически можно отметить несколько иное течение феномена Arthus'a по сравнению с описанием самого Arthus'a, а также нашим контролем.

После первой и второй инъекции инфильтрат рассасывается очень быстро, также как и у контрольных; после третьей или четвертой инъекции через 5—6 часов появляется геморрагия на всем участке инфильтрата; при этом инфильтрат не бывает значительно распространенным (не больше 2—3 *см* в диаметре). Резкой отечности также нет.

Геморрагия имеет насыщенный вишнево-аспидный цвет. Через 24—36 часов можно отметить западение геморрагического участка с ясным очертанием зоны демаркации. Одновременно появляется липкость; через 2—3 суток начинается отторжение, обычно с периферии. Под отторгающейся коркой видны некротические творожистые массы кремового цвета. Периферия пораженного участка каких-либо макроскопических изменений не представляет. В случае применения больших доз можно заметить иногда бурую пигментацию, сухость и некоторое уплотнение кожи; общее состояние животных при этом не нарушено, за исключением случаев (два кролика), закончившихся летально на шестой и седьмой день после обнаружения феномена при явлениях диарреи и общего истощения, что можно объяснить воздействием больших доз рентгена (1 400 и 1 800 г).

Процесс отторжения и рубцевания раны у подопытных кроликов наступает несколько быстрее, чем у контрольных. Течение у контрольных в общем не отличается от течения описанного Arthus'ом.

Резюмируя данные опытов с феноменом Arthus'а у рентгенизированных кроликов можно сказать, что феномен падал на третью инъекцию в 4,2% и на четвертую — 32,4%, в то время как на пятой инъекции он выпал в 8,8%, на седьмой — в 58% и отрицателен в 11,7%. Контрольные опыты с применением только сыворотки на третьей инъекции феномена не дали, на четвертой дали в 25%, на шестой — в 17— и на седьмой — в 50%; в 8% был отрицательный результат. Таким образом: 1) рентген ускоряет появление феномена; 2) изменяет цикл его течения (данные макроскопической картины); 3) ускорение феномена не зависит от доз рентгеновского облучения 4) применяется ли рентген за час до или через час после сенсибилизирующей инъекции — это влияния на результаты опытов не имело; 5) место инъекций может и не совпадать с местом облучения, как при подготовительных, так и при разрешающей инъекции (кролик № 10, № 48, № 42, № 46, № 41, № 40x, № 47); 6) кролики, оказавшиеся резистентными к феномену Artus'а в проценте, не превышающем обычно встречающегося, очевидно, под влиянием рентгена в нашей дозировке не меняют устойчивости к аллергену, оставаясь „гипергичными".

У некоторых подопытных и контрольных кроликов проводилось исследование преципитинов крови (реакція Уленгута), а также исследование состояния ретикуло-эндотелиальной системы по Николаеву.

Реакция Уленгута была поставлена всего на 20 кроликах, сыворотка которых исследовалась в различные сроки сенсибилизации как до, так и после получения феномена.

Наступление феномена как при низком (1 : 400), так и при высоком (1 : 8 000 и более) титре не позволяет установить какой-либо закономерности между скоростью наступления феномена и повышением преципитинов, что согласуется с мнением Opie, Адо и других.

Что касается исследования ретикуло-эндотелиальной системы, то каких-либо выводов в этом отношении сделать пока не представляется возможным потому, что количество проведенных исследований недостаточно и результаты отдельных опытов разноречивы. Некоторую ясность вносят данные Б. Н. Могильницкого.

Имеющиеся в литературе данные (Hajos и другие) о десенсибилизирующем действии лучей Рентгена на проявление анафилактического шока были отмечены в некоторых опытах (№ 28, № 40x, № 47x, № 48). Это десенсибилизирущее влияние рентгена длится недолго и к восьмому дню исчезает, что было проверено в специальных опытах, параллельных с указанными.

Кроме опытов с феноменом Arthus'а проведены наблюдения над действием лучей Рентгена на феномен Shwartzman-а (19 опытов). Для производства феномена применялся фільтрат B. coli, приготовленный по Shwartzman'у. Первая инъекция в количестве 0,2 *см*³ делилась внутрикожно на два поля, одно из которых подвергалось облучению за час до введения или через час после введения фильтрата. Спустя 14—24 часа после внутрикожного введения и облучения тот же фильтрат из расчета 0,4 *см*³ на 1 *кг* веса вводился внутривенно. Доза рентгеновских лучей, применявшихся при тех же технических условиях, что и при феномене Arthus'а, была от 200 r до 2 000 r за сеанс.

Девять кроликов получили одновременно по 200 r, четыре кролика по 600 ч, два кролика — по 1 200 r, один — 2 000 r, три кролика получили за месяц до опыта дробно по 1 200 r и в момент сенсибилизации еще по 200 r, т. е. всего по 1 400 r.

Результаты. У 16 кроликов, получивших как малые, так и большие дозы одновременно с подготовительной внутрикожной инъекцией фільтрата разрешающая инъекция дала во всех случаях положительный ре-

зультат, более резко выраженный на облученной стороне. Процесс протекал острее, но быстрее заканчивался.

У трех кроликов (№ 6, № 8, № 14), получивших большие дозы рентгена предварительно и дробно, феномен на облученной стороне получился отрицательный в двух (на необлученной стороне был выражен) и у одного кролика затушеванный (слабее, чем на необлученной стороне).

На основани этих предварительных опытов можно отметить, что рентгеновские лучи, независимо от применявшихся нами доз, вызывают усиление феномена Shwartzman'a на облученной стороне по сравнению с контролем. Если же облучение производилось за много времени раньше постановки опыта, то феномен Shwartzman'a на облученной стороне развивался более слабо или совсем отсутствовал.

Материал позволяет авторам сделать заключение, что между иммунобиологическим состоянием организма и чувствительностью тканей к воздействию рентгеном существует зависимость, которая выражается в более раннем выявлении аллергического состояния под влиянием лучей и аллергена, что, вероятно, зависит от повышенной общей ранимости сенсибильного организма к различным раздражителям.

Помимо фактического материала мы делаем попытку дать объяснение более быстрому наступлению феномена Arthus-a и феномена Shwartzman'a (как положительного, так и отрицательного). Наши положения мы выставляем как возможные, ибо учитываем наличие множества спорных вопросов о сущности и механизме действия лучей Рентгена на организм.

The Effect of X-Rays on Hyperergic Inflammation

by V. Samtsov and *A. Gorodetsky* (Ufa)

Since X-rays have various effects on the skin, the authors set themselves the task of tracing these effects in various immuno-biological conditions of the organism: the effect on hyperergic inflammation — the Arthus phenomenon (local allergy) and on the Shwartzman phenomenon. No accounts of research in this field were found by the authors in the literature available to them. 50—80 experiments were performed on the Arthus phenomenon using the rabbits „Viennese", „Blue" and „Giant". The Arthus phenomenon was induced by an original method. With every injection of 4.0—5.0 cc. of normal horse serum the animals received X-ray irradiation in doses of 50 r to 700 r in the abdominal skin in the area of the injection (irradiated area 6×8 cm, 140 KV, focal length 30 cm, filter 3 mm Al). Irradiation was applied one hour before injection or one hour after it.

As can be seen from the table 1 the rabbits were irradiated in 3 treatments: two rabbits received 1800 r each; one received 1400 r; one received 1000 r; nine received 600 r each; one rabbit received 400 r. Despite the considerable difference in dosage, the phenomenon developed after the third dose in all of the rabbits. Rabbits № 41 and 42 were sensitized intraabdominally (first and second injections), rabbits № 46 and 48 intravenously; the resolvent injection was made in the irradiated area — the *phenomenon was positive.*

After the second injection, subacute shock was observed in rabbits № 48, 42, 40x and 47x from which the animals recovered (for 48 and 42 see Table 1, for 40 x and 47 x see Table 2 of the Ukrainian text). Rabbit № 10 who was injected out of the irradiated area is also included in this series.

Table 2 of the Ukrainian text shows that eleven rabbits gave the Arthus phenomenon on the fourth injection. Rabbits 50, 51 and 53 received 200 r

each; rabbits 2, 7 and 40x received 600 r each; rabbit 47x—800 r, in four treatments; rabbits 16, 17, 21 and 29—1800 r each in six treatments and four injections.

Besides the cases recorded in Tables 1 and 3 of the Ukrainian text, positive reactions were obtained on the fifth injection in three rabbits (they received 1200 r each in five treatments) and on the seventh in two (1400 r in seven treatments). Four rabbits did not give positive results (they received 1400—1800 r for 6—7 treatments).

As a control, the author administered serum only to twelve rabbits at six-day intervals, and roentgenization only to ten rabbits (in doses of 200 r per treatment at six-day intervals).

The results of the control experiments were: those rabbits who were only X-rayed showed no other reaction except a slight pigmentation — which did not occur in all cases. The rabbits receiving serum only gave a classical Arthus phenomenon; three after the fourth injection, three, after the sixth, and five after the seventh. One rabbit gave no Arthus phenomenon. In addition, injection at three day intervals with simultaneous roentgenization (accelerated Arthus phenomenon) was performed on two rabbits; the result was negative.

In observing the experimental animals macroscopically, the authors observed that the Arthus phenomenon took a course somewhat different from that described by Arthus himself and also different from that in the control animals.

After the first and second injections, the infiltrate is resolved very rapidly, which is also the case with the control animals; after the third or fourth injections a hemorrhage appears throughout the infiltrate area within 5—6 hours. The infiltrate in these cases is not large (not more than 2—3 cm. in diameter); nor is the edema severe.

The hemorrhage was of a reddish slate colour. Within 24—36 hours, a small hollow could be observed in the hemorrhagic area with a clean outline of the zones of demarcation. Adhesiveness appears at the same time; within 2—3 days falling off begins, ordinarily at the periphery; under the peeling scab clotty necrotic cream-coloured masses are seen. The periphery of the lesions shows no macroscopic changes. In cases when large doses are administered, a reddish brown pigmentation was sometimes observed, also dryness and inspissation of the skin. The general condition of the animals did not suffer thereby except for two cases which ended in death on the sixth and seventh days after the appearance of the Arthus phenomenon, from diarrhea and general emaciation, due perhaps to the action of large X-ray doses (1400 r and 1800 r).

The process of decrustation and cicatrization of the wound in the experimental animals begins somewhat earlier than in the controls. The course of the reaction in the controls does not differ in general from that described by Arthus.

Summarizing the data of the experiments on the Arthus phenomenon in roentgenized rabbits, one may say that the Arthus phenomenon occurred on the third injection in 4.2%; on the fourth in 32.4%; on the fifth in 8.8%; on the seventh in 58%; and was negative in 11.7%. The control experiments with the administration of serum only, gave no Arthus phenomenon on the third injection. On the fourth injection, 25% gave the Arthus phenomenon; on the sixth 17%; on the seventh 50%; and 8% of the cases were negative. Thus, 1. roentgenization accelerates the emergence of the reaction and 2. changes the cycle of its course (the data of the macroscopic picture); 3. the size of the roentgen dose does not affect the acceleration of the Arthus phenomenon; 4. the experimental results are the same when roentgenization is applied an hour before the sensitizing injection as when applied an hour after

it; 5. They are also not affected when the roentgenized area does not coincide with the area of injection (rabbits № 10, 48, 42, 46, 41, 40x, 47x). 6. The percentage of rabbits resisting the Arthus phenomenon did not exceed that generally met with; and these animals evidently did not lose their resistance to allergens under the effect of the roentgen dosage employed, thus remaining „hypergic".

An investigation of the blood precipitins (the Uhlengut test) was carried out on several of the experimental and control rabbits, as well as an investigation of the condition of the reticulo-endothelial system by Nikolayev's method.

The Uhlengut test was applied to 20 rabbits whose serum was investigated at various stages of sensitization before and after the appearance of the Arthus phenomenon.

The emergence of the Arthus phenomenon when the titre was low (1 : 400) as well as when it was high (1 : 8000 and more) makes the establishing of a relation between the rate of emergence of the Arthus phenomenon and increased precipitins in the serum impossible. This agrees with the opinion of Opie, Ado and others.

As far as the investigation of the reticulo-endothelial system is concerned, no conclusions can as yet be drawn because the number of investigations is insufficient and the results of various experiments are conflicting. The point will be cleared up to some extent by the data of B. Mogilnitsky.

The data in the literature (Hajos and others) on the desensitizing action of X-rays to anaphylactic shock were noted in several experiments (№ 28,40x, 47x, 48). This desensitizing effect of roentgen rays does not last long and disappears by the eighth day. This was checked in special experiments paralleling the ones mentioned.

In addition the experiments on the Arthus phenomenon, the effect of X-rays on the Shwartzman phenomenon were observed (19 experiments). A filtrate of B. coli prepared by Shwartzman's method was employed in inducing the phenomenon. The first injection of 0.2 cc. was administered intradermally on two areas, one of which was irradiated one hour before or one hour after the injection. Within 14—24 hours after the intradermal injection and irradiation, the same filtrate in doses of 0.4 cc. per kilogram ot weight was injected intravenously. The X-ray dose, applied under the same technical conditions as in the experiments on the Arthus phenomenon, was from 200 r to 2000 r per treatment.

Nine rabbits received 200 r each at one time; four received 600 r each; two — 1200 r each; one — 2000 r. Three rabbits received in fractional doses 1200 r each a month before the experiment, and at the moment of sensitization another dose of 200 r each, i. e. a total of 1400 r each.

Results: In the 16 rabbits who had received large or small doses of roentgen irradiation together with the preparatory intravenous injection of filtrate, the resolvent injection gave, in all cases, positive results, which were more pronounced on the irradiated side. The process took a more acute course but ended more quickly.

In the three rabbits (№ 6, 8 and 14) which had received large preliminary fractional X-ray doses, the reaction on the irradiated side was negative in two cases (it was pronounced on the non-roentgenized side) and in the third case a weak reaction resulted (weaker than on the non-roentgenized side).

On the basis of these preliminary experiments it can be noted that X-rays, independently of the dose employed, induce an intensification of the Shwartzman phenomenon on the roentgenized side as compared with the control. When, however, irradiation was applied a long time before the experiment, the Shwartzman phenomenon developed more weakly on the roentgenized side or was altogether absent.

The data indicates that a dependence exists between the immuno-biological condition of the organism and the sensitivity of the tissues to the action of X-rays. This dependence is expressed in the earlier emergence of the allergic condition under the influence of X-rays and allergen, which probably depends on the increase in susceptibility of the sensitized organism to various irritants.

Besides presenting their factual material, the authors attempt to explain the more rapid emergence of the Arthus and Shwartzman phenomena (positive as well as negative). Their explanations are presented only as possibly true, for the existence of numerous controversial questions as to the nature and mechanism of the action of X-rays on the organism has to be taken into account.

Вуглеводний обмін і реактивність шкіри

І. І. Матусіс (Одеса)

Протягом останніх років у відділі експериментальної патології Одеського медінституту розроблялося поставлене проф. І. А. Матусісом питання про роль порушення обміну в етіології і патогенезі деяких захворювань шкіри.

Дані, одержані на 1000 хворих, показали, що при таких захворюваннях, як екземи, шкірна сверблячка, acne, піодерміти, нерідко спостерігаються порушення вуглеводного обміну. Наприклад, при acne vulgaris у 18,5% хворих ми виявили гіперглікемію. У вказаних груп хворих у 34% спостерігалися глікемічні криві, які свідчать про знижену толерантність до вуглеводів. Ці дані відповідають спостереженням Pulay-я, Urbach-а і деяких інших авторів. Застосування при таких гіперглікемічних дерматозах специфічної терапії (переважно дієтетичної, з обмеженням вуглеводів) здебільшого давало надзвичайний ефект.

Останнє, а також ряд інших даних, викладених у наших попередніх роботах, примушують думати, що порушення вуглеводного обміну часто є первинним, а не наслідком захворювання шкіри, і що предіабетичні стани бувають частіше, ніж це звичайно припускають. Одним із проявів цих станів є різні ураження шкіри.

Наявність зв'язку між порушенням вуглеводного обміну і виникненням захворювання шкіри ще не розв'язує питання про механізм цього взаємовідношення.

Деякі автори вважають, що основним тут є те, що нагромадження в шкірі і її додатках надміру глюкози сприяє розвиткові гноєтворних мікробів (Usher і Rabinowitch). Це тим можливіше, що шкіра є дуже значним депо вуглеводів (Вольгемут) і що навіть при нормальній глікемічній кривій крові крива цукру шкіри може бути змінена (Urbach, Sicher).

Проте так пояснювати можна тільки бактеріальні дерматози, наприклад, фурункульоз. Таке пояснення неспроможне пролити світло на механізм розвитку небактеріальних захворювань шкіри, наприклад, екзем, певний процент яких, як показали наші дослідження, слід теж зачислити до гіперглікемічних дерматозів.

Бажаючи ближче підійти до з'ясування цього зв'язку, ми звернули увагу на таку обставину: ще в 1908 р. Bloch указував на те, що нагромадження в шкірі надміру цукру веде до патологічної реакції шкіри на різні екзогенні впливи. Експериментальне підтвердження цього факту дало б право зв'язати генезис гіперглікемічних дерматозів із змінами реактивності шкіри. Це тим більш істотне, що тепер назбиралося досить даних, які говорять про значення вуглеводів як фактора, що впливає на реактивність організму (клінічне дослідження Frei-я, Pemberton-а і результати експериментів Альперна і Талалаєва).

Ці міркування побудили нас поставити експерименти, щоб вивчити вплив надміру в організмі продуктів вуглеводного обміну на реактив-

ність шкіри щодо неспецифічних запальних агентів. Для цього ми користувалися гірчичною олією та ультрафіолетовим промінням. Досліди поставлено на собаках і людях.

Досліди на діабетичних собаках

В цій групі дослідів ми поставили завданням з'ясувати, як впливає спричинене видаленням підшлункової залози різке порушення вуглеводного обміну на ставлення шкіри до гірчичної олії. Досліди проведено на восьми тваринах (чотири піддослідні і чотири контрольні). Одержані результати були настільки яскраві й однакові в усіх дослідах, що ми дозволяємо собі зробити з них певні висновки, тим більш що, коли ми кінчали свої експерименти, була опублікована робота Horster-а, який спостерігав гіперергічну реакцію при внутрішньошкірному введенні діабетичним собакам скипидару.

Досліди були проведені на собаках вагою 8,5 — 17,0 *кг*, які одержували звичайний мішаний харчовий раціон. Перед операцією визначалася реакція шкіри на гірчичну олію. Остання вводилася внутрішньошкірно (0,2 *см*³ однопроцентного розчину в ol. vaselini). В день операції визначався цукор крові натще, а потім тварина депанкреатизувалася: у двох дослідах — цілком, а в двох—частково (видалялося близько 0,8 підшлункової залози). Операцію роблено під ефірним наркозом одномоментно. У всіх тварин розвинувся діабет, що стверджувалося настанням виснаження, поліурії, полідипсії, а також підвищенням рівня цукру в крові і появою його в сечі. На сьомий — дев'ятий день після операції знову вводилася гірчична олія. Одночасно з депанкреатизованими олія вводилася контрольним (неоперованим) тваринам.

В таблиці 1 подані одержані результати; реакція виражена в умовних позначеннях, які показують інтенсивність реакції через 24, 48 і 72 години після введення гірчичної олії.

Таблиця 1

Реакція шкіри депанкреатизованих собак на введення гірчичної олії

№ собаки	Вага в *кг*	Цукор крові до операції в *мг* %	Цукор крові після операції в *мг* %	Реакція до операції через ... годин після введення гірчичної олії			Реакція після операції через ... годин після введення гірчичної олії			Реакція у контрольних собак через ... годин після введення гірчичної олії		
				24 г.	48 г.	72 г.	24 г.	48 г.	72 г.	24 г.	48 г.	72 г.
1	13,4	88	140	+	++	+++	++	+++	++++	+	+	+
2	8,5	94	161	+	+	++	+++	++++	++++	++	++	+++
3	17,6	102	138	++	++	+++	++	+++	++++	+	++	++
4	12,3	83	120	+	+	++	+	+++	++++	+	++	+

Примітка: № 1 і № 2 — повна депанкреатизація; № 3 і № 4 — часткова депанкреатизація.
Умовні позначення: + невеликий інфільтрат; ++ інфільтрат з побілінням у центрі; +++ значний інфільтрат з невеликим некрозом; ++++ повний некроз.

В таблиці 2 подані короткі протокольні дані про характер реакції у піддослідних і контрольних собак через одну, дві і три доби після іньекції.

З таблиць 1 і 2 ясно, що в усіх діабетичних собак запальна реакція на внутрішньошкірне введення гірчичної олії була сильніша, ніж в тих же собак до операції і ніж у контрольних тварин.

Таблиця 2

Характер реакції шкіри депанкреатизованих собак на гірчичну олію

Час після введення гірчичної олії	Характер реакції в оперованих тварин			
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4
24 год.	Інфільтрат 1,5 × 1,5 *см*; побіління в центрі.	Інфільтрат 1,5 × 2 *см*; в центрі намічається некроз.	Інфільтрат 2 × 2,5 *см* з побілінням у центрі і геморагічним пояском по периферії.	Інфільтрат 2 × 2 *см*.
48 год.	Інфільтрат 4 × 4 *см*; сухий некроз и центрі.	Темний некроз 3 × 3,5 *см*.	Інфільтрат збільшився; в центрі темнокоричнева некротична ділянка.	Інфільтрат 3 × 3 *см* з намічуваним у центрі некрозом.
72 год.	Некротична ділянка 5 × 5 *см* темнокоричневого кольору.	Те саме.	Загальний некроз 4 × 5 *см*.	Некроз 2,5 × 3 *см* геморагічного характеру.

Час після введення гірчичної олії	Характер реакції в контрольних тварин			
	№ 5	№ 6	№ 7	№ 8
24 год.	Інфільтрат 1 × 1 *см*.	Інфільтрат 1 × 2 *см* з невеликим побілінням у центрі.	Інфільтрат 1,5 × 2 *см*.	Інфільтрат 1 × 1,5 *см*.
48 год.	Інфільтрат 1 × 1,5 *см*.	Те саме.	Інфільтрат 2 × 2 *см* з невеликим побілінням у центрі.	Інфільтрат 1,5 × 2 *см* з побілінням.
72 год.	Інфільтрат 1 × 1,5 *см*.	Інфільтрат 2 × 3 *см* з невеликим сухим некрозом у центрі.	Те саме.	Інфільтрат 2 × 2 *см*.

Вплив навантаження цукром на чутливість шкіри людей до ультрафіолетового проміння

Одним з найпостійніших факторів зовнішнього середовища, який може при наявності сенсибілізації спричинити зміни шкіри, є світло і, в значній мірі, короткохвилева частина спектра. У з'вязку з останнім ми обрали ультрафіолетове проміння. Діяння його ми вивчали в умовах гіперглікемії, але (відмінно від попередніх авторів) в умовах гіперглікемії аліментарної, минущої. Думку, що надмірна кількість у крові і, виходить, у шкірі (див. вище) глюкози може підвищити чутливість шкіри до світла, висловив Pulay, який на підставі робіт Schanz-а припускає, що гіперглікемічні дерматози можуть виникати в результаті фотокаталітичного діяння цукру. Проте це покищо лише гіпотеза, яка не має під собою експериментальних доказів, тим більше, що ніхто і досі не показав, що цукор є фотодинамічною речовиною.

Поставлене нами завдання — чи є нагромадження в крові цукру фактором, який спричиняє підвищену чутливість до світла — ми намагалися розв'язати дослідами, принцип постановки яких такий: визначалась мінімальна доза ультрафіолетового проміння, яка спричиняє в піддослідного еритему натще, і мінімальна еритемна доза після навантаження цукром на висоті гіперглікемічної кривої. Досліди проведені разом з М. Л. Бірбрайєр.

Визначення еритемної дози роблено так. На передню поверхню стегна накладалась широка ширма з чорного паперу з десятьма стулками, ширина кожної з яких 1 *см*, а довжина 6 *см*. Після розгорання лампи Баха (Hanau, 110 V) протягом 15 хвилин (щоб установилась постійна інтенсивність горіння) перша стулка відгиналась і ділянка шкіри опромінювалася протягом одної хвилини. Кожна дальша стулка відкривалася через одну хвилину. Отже десять ділянок опромінювалися дозами від одної до десяти хвилин. Одночасно з цим вимірювано інтенсивність випромінення лампи методом Ойвіна, який виражає активність радіації в карах (кар — кількість активної радіації — це число кубічних сантиметрів n/10 розчину амоній-оксалату, розкладене ультрафіолетовим промінням; кар/хв. — число $см^3$ n/10 амоній-оксалату, розкладене протягом одної хвилини). Через шість годин (за Wucherpfennig-ом — строк максимального розвитку еритеми) визначався нумер стулки, під якою з'явилась еритема. Експозиція на даній ділянці шкіри, помножена на кількість кар/хв., показувала мінімальну дозу ультрафіолетового проміння, яка спричинила еритему.

Через 1—2 дні в суб'єкта, у якого попередньо була визначена мінімальна доза, роблено визначення цукру в крові натще (за Hagedorn — Jensen-ом) і роблено per os навантаження 100 *г* цукру. Через 45 хвилин знову бралася кров для визначення цукру і роблено опромінення симетричної ділянки стегна другої ноги для установлення мінімальної еритемної дози в момент підвищеної концентрації цукру в крові.

За описаною методикою було досліджено 23 чоловіка, переважно хворих сифілісом без шкірних проявів і здорових. Результати подано в таблиці 3.

Як видно з таблиці 3, в переважній більшості випадків доза ультрафіолетового проміння, потрібна для одержання еритеми, після навантаження цукром знижувалася. Із 23 досліджуваних мінімальна еритемна доза знизилася у 20.

Приведені дані свідчать про те, що нагромадження в організмі продуктів розщеплення вуглеводів (в першу чергу треба думати про глюкозу) є фактором, який підвищує реактивність шкіри до ультрафіолетового проміння.

З приведених дослідів природно виникає припущення, що цукор або продукти розщеплення його в організмі є речовиною, яка сенсибілізує організм до ультрафіолетового проміння.

Таблиця 3

Вплив навантаження цукром на чутливість шкіри людей до ультрафіолетового проміння

№	Мінімальна еритемна доза в карах			Цукор крові в *мг%*	
	До навантаження	Після навантаження	Різниця в процентах проти вихідної величини	До навантаження	Після навантаження
1	2,1	1,75	—16,7	—	—
2	2,4	4,20	+79,2	72	122
3	4,4	2,80	—36,3	67	129
4	3,6	2,10	—41,6	82	102
5	2,0	1,75	—12,5	102	102
6	2,5	1,40	—44,0	72	102
7	3,0	1,10	—63,4	100	112
8	5,4	2,20	—59,2	100	212
9	2,4	1,10	—54,2	89	102
10	4,2	3,50	—16,7	90	123
11	5,2	3,50	—32,7	90	121
12	4,9	3,55	—27,6	88	107
13	1,3	1,40	+ 7,6	119	143
14	6,0	2,70	— 45,0	79	134
15	2,3	1,85	—19,0	100	121
16	7,5	5,10	—32,0	82	116
17	3,0	1,70	—43,4	64	111
18	4,2	2,50	—40,5	94	120
19	6,0	6,80	+13,3	81	121
20	6,0	5,10	—15,0	95	129
21	4,5	1,35	—70,0	68	105
22	1,9	1,35	—29,0	94	116
23	3,1	1,35	—56,5	71	98
Середнє	3,82	2,61	—31,7	—	—

Щоб розв'язати це питання, треба було показати, що глюкоза є фотосенсибілізатором і для інших, крім людини, об'єктів. Попередні досліди, проведені мною разом з М. С. Шейнманом на Paramecium caudatum показали, що глюкоза в розведенні 1:100 і 1:10000 підвищує чутливість туфельки до ультрафіолетового проміння в 2—2,5 рази. Контрольні досліди показали, що це підвищення чутливості парамецій до ультрафіолетового

проміння не залежить ні від пригнічуючого діяння самої глюкози, ні від спричиненого доданням глюкози підвищення осмотичного тиску.

Не беручися тепер повністю пояснити механізм цього процесу (це є предметом наших теперішніх шукань), ми відзначаємо той факт, що продукти розщеплення вуглеводів мають здатність підсилювати реакцію на ультрафіолетове опромінення на тільки у високоорганізованих, але й у найпростіших.

Висновки

1. При внутрішньошкірному введенні діабетичним собакам неспецифічного запального агента (гірчична олія) в них спостерігається гіперергічна реакція шкіри.

2. Нагромадження в крові людини надмірної кількості глюкози обумовлює підвищену реакцію шкіри на ультрафіолетове опромінення.

3. Установлений нами раніше зв'язок ряду захворювань шкіри з предіабетичним станом може бути пояснений підвищенням реактивності шкіри, яка настає в результаті порушення вуглеводного обміну.

Углеводный обмен и реактивность кожи

И. И. Матусис (Одесса)

Наши данные, полученные на 1 000 больных, показали, что при экземе, кожном зуде, acne, пиодермите нередко наблюдаются нарушения углеводного обмена. Так, при acne vulgaris у 18, 5% больных мы обнаружили гипергликемию. У названных групп больных в 34% гликемические кривые свидетельствуют о пониженной толерантности к углеводам. Применение преимущественно диететической, с ограничением углеводов, терапии в большом числе случаев оказалось чрезвычайно эффективным. Последнее обстоятельство, а также другие данные, приведенные в наших предыдущих работах, заставляют считать, что нарушение углеводного обмена часто является первичным, а не следствием заболевания кожи, и что предиабетические состояния встречаются значительно чаще, нежели это обычно полагают.

Выясняя механизм связи между нарушением углеводного обмена и заболеваниями кожи, мы обратили внимание на указание Bloch'a (1908), что избыточное накопление в коже сахара ведет к патологической реакции кожи на различные экзогенные воздействия. Мы поставили своей целью изучить влияние накопления в организме избытка продуктов углеводного обмена на реактивность кожи к неспецифическим воспалительным агентам — к горчичному маслу и ультрафиолетовым лучам. Опыты проводились на собаках и на людях.

Опыты на диабетических собаках

Как влияет вызываемое удалением поджелудочной железы резкое нарушение углеводного обмена на отношение кожи к горчичному маслу? Полученные на восьми собаках (четыре подопытных, четыре контрольных) результаты были настолько ярки и одинаковы, что мы позволяем себе сделать из них определенные выводы, тем более, что к моменту окончания наших экспериментов была опубликована работа Horster'a, наблюдавшего гиперергическую реакцию при внутрикожном введении диабетическим собакам скипидара.

Собаки весом в 8,5—17,0 *кг* получали обычный смешанный пищевой рацион. До операции определялась реакция кожи на внутрикожное введение 0,2 *см*³ 1% раствора горчичного масла в ol. vaselini. В день операции определялся сахар в крови натощак и затем животные подвергались депанкреатизации: в двух опытах — полной и в двух — частичной (удалялось около 0,8 железы). Операция производилась под эфирным наркозом одномоментно. У всех животных развился диабет (истощение, полиурия, полидипсия, повышение сахара в крови и появление его в моче). На 7—9 день после операции снова вводилось горчичное масло. Одновременно масло вводилось контрольным (неоперированным) животным.

В таблице 1 украинского текста представлены полученные результаты, в таблице 2—краткие протокольные данные о характере реакции у опытных и контрольных собак через 1, 2 и 3 суток после инъекции. Из таблиц явствует, что у всех диабетических собак воспалительная реакция на внутрикожное введение горчичного масла была значительно сильнее, чем у этих же собак до операции и чем у контрольных животных.

Влияние сахарной нагрузки на чувствительность кожи людей к ультрафиолетовым лучам

Действие ультрафиолетовых лучей мы изучали в условиях гипергликемии алиментарной, преходящей. Определялась минимальная доза ультрафиолетовых лучей, вызывавшая у подопытного (натощак) эритему, и минимальная эритемная доза после дачи сахара во время максимального подъема гликемической кривой.

Определение эритемной дозы производилось следующим образом. На переднюю поверхность бедра накладывалась ширма из черной бумаги с десятью створками, шириной каждая в 1,0 *см* и длиной в 6,0 *см*. После разгорания лампы Баха (Hanau, 110 V) в течение 15 минут (для установления постоянной интенсивности горения) первая створка отгибалась и участок кожи облучался в течение одной минуты. Каждая последующая створка открывалась спустя одну минуту; таким образом, участки облучались от 1 до 10 минут. Одновременно с этим производилось измерение интенсивности излучения лампы методом Ойвина.

Через 1—2 дня у субъекта, у которого предварительно была определена минимальная эритемная доза, производилось определение сахара крови натощак (по Hagedorn — Jensen'у) и давалась per os нагрузка в 100 *г* сахара. Спустя 45 минут снова бралась кровь для определения сахара и производилось облучение симметричного участка бедра другой ноги для установления минимальной эритемной дозы в момент повышенного содержания сахара в крови.

По описанной методике было исследовано 23 человека, преимущественно больных сифилисом без кожных проявлений и здоровых. Результаты приведены в таблице 3 украинского текста. Как видно из нее, в подавляющем большинстве случаев доза ультрафиолетовых лучей, необходимая для получения эритемы, после дачи сахара снижалась. Из 23 исследованных минимальная эритемная доза понизилась у 20.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что накопление в организме продуктов расщепления углеводов (в первую очередь приходится думать о глюкозе) является фактором, повышающим реактивность кожи к ультрафиолетовым лучам.

Изложенное, естественно, приводит к предположению, что сахар или продукты его расщепления в организме являются веществом, сенсибилизирующим организм к ультрафиолетовым лучам. Для подтверждения этого были поставлены опыты (совместно с М. С. Штейнманом) на Paramecium

caudatum. Они показали, что глюкоза в разведениях 1:100 и 1:10000 повышает чувствительность туфельки к ультрафиолетовым лучам в 2—2,5 раза. Контрольные опыты показали, что это повышение не зависит ни от угнетающего действия самой глюкозы, ни от вызываемого прибавлением глюкозы повышения осмотического давления.

Не берясь сейчас полностью пояснить механизм этого процесса, мы отмечаем тот факт, что продукты расщепления углеводов обладают способностью усиливать реакцию на ультрафиолетовое облучение не только у высокоорганизованных, но и у простейших.

Выводы

1. При внутрикожном введении диабетическим собакам неспецифического воспалительного агента (горчичное масло) у них наблюдается гиперергическая реакция кожи.
2. Накопление в крови человека избыточного количества глюкозы обусловливает повышенную реакцию кожи на ультрафиолетовое облучение.
3. Установленная нами ранее связь ряда заболеваний кожи с предиабетическим состоянием может быть объяснена повышением реактивности кожи, наступающим в результате нарушения углеводного обмена.

Carbohydrate Metabolism and the Reactivity of the Skin

by I. Matusis (Odessa)

The author's data, obtained by a study of 1000 patients, showed that disturbances of carbohydrate metabolism are observed during eczema, itching of the skin, acne and pyodermitis. Thus, hyperglycemia was found in 85% of the patients with acne vulgaris. In 34% of these patients, the glycemic curves indicated a lowered tolerance of carbohydrates. Dietetic therapy, with limited carbohydrate intake proved very effective in many of these cases. The latter circumstance, as well as other data given in the author's previous papers, indicates that disturbance of carbohydrate metabolism is often primary — and not a consequence of skin disease — and prediabetic conditions occur considerably more frequently than is ordinarily supposed.

In examining the connection between disturbance of carbohydrate metabolism and skin disease, the author's attention was drawn to Bloch's work (1908) indicating that a surplus accumulation of sugar in the skin leads to the pathological reaction of the latter to various exogenic influences. The object of the author's experiments was to study the effect of the superfluous accumulation of carbohydrate metabolism products in the organism on the reactivity of the skin to non-specific inflammatory agents — mustard-oil and ultra-violet rays. Experiments were performed on dogs and on human subjects.

Experiments on Diabetic Dogs

How does disturbance of carbohydrate metabolism induced by removal of the pancreatic gland affect the skin reaction to mustard-oil? The results obtained on 8 dogs (four experimental and four controls) were so clear and agreed so well, that the author took the liberty of drawing definite conclusions; the more so, that at the moment of concluding his experiments, there appeared the work of Horster on the hyperergic reaction of diabetic dogs to injection of turpentine.

Dogs weighing from 8.5—17 kilograms received an ordinary mixed ration. Their skin reaction to intradermal injections of 0.2 cc. of 1% solution of mustard-oil in vaseline was tested before operation. On the day of the operation, the sugar content of the blood was determined before feeding and then the animals underwent depancreatization, complete in two cases and partial (removal of about 0.8 of the gland) in the other two. The operation was performed under ether at one time. Diabetes developed in all of the animals (emaciation, polyuria, polydipsia, increased sugar in the blood and its appearance in the urine). Within 7—9 days after operation mustard-oil was injected again. Simultaneously oil was administered to the control (non-operated) animals.

The results obtained are given in Table 1 of the Ukrainian text. Table 2 gives a brief record of the character of the reaction in the experimental and control animals on the 1st and 3rd day after injection. It is clear from the tables that the inflammation reaction to intradermal introduction of mustard-oil was considerably stronger in all the diabetic dogs than in the same dogs before operation, or in the control animals.

The Effect of Sugar Ingestion on Skin Sensitivity to Ultra-Violet Rays in Humans

The action of ultra-violet rays was studied in conditions of transient alimentary hyperglycemia. The author determined the minimum dose of ultra-violet rays capable of inducing erythema before feeding, and the minimum dose capable of inducing it after ingestion of sugar during glycemia maximum.

The determination of the erythematic dose was done as follows. A screen of black paper with ten folds was placed on the anterior surface of the thigh. The width of each fold was 1.0 cm. and the length 6.0 cm. After the Bach lamp (Hanau, 110 v) had burned for 15 minutes (in order to determine the intensity) the first fold was turned up and the strip of skin was irradiated for one minute. Each succeeding fold was turned up after a one minute interval. The strips of skin were thus irradiated for periods of 1—10 minutes. Simultaneously a determination of the radiation intensity, of the lamp by Olvin's method was made.

After one or two days, the subject—whose minimum erythematic dose had been previously determined,—had his blood tested for sugar content (by the Hagedorn—Jensen method) and received a per os dose of 100 gm of sugar. After 45 minutes, blood was taken for determination of sugar content and the corresponding part of the thigh of the other leg was irradiated in order to determine the minimum erythematic dose at the moment of increased sugar content in the blood.

23 subjects were investigated by the described method, most of them syphilitics without skin manifestations and healthy subjects. The results are given in Table 3 of the Ukrainian text, from which it is apparent that in the great majority of cases the ultra-violet ray dose necessary for the attaining of erythema was reduced after ingestion of sugar. Of 23 cases the minimum erythematic dose was reduced in 20.

The data cited indicate that accumulation in the organism of the products of carbohydrate decomposition (above all, those of glucose) is a factor in the raising of skin sensitivity to ultra-violet rays.

This leads to the assumption that sugar or the products of its decomposition is a substance sensitizing the organism to ultra-violet rays in order to confirm this, the author conducted experiments (jointly with M. S. Steinman) on Paramecium caudatum. The experiments showed that glucose, in concentrations of 1:100 and 1:10000 raises the sensitivity of the paramecia to

ultra-violet rays 200—250 per cent. Control experiments showed that this increase depends neither on the depressant action of the glucose itself, nor on the increased osmotic pressure caused by the addition of glucose.

Without attempting to give a full explanation of the mechanism of this process the author notes the fact that products of carbohydrate decomposition possess the property of intensifying the reaction to ultra-violet rays not only in the higher but also in the simplest form of life.

Conclusions

1. Upon introducing intradermally a non-specific inflammatory agent (mustard-oil) into diabetic dogs, a hyperergic skin reaction was observed.

2. The accumulation in human blood of a surplus quantity of glucose, conditions the heightened reaction of the skin to ultra-violet radiation.

3. The connection of a number of diseases with the pre-diabetic condition may be explained by the heightened sensitivity of the skin, arising as the result of the disturbance of carbohydrate metabolism.

Підсумки конференції по алергії

(Кінцеве слово)

Акад. О. О. Богомолець

Товариші!

Порядок дня нашої конференції вичерпаний. Конференція намічалася як невелика закрита конференція, і коли ми просили дозволу скликати її, то й указали на це. Ми сподівалися, що з'їдеться небагато гостей, і думали в невеликому колі спеціалістів обміркувати злободенні питання, які стосуються проблеми, що нас цікавить. З'їзд перевершив наші сподівання. Замість невеликої конференції відбувся фактично всесоюзний з'їзд по алергії.

Робіт, доповідей було вислухано багато, і цінність їх така велика, що, звичайно, я не маю змоги зараз детально викласти ті досягнення і результати, дуже важливі, які дала наша спільна робота.

Ви пам'ятаєте, що конференція почалася моєю доповіддю, побудованою на самих запитаннях. Під час самої конференції я не раз одержував запитання про те, чи всі ці питання, що були поставлені, дістали розв'язання, чи ні? Насамперед я повинен застерегти вас, що багато з поставлених мною питань частково розв'язані раніш. Ви часто мали справу з питанням, яке треба було альтернативно розв'язати. Я думаю, що у розв'язанні великої кількості питань, особливо надто актуальних, провідних в ученні про алергію, наша конференція дала дуже багато. Крім того, вона вказала, які питання актуальні, указала шлях їх розв'язання і той напрям, у якому повинне йти дослідження в дальшому.

На деяких питаннях я спинюся дуже ненадовго. Насамперед,—чи поняття „алергія" стало ясніше в результаті нашої роботи? Я думаю, що так.

Я думаю також, що після нашої конференції група чисто алергічних захворювань, клінічних алергій, буде надзвичайно звужена. Алергія разом з тим стає для нас яснішою як компонент ряду захворювань, особливо захворювань інфекційних, на які вона дуже часто накладає свій відбиток.

Далі питання, яке багатьох цікавило, а саме — корисна чи шкідлива алергія? Щодо цього думки навіть найбільших спеціалістів розбігаються. Чи може бути найдене спільне розв'язання? Якщо ми будемо вважати алергічний стан організму процесом динамічним, який передує імунітетові і є одною з неодмінних умов його, то алергія може вважатися фактором корисним. Але якщо алергія не переходить в імунітет, то з фактора корисного вона стає шкідливим, і для терапії виникає певне завдання— зняти цей компонент (алергічний стан), добитися неодмінно десенсибілізації організму.

Для того, щоб говорити про алергію, не жонглюючи цим поняттям, а додержуючися його наукового змісту і не плутаючи її з рядом інших реактивних станів організму, я думаю, треба погодитися, що з робіт нашої конференції випливає, що неодмінною ознакою алергії є сенсибілізація як специфічна, так і неспецифічна. І хоч питанню про взаємовідношення специфічної сенсибілізації і неспецифічної (що між ними спільного і яка різниця), на жаль, не приділено ні одної доповіді і ми не встигли

докладно спинитися на цьому в дебатах, але можна думати, грунтуючися на клініко-морфологічних та експериментальних даних, які тут пройшли перед нами, що прірви між специфічною сенсибілізацією і неспецифічною немає,— ці процеси дуже близькі і дуже споріднені.

Ми мало говорили про алергени і про механізм сенсибілізації. Над цим треба попрацювати, про це треба думати, і ясність, яку нам удасться внести в це питання, буде, безперечно, великим кроком наперед у з'ясуванні патогенезу алергічних станів.

Я думаю, що конференція у своїх доповідях і дебатах дала беззаперечні докази клітинній природі алергічних реакцій. Найспецифічнішим проявом алергічного стану є анафілаксія.

Я думаю, що розуміння анафілаксії як специфічної інтоксикації буде відкинуте. Якщо вибирати серед теперішніх поглядів, то найближчим вихідним пунктом для дальшого вивчення анафілаксії та інших алергічних станів повинен бути погляд Борде. Я думаю, що слід попрацювати над діагностикою алергічного стану, тобто постаратися опрацювати клінічні, серологічні і морфологічні тести алергічних станів організму. На конференції цьому питанню було приділено недосить уваги.

Далі, лишається неясним питання про роль преципітинів як фактора адсорбційного шоку.

Дуже багато цінних даних одержано в результаті того, що приділено велику увагу ролі нервового компоненту в розвитку алергічних симптомів.

Виключно переконливі досліди доц. М. М. Горєва і проф. І. Р. Петрова свідчать, що нервовий компонент (інтрамуральна нервова система) не може бути виключений і його реакція є вихідним моментом шоку. Але разом з тим ясно, що цей нервовий компонент і є саме периферичною клітиною. Поки ми не перестанемо відокремлювати інтрамуральну нервову систему, яка є проекцією клітин всередину організму, до тих пір ми за деревами не побачимо лісу. Зовсім неможливе буде дослідження, якщо ми візьмемо цю інтрамуральну нервову систему як якусь керівну систему, а не систему, яка тісно зв'язана з функціями клітини і яка є продовженням цих клітин всередині організму.

Якщо ми це застереження приймемо, то можна буде, звичайно, зовсім чітко і ясно довести, що шок відбувається на периферії, що периферія відограє в ньому провідну роль.

Я думаю, що на такому розумінні механізму алергічного шоку можна спинитися і вважати, що такий погляд набув цілком достатнього угрунтування на нашій конференції.

Багато зробила, я вважаю, конференція щодо вивчення місцевих явищ алергії — феномену Артюса і феномену Шварцмана. Установлення їх відносної незалежності від нервової системи дуже важливе, бо є неправильна теорія, яка усердно розповсюджується, що тільки центральна нервова система специфікує ці процеси на периферії.

Я хотів би окремо відзначити клініко-морфологічні роботи конференції, які з'ясували в значній мірі суть алергічного компоненту і його відношення до розвитку клінічних картин.

Ось ті основні моменти, мені здається, великого принципіального значення, на яких слід було спинитися, щоб відзначити, що робота конференції далеко не пройшла дарма. Само собою розуміється, що попереду ще багато експериментальної і клінічної роботи по вивченню наявності і впливу десенсибілізації на виникнення, перебіг і кінець різних інфекційних хвороб із застосуванням для цього всіх наявних методів, якими ми користувалися досі, і методики біологічної та фізичної хемії.

Я думаю, що ми повинні констатувати великий інтерес до проблеми, її актуальність, ту гіперергічну реакцію, яку наша науково-медична гро-

мадськість проявила до цієї проблеми, реакцію, яка разом з тим повинна переконати в тому, що іноді ця підвищена чутливість, гіперергія, безперечно, буває корисною.

Итоги конференции по аллергии

(Заключительное слово)

Акад. А. А. Богомолец

Товарищи!

Повестка дня нашей конференции исчерпана. Конференция намечалась как небольшая закрытая рабочая конференция, и в просьбе разрешить созыв ее это было указано. Мы ожидали совсем небольшого приезда гостей и думали в небольшом кругу специалистов обсудить несколько злободневных вопросов, относящихся к интересующей нас проблеме. Съезд превзошел наши ожидания. Вместо небольшой рабочей коференции фактически получился всесоюзный съезд по аллергии.

Работ, докладов было заслушано много, и ценность их настолько велика, что, конечно, я не имею возможности сейчас детально изложить те достижения, те результаты, очень важные, которые дала наша совместная работа.

Вы помните, что конференция началась моим докладом, построенным из одних вопросов. В течение конференции меня не раз спрашивали, получили ли все вопросы, которые мы ставили, свое разрешение, или нет. Я должен прежде всего сделать оговорку, что многие из этих вопросов относительное решение уже имели. Вы часто слышали вопрос, который надо было альтернативно решить. Я думаю, что в разрешении большого количества вопросов, особенно актуальных, ведущих в учении об аллергии, конференция наша дала очень много. Кроме того, она указала, какие вопросы актуальны, указала путь их разрешения и то направление, в каком надо вести дальнейшие исследования.

На некоторых вопросах остановлюсь очень коротко. Прежде всего — стало ли понятие аллергии яснее в результате нашей работы. Я лично думаю, что да.

Я думаю также, что после нашей конференции группа чисто аллергических заболеваний, клинических аллергий, до чрезвычайности будет сужена. Аллергия вместе с тем становится для нас гораздо яснее как компонент ряда заболеваний, особенно инфекционных, на которые она очень часто накладывает свой отпечаток.

Затем вопрос, который очень многих занимал, — полезна или вредна аллергия? В этом отношении мнения даже наших крупнейших специалистов разделялись. Может ли быть найдено общее решение? Если мы будем смотреть на аллергическое состояние организма как на состояние динамическое, предшествующее иммунитету и являющееся одним из непременных условий его развития, то аллергия может считаться фактором полезным. Но если аллергия не переходит в иммунитет, то из фактора полезного она становится фактором вредным, и для терапии возникает определенное задание — снять этот компонент (аллергическое состояние), обязательно добиться десенсибилизации.

Чтобы говорить об аллергии, не жонглируя этим понятием, а придерживаясь его научного содержания и не смешивая аллергии с рядом иных реактивных состояний организма, я думаю, нужно согласиться, что из работ нашей конференции вытекает, что обязательным признаком аллергии является сенсибилизация как специфическая, так і неспецифическая.

И хотя вопросу о взаимоотношении специфической и неспецифической сенсибилизации (что между ними общего и в чем различие), к сожалению, не было посвящено ни одного доклада и мы не успели подробно и в прениях на этом остановиться, но можно думать, основываясь на огромных клинико-морфологических и экспериментальных данных, которые тут прошли перед нами, что пропасти между специфической и неспецифической сенсибилизацией не существует, — эти процессы очень близки и очень родственны.

Мы мало говорили об аллергенах и о механизме сенсибилизации. Над этим нужно поработать, об этом нужно подумать, и ясность, которую нам удастся внести в этот вопрос, будет, несомненно, крупным шагом вперед в выяснении патогенеза аллергических состояний.

Я думаю, что конференция в своих докладах и прениях представила неопровержимые доказательства клеточной природе аллергических реакций. Наиболее специфическое проявление аллергического состояния—это анафилаксия.

Я думаю, что понимание анафилаксии как специфической интоксикации будет отброшено. Если выбирать среди взглядов, уже существующих, то наиболее близкой исходной точкой для дальнейшего изучения анафилаксии и других аллергических состояний должна быть признана точка зрения Борде.

Я думаю, что следует поработать над диагностикой аллергического состояния, т. е. постараться разработать клинические, серологические и морфологические тесты аллергических состояний организма.

На конференции этому вопросу было уделено недостаточное внимание.

Далее, остается неясным вопрос о роли преципитинов как фактора адсорбционного шока.

Очень много ценного дало обращение большого внимания на роль нервного компонента в развитии аллергических симптомов. Исключительно убедительные опыты доц. Н. Н. Горева и проф. И. Р. Петрова свидетельствуют, что нервный компонент (интрамуральная нервная система) не может быть исключен и его реакция является исходным моментом шока. Но вместе с тем ясно, что этот нервный компонент есть та же периферическая клетка, ибо пока мы не перестанем отделять интрамуральной нервной системы, являющейся проекцией клеток внутрь организма, до тех пор из-за деревьев не увидим леса. Совершенно невозможным станет исследование, если мы будем эту интрамуральную нервную систему считать какой-то управляющей системой, а не системой, тесным образом связанной с функциями клеток и являющейся продолжением этих клеток внутрь организма.

Если эту оговорку мы примем, то тогда можно, конечно, считать совершенно четко и ясно доказанным, что шок разыгрывается на периферии, что периферия играет в нем ведущую роль.

Я думаю, что на такой точке зрения понимания механизма аллергического шока можно остановиться и считать, что она получила вполне достаточное обоснование на нашей конференции.

Много сделано, я считаю, конференцией по изучению местных явлений аллергии — феномена Артюса и феномена Шварцмана. Установление их относительной независимости от нервной системы очень важно ввиду существования неправильной теории, которая усердно распространяется, что исключительно центральная нервная система специфицирует все процессы на периферии.

Я хотел бы особенно отметить клинико-морфологические работы конференции, выяснившие в значительной мере гистологическую сущность аллергического компонента и его отношение к развитию клинических картин.

Вот те основные моменты, мне кажется, большого принципиального значения, на которых следовало остановиться, чтобы указать, что работы конференции далеко не прошли даром. Само собой разумеется, что предстоит еще много экспериментальной и клинической работы по изучению наличия и влияния сенсибилизации и десенсибилизации на возникновение, течение и исход различных, особенно инфекционных, болезней с применением для этого всех методов, которыми мы пользовались до сих пор, и методики биологической и физической химии.

Я думаю, что в заключение мы должны будем констатировать огромный интерес к проблеме, ее актуальность, ту гиперергическую реакцию, которую наша научно-медицинская общественность проявила к этой проблеме, реакцию, которая вместе с тем должна убедить в том, что иногда эта повышенная чувствительность, гиперергическая реакция, несомненно, бывает полезна.

Discours à la fermeture de la conférence pour l'allergie

A. Bogomoletz, membre de l'Académie

Chers Camarades!

Nous voici à la fermeture de la conférence. Je veux vous rappeler que nous voulions seulement passer en revue dans une assemblée de quelques spécialistes les questions que nous jugions importantes et pressées. Mais la présence d'un très grand nombre de savants afflués à notre modeste appel a voulu qu'elle se transformât en une réunion plénière pour le problème de l'allergie.

L'ensemble des rapports et des discussions présente un matériel scientifique si grand, que je ne puis, certes, à présent résumer en détail la portée des résultats très importants qu'ont donnés les travaux de la conférence.

Vous vous souvenez que la conférence a commencé par mon discours comprenant une série de questions. Lors de nos séances maintes fois on demandait si les questions posées ont reçu une solution. Je dois faire une remarque: certaines d'entre elles avaient été déjà relativement résolues. — Les travaux de la conférence ont bien contribué à la mise en lumière d'un grand nombre de questions de premier ordre dans l'étude de l'allergie, ont mis au premier plan les questions principales et indiqué la direction dans laquelle il convient de poursuivre les recherches ultérieures.

Je ne tracerai ici en grandes lignes que certaines questions. — Tout d'abord, la conception „allergie" est-elle devenue plus déterminée à présent? quant à moi, je répondrai à l'affirmative.

Je pense, ensuite, que le groupe des affections dites purement allergiques, — allergies cliniques — sera considérablement réduit. — Nous comprenons mieux à présent le rôle de l'allergie comme facteur faisant partie de diverses affections, surtout d'origine infectieuse, où l'allergie met souvent une empreinte caractéristique.

L'allergie est-elle utile on nuisible pour l'organisme? Même les grands savants n'y sont pas d'accord. Si nous envisageons un état allergique comme dynamique, comme précurseur de l'immunité et présentant une des conditions absolues de son évolution, l'allergie est un facteur nuisible si elle ne se transforme pas en immunité; — la thérapie doit alors éliminer ce facteur nuisible (état allergique), réussir une désensibilisation.

Pour se servir du mot allergie à sa juste signification sans lui attribuer un sens impropre, je pense qu'il convient d'admettre qu'il découle des travaux de notre conférence qu'un symptôme absolu d'une allergie est une sen-

sibilisation tant spécifique que non-spécifique; et quoique leur nature (ce qu'elles ont en commun et en quoi elles diffèrent) n'a pas été discutée, nous pouvons quand même supposer, appuyés sur les données cliniques, morphologiques et expérimentales, que ces deux processus sont très proches l'un de l'autre.

La question des allergènes et du mécanisme de la sensibilisation a été peu discutée a notre conférence; il convient de poursuivre les recherches sur ce sujet qui nous renseigneront encore mieux, espérons nous, sur la pathogenèse des états allergiques.

Les travaux de notre conférence ont pleinement démontré l'origine cellulaire des réactions allergiques. L'anaphylaxie est une des manifestations les plus typiques d'un état allergique.

Je pense qu'on rejettera la signification de l'allergié comme une intoxication spécifique. — S'il faut choisir parmi les manières de voir en ce qui concerne les recherches ultérieures de l'anaphylaxie et d'autres états allergiques, celle de Bordet me semble la plus admissible.

Il convient, je pense, de mettre au point le diagnostic de l'état allergique, en d'autres termes, il faut étudier les symptômes cliniques, sérologiques et morphologiques des états allergiques.

Le question du rôle des précipitines comme facteur du choc d'adsorption demeure peu élucidée.

Les discussions sur le rôle du système nerveux dans l'évolution des sypmtômes allergiques nous ont apporté des données précieuses. Les expériences très convaincantes de Gorev et de Petrov démontrent que le complexe nerveux (système nerveux intramural) sert toujours de point de départ dans l'apparition du choc; tout de même il est évident que ce complex nerveux n'est autre que cellule périphérique elle-même, car tant que nous considérerons le système nerveux intramural comme isolé, tandis qu'il n'est qu'une expansion cellulaire dans l'organisme, nous ne trancherons pas la question.

Nos recherches resteront infructieuses si nous envisageons le système nerveux intramural comme système régulateur et non comme un système étroitement lié au fonctionnement des cellules et constituant leurs expansions à l'intérieur de l'organisme.

Cette réserve faite nous pouvons affirmer que le choc se passe à la périphérie et que cette dernière joue le rôle principal dans son apparition.

Les travaux de notre conférence ont aidé à préciser les phénomènes allergiques locaux — phénomène d'Arthus et celui de Shwartzman. Il est très important de souligner leur indépendance relative du système nerveux, étant donné une fausse théorie qui enseigne que le système nerveux central spécifie tous les processus qui se passent à la périphérie.

Un intérêt particulier présentent les travaux clinico-morphologiques qui ont mis en lumière la signification des images histologiques dans leur relations avec le processus allergique et le développement du tableau clinique.

Je termine, — de mon exposé bref et sommaire il s'ensuit je pense, que les travaux de la conférence nous ont apporté des données d'une grande valeur scientifique. — Il va sans dire que nous sommes devant de nombreuses recherches expérimentales et cliniques en ce qui concerne l'action de la sensibilisation et de la désensibilisation sur l'apparition, le cours et l'issue de diverses affections, infectieuses en particulier.

Enfin, et en dernier mot, je pense qu'il est juste de souligner l'intérêt très vif, hyperergique même qu'ont montré tous les représentants de la pensée médicale au problème de l'allergie, démontrant de cette manière élégante que la réaction hyperergique — cette sensibilité élevée peut quelquefois être très utile.

ВИСТАВКА ПО АЛЕРГІЇ — ВЫСТАВКА ПО АЛЛЕРГИИ

EXPOSITION DES MATÉRIAUX CONCERNANT L'ALLERGIE

На виставці були подані стінні кольорові таблиці, макро- і мікрорисунки, макро- і мікрофото патанатомічних та гістологічних препаратів, які угрунтовували твердження таких праць:

1. Акад. М. Ф. Мельніков-Разведенков і проф. А. З. Цейтлін (Харків), „Патоморфологія алергічних процесів" (спільна доповідь); окрема вітрина, 50 рисунків.

2. Акад. М. Ф. Мельніков-Разведенков (Харків), „Лентогранульоматоз як один з морфологічних проявів алергії"; окрема вітрина, 44 рисунки.

3. Проф. А. З. Цейтлін (Харків), „Лентозний гранульоматоз як алергічна форма перебігу гнійної інфекції"; дві окремі вітрини, 56 рисунків, 10 кольорових стінних таблиць (разом 66 експонатів).

4. Я. С. Волошин (Харків), „Спонтанна гангрена нижніх кінцівок алергічного походження"; окрема вітрина, 7 мікрофото.

5. О. М. Руденко (Харків), „Незаживаючі виразки шкіри алергічного походження"; окрема вітрина, 10 рисунків.

6. А. Д. Дінабург (Київ), „Некротичний міеліт алергічного походження"; окрема вітрина, 15 рисунків.

7. М. М. Сіротінін (Київ), „До питання про механізм алергії"; 2 фото.

8. В. В. Бабін (Сімферополь), „Алергічний костеніючий пахіменінгіт"; 4 фото.

Усього на шести окремих вітринах було виставлено 136 експонатів.

Монтаж і художнє оформлення вітрин проведене під керівництвом проф. О. І. Смірнової-Замкової з активною участю наукового співробітника патоморфологічного відділу Інституту клінічної фізіології АН УРСР В. Д. Мельниченка.

Вітрини були розміщені в великій гарно освітленій лабораторії патоморфологічного відділу Інституту клінічної фізіології АН УРСР (вул. Короленка, 55) на північній, східній і західній стінах її так, що можна було розглядати найдрібніші деталі макро- і мікрорисунків.

ЗМІСТ

Патоморфологія алергічних процесів.

Гетероалергія і роль зовнішніх факторів у проявах алергії.

СОДЕРЖАНИЕ

Патоморфология аллергических процессов

Гетероаллергия и роль внешних факторов в проявлениях аллергии

SOMMAIRE

Communications

Le mécanisme des processus allergiques typiques

Le rôle du système nerveux dans le développement de l'allergie

Le rôle de l'allergie dans l'étiopathogenèse des maladies infectieuses (tuberculose, rhumatisme, endocardite etc.)

La pathomorphologie des processus allergiques

L'hétéroallergie et le rôle des facteurs extérieurs dans les manifestations allergiques

Уповнов. Головліту № 5147. Вид. № 128. Зам. № 1316. Тир. 1500. Ф. пап. 72×108 *см.* Вага 50,4 *кг.* Пап. арк. 16³/₈. Друк. зн. в 1 пап. арк. 128 т. Здано до друкарні 29.XI 1936 р. Підписано до друку 22.XII 1936 р.

Ціна 15 крб.

ПРИЙМАННЯ ЗАМОВЛЕНЬ ТА ПЕРЕДПЛАТИ
на всі видання Академії Наук УРСР провадиться в секторі поширення Видавництва Академії Наук УРСР
Київ, вул. Чудновського, 2

ПРОДАЖ ВИДАНЬ
у науковій книгарні Академії Наук УРСР — Київ, вул. Леніна, 12 — і по всіх книгарнях Книгокультторгу, Книгоцентру ОГИЗ-а та Книгозбуту ОНТИ

Друкарня-літографія Академії Наук УРСР у Києві