

Изъ факультетской терапевтической клиники Казанскаго Университета
(Директоръ проф. А. Н. Каземъ-Бекъ).

«О серодіагностикѣ злокачественныхъ ново- образованій». *)

Ординатора клиники С. А. Молчанова.

Въ послѣднее время вниманіе цѣлаго ряда изслѣдователей было сосредоточено на разработкѣ способовъ серологическаго распознаванія злокачественныхъ новообразованій. Выдвигались новые методы, видоизмѣнялись и совершенствовались прежніе. Провѣрочная работа далеко не поспѣвала за научнымъ творчествомъ въ этой области. Первые попытки найти реакцію для распознаванія рака исходили изъ тѣхъ же принциповъ и шли по тому же серологическому пути, говоритъ Kraus ¹⁾, какъ и тѣ серодіагностическіе методы, которые были уже ранѣе испытаны при инфекціонныхъ болѣзняхъ. Однако попытки обнаружить въ сывороткѣ больныхъ ракомъ противотѣла въ родѣ преципитиновъ, цитолизиновъ, анафилактическихъ реагисовъ и использовать эти свойства сыворотокъ въ діагностическомъ отношеніи не увѣнчались успѣхомъ. Оказалось, что находки однихъ авторовъ или вовсе не подтверждались другими изслѣдователями или встрѣчались сплошь и рядомъ при другихъ заболѣваніяхъ, не имѣющихъ ничего общаго со злокачественными новообразованіями. Такъ данныя Kelling'a ²⁾, находившаго въ сывороткѣ больныхъ ракомъ преципитины и гемолизины для кровяныхъ шариковъ нѣкоторыхъ животныхъ, отрицались v. Dungern'омъ и Fuld'омъ. Къ такимъ же отрицательнымъ выводамъ относительно существованія специфическихъ раковыхъ преципитиновъ пришли Salomon ³⁾ и Pribram ⁴⁾, которые не могли установить какого либо различія между сывороткой здоровыхъ людей и больныхъ ракомъ, изслѣдуя ихъ съ помощью преципитинового метода. Анафилактическія противотѣла, которыя

*) Доложено въ засѣданіи 0-ва врачей при Имп. Каз. Унив. 31-го октября 1913 г.

Pfeiffer и Finsterer ⁵⁾ нашли въ сывороткѣ больныхъ ракомъ, не были обнаружены Elias'омъ, Ranzi, Kelling'омъ и Weinberg'омъ, которые получили отрицательные результаты.

Изозины, обнаруженные Crile ⁶⁾ въ 93% при заболѣваніи ракомъ, оказалось, встрѣчаются также при заразныхъ болѣзняхъ, при злокачественной анеміи (Richartz) и особенно при туберкулезѣ. Тотъ фактъ, что эритроциты больныхъ ракомъ обладаютъ повышенной стойкостью противъ гемолизировъ нормальной сыворотки, на что указалъ Crile, хотя и нашелъ подтвержденіе въ изслѣдованіяхъ Weil'я, Bürger'a, Richartz'a и др., но оказалось, что такой же повышенной стойкостью отличаются кровяные шарики туберкулезныхъ и сифилитиковъ (R. Weil, Кушаковъ, Kraus).

Въ связи съ этими неспецифическими реакціями можно упомянуть и о реакціи съ ядомъ кобры (повышеніе способности кровяной сыворотки активировать этотъ ядъ), которая наблюдалась одинаково, какъ при ракѣ, такъ при туберкулезѣ (Calmette) и беременности (Zaueg, Lehndorf и Heuneman).

Не встрѣтила большого сочувствія и „кожная реакція“, предложенная Elsberg'омъ, основанная на появленіи мѣстной опухоли и красноты у раковыхъ больныхъ черезъ 2—8 часовъ послѣ выпрыскиванія имъ подъ кожу 10% раствора дефибрированной человѣческой крови. Elsberg получилъ положительную реакцію въ 100% у раковыхъ больныхъ и въ 3% въ контрольныхъ случаяхъ, тогда какъ пробѣрные опыты другихъ авторовъ были менѣе удачны (Warfield + 32,4% въ контрольныхъ случаяхъ, Krida + 8% въ контр. случ.), или вовсе отрицательны (Pincus, v. Graff) ⁷⁾.

Повышеніе антитриптическаго титра крови, наблюдаемое при ракѣ, и основанная на этомъ антитрипсиновая реакція Brieger'a — Trebing'a ⁸⁾ одно время возбудила огромный интересъ, но въ послѣдствіи оказалось, что реакція вовсе не специфична для рака, т. е. повышеніе антитриптическаго титра крови цѣлый рядъ авторовъ констатировалъ и при другихъ болѣзняхъ, сопровождающихся кахексией (Bergmann и Meyer ⁹⁾ въ 24%, Браунштейнъ ¹⁰⁾ въ 27,7%, Виноградовъ ¹¹⁾ въ 34%, Yamanouchi въ 50%, Зарницынъ ¹²⁾ въ 56%).

На основаніи несомнѣнно существующихъ химико-біологическихъ различій между нормальными и опухолевыми клѣтками Freund и Kammer предположили свою „клеточную реакцію“. Эти авторы показали, что нормальная сыворотка, не растворяющая клѣтокъ нормальныхъ органовъ, обладаетъ свойствомъ растворять раковыя клѣтки, тогда какъ сыворотка больныхъ ракомъ лишена этого свойства. Однако по изслѣдованіямъ Монакова „клеточная реакція“ вовсе не доказываетъ наличности опухоли, т. е. около

25% нормальныхъ сыворотокъ обнаруживаютъ такое же отношеніе къ раковымъ вѣткамъ, какъ и сыворотка больныхъ ракомъ. Реакцію съ сывороткой здоровыхъ получили также Ewing и Klowes. Не въ пользу реакціи говорятъ наблюденія Kraus'a, v. Graffa и Ranzi, которые показали, что реакція Freund-Kaminer'a получается при другихъ патологическихъ процессахъ, не имѣющихъ ничего общаго со злокачественными новообразованиями.

Болѣе удачныя результаты были получены отъ реакціи мейостагминовой, предложенной Ascoli и Izar'омъ¹³⁾. Реакція основана можетъ-быть на чисто физическихъ измѣненіяхъ^{*)}, наблюдаемыхъ при соединеніи антигена съ антитѣломъ и заключающихся въ пониженіи поверхностнаго натяженія, а, слѣдовательно, и увеличеніи числа капель въ объемной единицѣ жидкости. Пользуясь сталагмометромъ Traube, Ascoli установилъ, что при соединеніи экстракта изъ опухоли съ сывороткой больного ракомъ наблюдается увеличеніе числа капель на двѣ и болѣе по сравненію съ сывороткой нормальной или больного другими болѣзнями. Справедливость реакціи была подтверждена цѣлымъ рядомъ изслѣдователей (Izar, Stabilini, Michaeli, Cattoretti, d'Este, Verson, Tedesko и др.), находившихъ ее положительной при злокачественныхъ опухоляхъ и почти всегда отрицательной при другихъ заболѣваніяхъ и у здоровыхъ. Исключенія составляютъ наблюденія Stammer'a, получившаго положительную реакцію въ 73% при опухоляхъ и въ 20% при другихъ заболѣваніяхъ (при заразныхъ болѣзняхъ, tabes, грыжѣ, диабетѣ, варикозномъ расширеніи венъ, переломахъ костей).

Н. А. Агапьева и Н. И. Панфилова¹⁴⁾ въ своихъ наблюденіяхъ надъ мейостагминовой реакціей (20 б-хъ карциномой и 2 — саркомой), хотя и отмѣчаютъ разницу числа капель въ сывороткахъ больныхъ злокачественными новообразованиями и людей здоровыхъ, но разница эта, по ихъ заключенію, такъ незначительна и непостоянна, что придавать ей діагностическое значеніе не приходится.

*) По вопросу о сущности мейостагминовой реакціи мнѣнія расходятся: Ascoli, смотрѣвшій вначалѣ на реакцію, какъ на результатъ взаимодействія антигена и антитѣла (экстракта сифилитическихъ органовъ съ сывороткой сифилитика, эхинококковой жидкости съ сывороткой больного эхинококкомъ, экстракта тифозныхъ палочекъ съ сывороткой больного тифомъ), въ дальнѣйшемъ измѣнилъ свой взглядъ и полагаетъ, что существенное участіе въ реакціи принимаютъ липоиды, которые въ водныхъ растворахъ обладаютъ ничтожной сѣпляемостью. Kraus причиной реакціи считаетъ рядъ измѣненій въ объемнѣхъ веществъ у больныхъ ракомъ. Stammer и Paltauf приписываютъ происхожденіе реакціи ферментативнымъ процессамъ. Michaeli и Cattoretti не считаютъ мейостагминовую реакцію за истинную реакцію иммунитета и полагаютъ, что она возникаетъ отъ своеобразныхъ особенностей, присущихъ сывороткѣ больныхъ опухолями.

По изслѣдованіямъ Шумковой-Трубиной ¹⁵⁾, произведеннымъ ею на 77 больныхъ злокачественными новообразованиями, мейостагминовая реакція была положительной въ 70⁰/₀; изъ 45 больныхъ другими болѣзнями реакція получилась лишь въ 2-хъ случаяхъ, при чемъ на 15 беременныхъ также пришлось 2 положительныхъ реакціи.

Все авторы, работавшіе надъ мейостагминовой реакціей, основнымъ недостаткомъ реакціи считаютъ непрочность экстрактовъ изъ опухолей, употребляемыхъ въ качествѣ антигеновъ: достаточно небольшого сотрясенія, говоритъ Kraus, чтобы сдѣлать такой экстрактъ непригоднымъ для изслѣдованія. Это обстоятельство побудило Kraus'a, Luger'a и Kohler'a замѣнить и, повидимому, съ успѣхомъ неустойчивые экстракты изъ опухолей ацетоновой эмульсіей лецитина, что обѣщаетъ значительно улучшить реакцію въ техническомъ отношеніи.

Долго не удавалось использовать для діагноза злокачественныхъ новообразованій реакцію отклоненія комплемента, которая дала такіе блестящіе результаты при сифилисѣ. Первые попытки получить отклоненіе комплемента при ракѣ были неудачны (Engel ¹⁶⁾, Ravenna ¹⁷⁾, De Marchio ¹⁸⁾, Философовъ ¹⁹⁾, Barrat ²⁰⁾, Grate ²¹⁾, Weil ²²⁾, Hirschfeld ²³⁾, Араповъ ²⁴⁾, Ranzi и др.), но въ дальнѣйшемъ опыты увѣнчались успѣхомъ. Такъ Sampietro и Tesa ²⁵⁾ получили положительную реакцію въ 64,8⁰/₀ при ракѣ и въ 3⁰/₀ при другихъ заболѣваніяхъ; Simon и Walter въ 65⁰/₀ при злокачественныхъ новообразованіяхъ и въ 3,8⁰/₀ при другихъ болѣзняхъ; Sisto и Jona ²⁶⁾ въ 76⁰/₀ при ракѣ. Leschke въ 93⁰/₀ при ракѣ и въ 10⁰/₀ при другихъ заболѣваніяхъ.

Liverato ²⁷⁾, употребляя вмѣсто сыворотки крови желудочный сокъ больныхъ ракомъ въ 8 случаяхъ рака желудка, получилъ у 7 больныхъ положительную реакцію отклоненія комплемента, при чемъ изъ 6 контрольныхъ случаевъ съ различными заболѣваніями желудка не реагировалъ ни одинъ. Большинство изслѣдователей употребляло въ качествѣ антигена водные или спиртовые экстракты изъ опухолей. Надъ техническимъ усовершенствованіемъ реакціи много работалъ v. Dungern. Въ рядѣ своихъ сообщеній Dungern ²⁸⁾ видоизмѣнялъ технику производства реакціи и въ концѣ концовъ остановился на методѣ, который онъ считаетъ въ высокой степени специфичнымъ для распознаванія злокачественныхъ новообразованій. Вмѣсто прежнихъ водныхъ, спиртовыхъ и ацетоновыхъ экстрактовъ изъ опухолей онъ употребляетъ теперь въ качествѣ антигена ацетоновый экстрактъ изъ красныхъ кровяныхъ шариковъ человѣка, который гораздо рѣже, по мнѣнію Dungern'a, даетъ неспецифическія задержки гемолиза, въ особенности, если въ реакцію вводитъ опредѣленное количество йодаго натра. Передъ изслѣдова-

нѣмъ разводятъ $\frac{n}{10}$ растворъ чистаго NaOH (Kahlbaum'a) физиологическимъ растворомъ NaCl настолько, чтобы получился $\frac{n}{50}$ растворъ NaOH. Двѣ части этого раствора смѣшиваютъ съ 1 частью испытуемой сыворотки и нагреваютъ эту смѣсь въ теченіе 30 мин. при 54° затѣмъ разливаютъ въ пробирки $\frac{6}{10}$, $\frac{3}{10}$, $\frac{3}{20}$ и $\frac{3}{40}$ смѣси, т. е. $\frac{2}{10}$, $\frac{1}{10}$, $\frac{1}{20}$ и $\frac{1}{40}$ испытуемой сыворотки; сюда же прибавляютъ 1 см. разведенной (1 : 20) физиологическимъ растворомъ NaCl сыворотки морской свинки и оптимальное количество ацетоноваго экстракта изъ красныхъ кровяныхъ шариковъ человека. Взболтавъ, оставляютъ на 3 час. при комнатной t° , а затѣмъ прибавляютъ по 1 см. 5% эмульсии бараньихъ эритроцитовъ и гемолитической сыворотки двойного титра (т. е. берется количество ея, вдвое превышающее наименьшую растворяющую дозу). Исслѣдованіе обставляется обычными контролями.

Реакція считается законченной черезъ 3—4 часа послѣ растворенія контрольных пробъ.

Dungern считаетъ, что задержка гемолиза при количествѣ сыворотки не болѣе $\frac{1}{10}$ въ высокой степени специфична для опухолей, т. к. нормальныя сыворотки по наблюденіямъ Dungern'a не реагируютъ даже въ количествѣ $\frac{2}{10}$, а сыворотки сифилитиковъ и туберкулезныхъ въ дозахъ меньше $\frac{2}{10}$ обыкновенно не отклоняютъ комплемента. Dungern изслѣдовалъ по этому способу 102 сыворотки больныхъ ракомъ и 91 изъ нихъ дала положительную реакцію; 92 случая безъ какихъ либо указаній на опухоль всѣ дали отрицательную реакцію, въ томъ числѣ и 15 случаевъ съ положительной Wassermann'овскою реакціей, а также и всѣ туберкулезные больные; изъ 16 саркомъ 11 реагировали положительно.

Конечно, эти заманчивыя цифры полкупаютъ въ пользу реакціи и даютъ поводъ думать, что теперь вопросъ о діагнозѣ злокачественныхъ новообразованій рѣшенъ въ положительномъ смыслѣ, что передъ нами правильный, высоко специфичный методъ. Однако вскорѣ за сообщеніемъ Dungern'a появились сообщенія другихъ авторовъ, которые не могли подтвердить полностью результатовъ, полученныхъ Dungern'омъ.

Такъ Изаболинскій и Дыхно²⁹, работая со спиртовыми и ацетоновыми антигенами изъ опухолей и сифилитической печени, высказались противъ специфичности реакціи отклоненія комплемента при злокачественныхъ новообразованіяхъ, т. к. они получали задержку гемолиза съ сыворотками не только больныхъ ракомъ, но и другими болѣзнями. Они изслѣдовали 60 сыворотокъ, изъ которыхъ 29 относились къ больнымъ, страдающимъ той или другою формою рака, а остальные 31 были отъ больныхъ или только по-

дозрительныхъ на ракъ или страдающихъ другимъ какимъ либо заболѣваніемъ.

D. Edzard, ³⁰⁾ основывая свои выводы на изслѣдованіи 42 сыворотокъ, сомнѣвается въ діагностической цѣнности реакціи отклоненія комплемента по v. Dungern'у, т. к. изъ 10 больныхъ ракомъ положительно реагировало только 7, а изъ 28 не раковыхъ больныхъ положительная реакція получилась у 10.

На основаніи своихъ собственныхъ изслѣдованій 150 сыворотокъ (52—больныхъ злокачественными новообразованиями, 55—больныхъ другими заболѣваніями, 23—сифилитиковъ и 20—вполнѣ здоровыхъ) я не могу согласиться съ предложенной Dungern'омъ техникой производства реакціи, не могу также считать реакцію вполнѣ безупречной отъ ошибокъ и неточностей.

Я позволю себѣ остановиться болѣе подробно на отдѣльныхъ ингредиентахъ реакціи. Несомнѣнно, что однимъ изъ наиболѣе важныхъ обстоятельствъ, съ которымъ приходится считаться при производствѣ реакціи отклоненія комплемента, является доброкачественность антигеновъ, и вполнѣ правъ Dungern, когда въ одномъ изъ своихъ сообщеній онъ рекомендуетъ обратить самое серьезное вниманіе на приготовленіе антигеновъ для реакціи. И я обратилъ должное вниманіе на эту сторону дѣла. Антигены приготовлялись мною, какъ изъ опухолей, полученныхъ при операціи, такъ и при вскрытіи умершихъ больныхъ. Работая съ водными, спиртовыми и ацетоновыми экстрактами изъ опухолей, я скоро долженъ былъ убѣдиться въ томъ, что наиболѣе стойкимъ и чувствительнымъ антигеномъ являются ацетоновые экстракты. Техника приготовления ихъ по Dungern'у такова: мелко изрѣзанную опухоль смѣшиваютъ съ ацетономъ въ отношеніи 1 : 20 и оставляютъ на 1—2 недѣли. Послѣ этого отдѣляютъ ацетонъ отъ опухоли и выпариваютъ его при 37°; получившійся же по испареніи ацетона осадокъ растворяютъ въ половинномъ (по отношеніи къ взятому ацетону) количествѣ 96° спирта. Въ такомъ видѣ сохраняютъ экстрактъ. Для употребленія же его въ реакцію необходимое количество экстракта разводятъ 0,85% растворомъ NaCl въ отношеніи 1 : 10, 1 : 20, 1 : 40—въ зависимости отъ силы экстракта и установленного титра его. Антигенъ изъ нормальной крови приготовлялся слѣдующимъ образомъ: кровь, полученная изъ вены дефибрировалась, затѣмъ при помощи центрифуги и физиологическаго раствора NaCl красныя кровяныя тѣльца отдѣлялись отъ плазмы и къ 1 части густой эмульсіи ихъ прибавлялось 19 частей чистаго ацетона. Смѣсь оставлялась на 3 сутокъ при комнатной температурѣ и время отъ времени встряхивалась. Послѣ этого ацетонъ отфильтровывался отъ красныхъ кровяныхъ шариковъ и выпаривался въ термостатѣ при 37°, а полученный осадокъ

растворялся въ 96° спиртѣ, при чемъ спирта бралось въ 10 разъ меньше, чѣмъ первоначально было взято ацетона. Передъ реакціей экстрактъ разбавлялся физиологическимъ растворомъ NaCl въ отношеніи 1:5 или 1:10 въ зависимости отъ титра его.

Антигены обычнымъ образомъ титровались и устанавливалась оптимальная доза каждаго изъ нихъ для реакціи. Техника приготовления антигеновъ, какъ видно, не сложна, но не всѣ опухоли давали одинаково хорошіе антигены. Приготавливая антигены изъ цѣлаго ряда опухолей, я могъ остановиться на слѣдующихъ 6, какъ вполне годныхъ для реакціи: 1) антигенъ карциномы I (изъ метастазовъ въ лимфатическ. железы при ракѣ легкыхъ), 2) антигенъ карциномы II (изъ метастазовъ въ надпочечники при ракѣ легкыхъ), 3) антигенъ саркомы, 4) антигенъ фибромы (f. molle), 5) антигенъ міомы, 6) антигенъ нормальной крови. Кромѣ того мною употреблялись также Інес-антигенъ (спиртовый и ацетоновый фирмы Блюментала) и эхинококковые антигены: жидкость эхинококкового пузыря и ацетоновый антигенъ многокамернаго эхинококка). Съ этими 10 антигенами мною испытывалась каждая сыворотка.

Специфичны ли антигены? Вотъ одинъ изъ первыхъ вопросовъ, возникшихъ у меня при производствѣ реакціи.

Поставленные въ этомъ направленіи опыты съ несомнѣнностью показали мнѣ, что антигены изъ опухолей необладаютъ специфичностью. Правда, нѣкоторыя сыворотки давали болѣе рѣзкія задержки гемолиза съ соответствующимъ антигеномъ (сыворотка больныхъ ракомъ съ антигеномъ карциномы, сыворотка больныхъ саркомой съ антигеномъ саркомы и т. д.), но въ подавляющемъ большинствѣ случаевъ такого специфическаго сродства между сывороткой и антигеномъ не наблюдалось. Если вообще наступала задержка гемолиза, то она большею частью была одинакова съ различными антигенами изъ опухолей; такъ, сыворотки больныхъ ракомъ болѣе или менѣе одинаково реагировали, какъ съ антигеномъ изъ раковой опухоли, такъ съ антигеномъ изъ саркомы, фибромы, міомы, и антигеномъ изъ красныхъ кровяныхъ шариковъ нормальной крови.

Такимъ образомъ на вопросъ, специфичны ли антигены, приходится дать отрицательный отвѣтъ. Если не специфичны антигены изъ опухолей, то дѣйствительно ли антигенъ изъ нормальной крови имѣетъ преимущество передъ ними, можетъ ли онъ вполне замѣнить ихъ? Рѣже ли онъ даетъ неспецифическія задержки гемолиза? Всѣ эти вопросы несомнѣнно имѣютъ не только теоретическій, но и чисто практическій интересъ, т. к. матеріалъ для приготовления антигена изъ нормальной крови, т. е. крови здороваго человѣка, возможно получить скорѣе, чѣмъ хорошую опухоль.

Послѣ цѣлаго ряда опытовъ, поставленныхъ для выясненія этихъ вопросовъ мнѣ пришлось убѣдиться, что на одинъ только антигенъ изъ нормальной крови полагаться ни въ коемъ случаѣ нельзя. Неоднократно приходилось констатировать задержки гемолиза при употребленіи антигена изъ нормальной крови съ сыворотками больныхъ безъ какихъ либо указаній на опухоль. Такъ задержки гемолиза были получены мною въ 2 случаяхъ нефрита, въ 1 случаѣ артрита, въ 2 случаяхъ туберкулеза легкихъ, тогда какъ съ антигенами изъ опухолей сыворотки этихъ больныхъ не реагировали. Задержка гемолиза была получена лишь въ 1 случаѣ многокамернаго эхинококка печени и въ случаѣ morbus Addisoni съ антигеномъ изъ карциномы и фибромы (f. molle). Всѣ прочія сыворотки, какъ людей здоровыхъ, такъ и больныхъ, но не злокачественными новообразованиями, не реагировали совершенно съ антигенами изъ опухолей, за исключеніемъ сыворотокъ сифилитиковъ, которые одинаково давали полную задержку гемолиза, какъ съ антигенами изъ опухолей, такъ и съ антигеномъ изъ нормальной крови. Равнымъ образомъ въ своихъ опытахъ я не могъ отмѣтить какой либо повышенной чувствительности антигена изъ нормальной крови передъ другими антигенами: въ общемъ всѣ они работали одинаково и не было такихъ случаевъ злокачественныхъ новообразованій, которые удавалось бы діагностировать лишь при помощи антигена изъ нормальной крови.

Ясно, что никакихъ особыхъ преимуществъ, въ смыслѣ точности результатовъ реакціи, антигенъ изъ нормальной крови передъ другими антигенами изъ опухолей не имѣетъ *). Этимъ антигеномъ можно, конечно, пользоваться за неимѣніемъ другихъ, но % ошибочныхъ результатовъ реакціи несомнѣнно возрастетъ.

Остановимся теперь на разсмотрѣніи нѣкоторыхъ вопросовъ, касающихся испытываемой сыворотки. Прежде всего нѣсколько словъ о дозѣ сыворотки, необходимой для реакціи. На основаніи своихъ опытовъ я могъ заключить, что для реакціи достаточно 0,05—0,1 испытываемой сыворотки.

Такая, сравнительно небольшая доза давала вполне ясные, опредѣленные результаты. Въ этомъ отношеніи мои опыты идутъ въ полномъ согласіи съ наблюденіемъ Dungern'a, указывавшаго на свойство сыворотокъ больныхъ ракомъ вызывать задержку гемолиза при очень маломъ количествѣ сыворотки.

Необходимо ли инактивировать сыворотку?

*) Во избѣжаніе упрековъ въ томъ, что антигенъ изъ нормальной крови, съ которымъ я работалъ, вообще былъ плохъ, могу сообщить, что я пользовался 4 антигенами, приготовленными въ разное время изъ крови вполне здоровыхъ субъектовъ. Въ общемъ антигены эти работали одинаково и долго сохраняли свой титръ.

Конечно, удаленіе комплемента изъ испытуемой сыворотки было бы желательно, чтобы оперировать въ реакціи только съ определенной дозой комплемента, вводимой искусственно и необходимой лишь для наступленія гемолиза въ системѣ: $HS + HE + K$.

Но разрушая комплементъ въ сывороткѣ путемъ инактивирования ея, мы не можемъ поручиться, что при этомъ не страдаютъ, не разрушаются отчасти вещества, необходимыя для возникновенія реакціи. Чтобы выяснитъ вліяніе инактивирования на результатъ реакціи, я изслѣдовалъ обычно каждую сыворотку въ двухъ ея состояніяхъ: активномъ и инактивированномъ—при одинаковыхъ прочихъ условіяхъ. Въ общемъ я вынесъ впечатлѣніе, что инактивированіе сыворотки при 54° — 56° въ теченіе 30 минутъ въ большинствѣ случаевъ отражается на ясности результатовъ реакціи. Въ то время, какъ съ сывороткой неинактивированной получалась полная задержка гемолиза ($++++$), та же самая сыворотка, но инактивированная, давала лишь неполную задержку гемолиза ($+++$) или вовсе слабую ($+$). Такъ реагировало большинство сыворотокъ, и лишь на нѣкоторыхъ процессъ инактивирования, повидимому, не отражался, т. к. онѣ давали одинаковую задержку гемолиза, какъ въ активномъ состояніи, такъ и инактивированныя.

Такимъ образомъ, надо полагать, что инактивированіе сыворотки, повидимому, понижаетъ чувствительность реакціи.

Мнѣ приходилось уже упоминать, что сыворотки сифилитиковъ—всѣ безъ исключенія—давали положительную реакцію *Dun-gern's* со всѣми имѣвшимися у меня антигенами, кромѣ эхинококковыхъ. Это обстоятельство, конечно, значительно обезцѣниваетъ реакцію. Для устраненія этого недостатка *Dun-gern* совѣтовалъ прибавлять къ испытуемой сывороткѣ растворъ $NaOH$. Воспользовавшись этимъ указаніемъ, я не могъ однако подтвердить наблюденія *Dun-gern's*: всѣ сыворотки сифилитиковъ реагировали одинаково положительно (полная задержка гемолиза), какъ съ прибавленіемъ $NaOH$, такъ и безъ него. Точно также и тѣ сыворотки, которыя давали неспецифическія задержки гемолиза (сыворотки не раковыхъ больныхъ), не мѣняли своихъ свойствъ отъ прибавленія $NaOH$.

Такимъ образомъ, введеніе въ реакцію $NaOH$ вовсе не избавляетъ сыворотку отъ неспецифическихъ задержекъ гемолиза, какъ это полагаетъ *Dun-gern*, и является лишь излишнимъ усложненіемъ реакціи.

Кромѣ того нельзя исключить возможности, что $NaOH$, вводимый въ реакцію, самъ по себѣ производитъ въ гемолитической системѣ независимо отъ увеличенія щелочности среды цѣлый рядъ измѣненій, безразличныхъ, конечно, для хода реакціи. Такъ большинство авторовъ (*Liebermann*, *Hecker*, *Sachs* и *Altmann*, *Lif-*

mann и Cohn и Guggenheimer), ³¹⁾ работавшихъ съ растворами NaOH и HCl по вопросу о вліяніи реакціи среды на специфическій гемолизъ, отмѣчаютъ задерживающее вліяніе на гемолизъ даже небольшихъ количествъ NaOH, прибавленнаго къ гемолитической системѣ. Далѣе въ литературѣ есть указанія на измѣненіе гемолитическаго фиксатора (Rondoni, Liebermann и Fenyvessy, Абрамовъ, Moruzzi) и комплемента подѣ вліяніемъ щелочей и кислотъ (Ehrlich и Morgenroth, Ehrlich и Sachs, Nogouchi, Luzzato, Абрамовъ и Gengou) ³²⁾. Не входя въ разсмотрѣніе относящихся сюда работъ названныхъ авторовъ, отмѣчу лишь, что указанныя выше обстоятельства заставляютъ меня смотрѣть отрицательно на введеніе раствора NaOH въ реакцію.

Перейдемъ теперь къ разсмотрѣнію слѣдующаго ингредиента реакціи—комплемента. Изъ предложенной Dungern'омъ техники производства реакціи мы знаемъ, что онъ пользовался всегда определенной дозой комплемента (0,05 сыворотки морской свинки) для каждаго опыта. Между тѣмъ мы знаемъ, что комплементъ вещество непостоянное и сила его въ сывороткѣ морской свинки можетъ колебаться, хотя и въ небольшихъ границахъ (отъ 0,03 до 0,12), но все же достаточныхъ для того, чтобы принять за правило точно титровать комплементъ для каждаго опыта. Въ противномъ случаѣ мы рискуемъ получить задержку гемолиза отъ недостатка комплемента.

Въ своихъ изслѣдованіяхъ я обычно пользовался въ качествѣ комплемента свѣжей сывороткой морской свинки, взятой въ день опыта, и каждый разъ точно титровалъ комплементъ, прежде чѣмъ употребить его для реакціи. Надо сознаться, что въ большинствѣ случаевъ вполне достаточной для реакціи дозой было 0,05; въ нѣкоторыхъ случаяхъ приходилось употреблять 0,07, 0,1 комплемента. Все это указываетъ на то, что нельзя пренебрегать титрованіемъ комплемента и пользоваться разъ на всегда установленной дозой его, какъ это предлагаетъ Dungern, а необходимо каждый разъ устанавливать дозу, вполне достаточную для даннаго опыта.

Что касается другихъ ингредиентов реакціи—гемолитической сыворотки и эритроцитовъ барана, то я употреблялъ для реакціи 5% (расчетъ на плотный осадокъ) эмульсію отмытыхъ бараньихъ эритроцитовъ въ 0,85% растворѣ NaCl—1 к. с. для каждаго опыта—и равное же количество гемолитической сыворотки кролика двойного титра.

На основаніи поставленныхъ мною опытовъ я пришелъ къ заключенію, что наиболѣе простымъ способомъ производства реакціи является слѣдующій:

Испытуемая сыворотка, полученная накануне опыта, неинактивированная, разводится въ отношеніи 1:10 растворомъ 0,85% NaCl и наливается по 1 к. с. (т. е. 0,1 сыворотки) въ двѣ пробирки и 0,5 к. с. (т. е. 0,05 сыворотки) въ третью. Въ двѣ пробирки, гдѣ 0,1 и 0,05 сыворотки, прибавляютъ оптимальное количество антигена, а третья остается для контроля, чтобы судить, не произойдетъ ли отклоненіе комплемента съ одной испытуемой сывороткой безъ антигена. Далѣе во всѣ пробирки прибавляютъ необходимое количество протитрованного передъ этимъ комплемента (въ большинствѣ случаевъ 0,05 свѣжей сыворотки морской свинки) и уравниваютъ содержимое пробирокъ до 3 к. с. 0,85% растворомъ NaCl. Для контроля тоже самое продѣлываютъ съ сыворотками—нормальной и больного злокачественнымъ новообразованиемъ, у котораго ранѣе получалась положительная реакція отклоненія комплемента. Послѣ этого всѣ пробирки оставляютъ на 2 часа при комнатной температурѣ, а затѣмъ прибавляютъ въ каждую по 1 к. с. 5% эмульсіи бараньихъ эритроцитовъ и гемолитической сыворотки двойного титра. Встряхиваютъ пробирки и оставляютъ при комнатной температурѣ на 3—4 часа до наступленія полного гемолиза въ контрольныхъ пробиркахъ, когда возможно уже отмѣтить результатъ реакціи.

Для большой наглядности привожу схему производства реакціи.

Сыворотки.	к.с. пробирокъ.	Доза сыворотки въ разведеніи 1:10—0,85% NaCl.	Антигенъ *) оптимальное колич.	Комплементъ 1:20 0,85% NaCl.	0,85% NaCl.		HS двойного титра.	HE 5% эм.	Результатъ реакціи.
Испытуемая сыворотка.	1	1,0 к.с.	+	1,0 к.с.	до 3,0 к.с.	Два часа при комнатной т.	1,0 к.с.	1,0 к.с.	3—4 часа при комнатной т.
	2	0,5 к.с.	+	1,0 к.с.	—		—	—	
	3	1,0 к.с.	—	1,0 к.с.	—		—	—	

Титръ антигеновъ 1) Antig. carcinom. I въ разведеніи 1:10—0,85% NaCl—0,5 к. с. съ которыми я работалъ: 2) Antig. carcinom. II въ разведен. 1:10—0,85% NaCl—0,5 к. с. 3) Antig. sarcom — — — — 0,7 к. с.

Сыворотки.	№ пробы.	Доза сыворотки въ разведеніи 1:10 — 0,85% NaCl.	Антигенъ оптимальн. колич.	Комплементъ 1:20 0,85% NaCl.	0,85% NaCl.	ИЗ двойного титра.	НЕ 5% эм.	Результатъ реакціи.
Normal serum.	4	1,0 к. с.	+	1,0 к. с.	—	Два часа при комнатной т.	—	3—4 часа при комнатной т.
	5	0,5 к. с.	+	1,0 к. с.	—		—	
	6	1,0 к. с.	—	1,0 к. с.	—		—	
Carcin. serum.	7	1,0 к. с.	+	1,0 к. с.	—		—	
	8	0,5 к. с.	+	1,0 к. с.	—		—	
	9	1,0 к. с.	—	1,0 к. с.	—		—	
	10	—	+	1,0 к. с.	—		—	

Неоднократно приходилось наблюдать, что сыворотки больныхъ злокачественными новообразованіями вмѣсто ожидаемой полной задержки гемолиза давали лишь частичную, т. е. часть эритроцитовъ растворялась, часть оставалась не гемолизированной. Какъ въ такихъ случаяхъ трактовать результатъ реакціи? Считать ли реакцію отрицательной, или нѣтъ? Въ первое время по обнародованіи реакціи Wassermann'a на lues, Wassermann'омъ было установлено, что только полное отклоненіе комплемента (безъ слѣда гемолиза) можетъ быть истолковано, какъ несомнѣнно положительная реакція; частичныя же реакціи признавались за отрицательныя. Но въ дальнѣйшемъ, когда было оценено большое практическое значеніе частичныхъ реакцій—онѣ получили права гражданства. Точно также неправильнымъ, мнѣ кажется, считать за отрицательныя частичныя реакціи отклоненія комплемента при серо-

4) Antig fibrom. molle въ разведен. 1:10—0,85% NaCl 0,7 к. с.

5) Antig. miom. въ разведен. 1:20—0,85% NaCl 1,0 к. с.

6) Antig. нормальн. крови въ разведен. 1:10—0,85% NaCl 0,2 к. с.

7) Lues-antig. spirit. T=0,01.

8) Lues-antig. acetone T=0,02.

9) Echinococc. ant.—жидкость эхинококк. пузыря—1 к. с.

10) Echinococc. ant. (e. multilocular.) acetone. въ разведен. 1:10—0,85% NaCl 0,5 к. с.

діагностикѣ злокачественныхъ новообразований. Необходимо лишь, чтобы при повтореніи опыта съ той же порціей сыворотки получилась равной силы задержка гемолиза. Тогда и частичную реакцію, мнѣ кажется, мы вправѣ считать за положительную. Въ своихъ изслѣдованіяхъ мнѣ не разъ приходилось считаться съ этимъ обстоятельствомъ и для регистрированія той или иной степени задержки гемолиза я придерживался слѣдующихъ обозначеній:

- ++++ полная задержка гемолиза.
- +++ неполная зад. гемол., когда приблизительно 75% эритроцитовъ оставалось не растворенными.
- ++ ясная зад. гем.—приблизительно $\frac{1}{2}$ эритроцитовъ растворена, $\frac{1}{2}$ нѣтъ.
- + слабая зад. гем.—остается около 25% эритроцитовъ не растворенныхъ.

Болѣ слабыя задержки гемолиза я обычно трактовалъ уже за отрицательныя реакціи. При нѣкоторомъ навыкѣ такая оцѣнка результатовъ реакціи не представляетъ большихъ затрудненій и не даетъ грубыхъ ошибокъ, тогда какъ пользованіе болѣе точными приборами, какъ напр. комплементометръ Финкельштейна, слишкомъ кропотливо и затруднительно при большомъ количествѣ изслѣдованій.

Перехожу теперь къ оцѣнкѣ полученныхъ результатовъ. Мною изслѣдовано 150 сыворотокъ, изъ нихъ 52 принадлежало больнымъ злокачественными новообразованиями, 55—больнымъ другими болѣзнями, 23—больнымъ различными формами сифилиса, 20—лицамъ вполне здоровымъ.

Для того, чтобы легче было разобраться въ изслѣдованномъ мною матеріалѣ я привожу слѣдующую таблицу, изъ которой виденъ характеръ заболѣванія и результатъ реакціи, какъ *Dungern's*, такъ и *Wassermann's* на сифилисъ и эхинококкъ, продѣланныхъ мною съ каждой сывороткой.

Клиническій діагнозъ.	Число случаевъ.	Положительный результатъ.		
		Реакція <i>Dungern</i> .	Рек. <i>Wassermann</i> .	
			на <i>Lues</i>	на <i>Echinoc.</i>
Canc. oesophagi	6	4	—	—
Canc. ventriculi	16	12	—	—
Canc. intestin	4	4	—	—

Клиническій діагнозъ.	Число случаевъ.	Положительный результатъ.		
		Реакція Dungern.	Реак. Wasserman.	
			на Lues	на Echinoc.
Neoplasma abdomin	3	2	—	—
Canc. ani	1	1	—	—
Canc. pulmonum	2	2	—	—
Sarcoma pulmon	1	1	—	—
Canc. mammae	5	4	—	—
Canc. uteri	4	3	—	—
Sarcoma uteri	1	1	—	—
Myoma uteri	2	2	—	—
Cystoma ovarii	2	1	—	—
Cystoma pancreatis	1	—	—	—
Sarcoma cerebri	1	1	—	—
Sarcoma femoris	2	1	—	—
Fibroma molle m-li recti abdom.	1	1	—	—
Echinococcus mo- { pulmon . . .	2	—	—	2
nolocular { hepatis . . .	2	—	—	2
Echin. multiloc. hepatis	4	1	—	4
Leukaemia . . . { lymphat . .	1	—	—	—
{ myeloid . . .	2	—	—	—
Splenomegalia	2	—	—	—
Diabetes { mellit. . . .	1	—	—	—
{ insipid . . .	1	—	—	—
Morbus Addisoni	1	1	—	—
T. b. c. pulmon	8	2	—	—
Abscess. pulmon	1	—	—	—

Клинический диагнозъ.		Число случаевъ	Положительный результатъ.		
			Реакція Dungern.	Реак. Wasserman.	
				на Lues	на Echinoc.
Arthritis.	{ deformans	2	1	—	—
	{ rheumatica	3	—	—	—
	{ gonorrhoeica	1	—	—	—
Nephritis		6	2	—	—
Nephrolithiasis		2	—	—	—
Vitium cordis		6	—	—	—
Gastroptosis		2	—	—	—
Gastritis chr.		4	—	—	—
Appendicitis		2	—	—	—
Typhus abdom.		1	—	—	—
Malaria		1	—	—	—
Lues (различн. формы)		23	23	23	—
Здоровые люди		20	—	—	—

Изъ приведенной таблицы видно, что изъ 52 больныхъ злокачественными новообразованиями реакція отклоненія комплемента была положительной у 40, т. е. въ 76,9%, тогда какъ у больныхъ безъ всякихъ указаній на опухоль (55 случ.) она получилась въ 12,7%. Сыворотки сифилитиковъ всѣ безъ исключенія давали положительную реакцію Dungern'a. Сыворотки здоровыхъ реагировали отрицательно. Реакція Wassermann'a на lues и по той же методикѣ продоланная съ эхинококковыми антигенами на эхинококкъ точно соответствовала характеру заболѣванія.

Такимъ образомъ мы видимъ, что реакція Dungern'a по сравненію съ реакціей Wassermann'a вовсе не является строго специфичной, т. е. получается, какъ у лицъ, страдающихъ злокачественными новообразованиями, такъ и при другихъ болѣзняхъ. Но среди другихъ серодиагностическихъ методовъ распознаванія злокачественныхъ новообразованій она по справедливости все же могла бы занять видное мѣсто, тѣмъ болѣе, что большинство неспецифиче-

скихъ задержекъ гемолиза относилось къ больнымъ, у которыхъ не представляло большого труда выяснить истинный характеръ ихъ заболѣванія, не имѣющій ничего общаго со злокачественными новообразованіями.

Но взоры обращены теперь въ сторону другой реакціи, болѣе простой въ техническомъ отношеніи и болѣе специфичной. Я подразумѣваю здѣсь реакцію Abderhalden'a, разрабатываемую въ послѣднее время. Въ основѣ реакціи лежитъ теорія Abderhalden'a³³⁾ о существованіи въ крови особыхъ „защитительныхъ ферментовъ“, появляющихся въ отвѣтъ на поступленіе въ кровь инородныхъ, чуждыхъ для нея веществъ. Роль „защитительныхъ ферментовъ“—расщеплять инородныя вещества, разлагать ихъ на простѣйшіе элементы и дѣлать доступными для усвоенія клѣтками.

Появленіе въ крови защитительныхъ ферментовъ и ихъ расщепляющее дѣйствіе было доказано Abderhalden'омъ экспериментальнымъ путемъ. Сыворотка собаки, не разлагающая въ нормѣ тростниковаго сахара, легко приобрѣтала способность расщеплять его на виноградный и плодовой послѣ введенія ей подъ кожу раствора тростниковаго сахара. Также блестяще подтвердились опыты съ подкожнымъ введеніемъ бѣлковыхъ веществъ; оказалось, что въ крови животныхъ возникаютъ ферменты, которыхъ раньше не было, способные расщеплять вводимыя тѣла. Появленіе защитительныхъ ферментовъ наблюдалось далѣе при различныхъ патологическихъ процессахъ (при Базедовой болѣзни—Fauser и Evler, при милярномъ туберкулезѣ рогатаго скота—Abderhalden), въ особенности же при беременности, когда въ организмъ матери циркулируютъ не только различные продукты, которые образуются при вростаніи ворсинокъ хоріона въ ткань матки, но въ кровяной токъ могутъ попадать также отдѣльныя клѣтки, отрывающіяся отъ ворсинокъ хоріона (Veit и Weichardt, Schmorl). Въ отвѣтъ на это въ крови матери, по мнѣнію Abderhalden'a, появляются защитительные ферменты. И, дѣйствительно, оказалось, что сыворотка крови беременныхъ содержитъ ферменты, расщепляющіе плацентарный бѣлокъ.

Условія, аналогичныя тѣмъ, которыя мы наблюдаемъ у беременныхъ при вростаніи зародышевой плаценты въ ткань матки, могутъ создаться и при вростаніи опухоли въ окружающую ткань. Мыслимо допустить, что въ крови лицъ, страдающихъ злокачественными новообразованіями, появляются защитительные ферменты, расщепляющіе ткань опухоли. Исслѣдованія показали, что сыворотка больныхъ ракомъ, дѣйствительно, обладаетъ свойствомъ расщеплять бѣлокъ раковой ткани, сыворотка больныхъ саркомой—расщеплять бѣлокъ саркоматозной ткани. Техника исслѣдованія сыворотки больныхъ злокачественными новообразованіями на присутствіе рас-

щепляющихъ ферментовъ вичѣмъ не отличается отъ таковой же, предложенной Abderhalden'омъ³⁴⁾ для распознаванія беременности. Разница лишь въ употребленіи соответствующихъ антигеновъ: вмѣсто плаценты, употребляемой при беременности, для діагноза рака необходима раковая опухоль, для діагноза саркомы—саркоматозная, ибо раковая сыворотка, какъ показали изслѣдованія Гамбаровъ³⁵⁾ и др., не обладаетъ свойствомъ расщеплять бѣлки саркоматозной ткани и наоборотъ—сыворотка больныхъ саркомой не расщепляетъ бѣлковъ раковой опухоли.

Abderhalden предложилъ два метода серологическаго распознаванія: оптический и посредствомъ діализа. Оптический методъ, основанный на измѣненіи вращенія поляризаціонной плоскости подъ вліяніемъ расщепленія бѣлковъ, требуетъ дорого стоящаго поляризаціоннаго аппарата, что значительно ограничиваетъ примѣненіе этого метода. Путь діализа болѣе простъ и по результатамъ нисколько не уступаетъ оптическому методу. Для производства реакціи необходимо имѣть: спеціальныя гильзы для діализа (новый образецъ гильзы № 579 А. вырабатывается фирмой Carl Schleicher, Schüll), „Ninhydrin“—1% водный растворъ котораго употребляется въ качествѣ реактива, коагулированную опухоль и небольшие стеклянные стаканчики или колбы Эрленмейера небольшого размѣра. Испытуемая сыворотка, тщательно центрифугированная, наливается въ двѣ гильзы по 1,5 к. с. въ каждую; въ одну изъ гильзъ прибавляютъ 0,5—1,0 гр. (нѣсколько кусочковъ) опухоли, а другая безъ антигена служитъ контролемъ. Каждая гильза опускается далѣе въ стеклянные стаканчики, въ которые предварительно налито по 20 к. с. дистиллированной воды. Какъ содержимое гильзъ, такъ и вода въ стаканахъ покрывается тонкимъ слоемъ толуола, и все переносится въ термостатъ (37°) на 16—24 часа. Спустя это время можно продѣлать уже пробу съ Ninhydrin'омъ. Для этого изъ стаканчика берутъ 10 к. с. діализата и переносятъ въ пробирку, сюда же прибавляютъ 0,2 к. с. 1% воднаго раствора Ninhydrin'a и кипятятъ ровно 1 минуту, считая время съ того момента, когда начнутъ отходить первые пары. Послѣ этого пробиркѣ даютъ остыть и черезъ 1½ часа отмѣчаютъ результатъ реакціи. Реакція считается положительной, если содержимое пробирки принимаетъ фіолетовую до темно-голубой окраску; если же растворъ остается безцвѣтнымъ или слабо-желтымъ, то реакція считается отрицательной. Контрольная проба (сыворотка безъ опухоли) діализата не должна давать окрашиванія. Желательно, конечно, чтобы одновременно испытывались также сыворотка нормальная и больного злокачественнымъ новообразованіемъ. При производствѣ опытовъ необходимо точно придерживаться указаній, данныхъ Abderhalden'омъ. Уходъ за гильзами долженъ быть

самый тщательный—ихъ необходимо, какъ передъ опытомъ, такъ и послѣ него мыть и сохранять въ стерилизованной водѣ *). Опухоль, употребляемая въ качествѣ антигена, должна быть совершенно обезкровлена промывкой въ проточной водѣ и достаточно выварена, такъ чтобы вода, въ которой находится опухоль, не давала абсолютно никакой реакціи съ Ninhydrin'омъ; для этого кипятятъ въ теченіе 1 минуты 5 к. с. фильтрата съ 1 к. с. 1% воднаго раствора Ninhydrin'a и въ случаѣ появленія хоть слабой окраски опухоль подвергаютъ снова основательной промывкѣ и кипяченію до полного исчезновенія реакціи съ Ninhydrin'омъ. Сохраняютъ опухоль, разрѣзанную на куски, въ стерилизованной водѣ съ прибавленіемъ хлороформа и толуола въ плотно закрытомъ сосудѣ.

Тогда какъ при беременности реакція по методу Abderhalden'a обнимаетъ уже значительный матеріалъ, при злокачественныхъ новообразованіяхъ реакція изслѣдована еще мало.

Прив.-доц. Г. Гамбаровъ,³⁵⁾ примѣняя реакцію Abderhalden'a, какъ при беременности, такъ и при злокачественныхъ новообразованіяхъ (22 беременности, 48 случ. злокачеств. новообразованій, 2 сифилитическихъ гранулемы, 10 нормальн. сыворотокъ) получилъ блестящіе результаты. Онъ отмѣчаетъ, что сыворотка больныхъ ракомъ (43 случ.) на антигенъ изъ раковой опухоли во всѣхъ случаяхъ реагировала положительно; сыворотки же саркоматозныхъ больныхъ (5 случ.) съ антигеномъ изъ карциноматозной опухоли во всѣхъ случаяхъ дали отрицательный результатъ, а съ субстратомъ изъ саркомы во всѣхъ случаяхъ получилась положительная реакція. Изъ 2-хъ изслѣдованныхъ сифилитическихъ гранулъ въ одномъ случаѣ съ раковымъ антигеномъ получилась положительная реакція, а въ другомъ—отрицательная. Сыворотки здоровыхъ и небеременныхъ женщинъ оказались неспособными расщеплять ни плаценты, ни раковой ткани.

Frank и Heimann³⁶⁾ изслѣдовали 54 случая больныхъ ракомъ, и у 53 получилась положительная реакція Abderhalden'a, при чемъ оказалось, что сыворотка больныхъ ракомъ обладала свойствомъ расщеплять не только раковую ткань, но и плаценту; такое же свойство (расщеплять плаценту и раковую опухоль) было обнаружено ими въ сывороткахъ беременных.

Въ изслѣдованіяхъ Engelhorn'a³⁷⁾ мы находимъ, что изъ 8 случаевъ рака 4 дали положительную реакцію Abderhalden'a, изъ 7 случаевъ кисты въ 5 получилась положительная реакція, 4 случая миомы и 1 случай chorioepitheliom'ы—все реагировали поло-

*) Гильзы необходимо провѣрять на непроницаемость ихъ для растворовъ бѣлка (5% растворъ яичнаго бѣлка) и проницаемость для растворовъ пептона 0,1% растворъ пептона Witte или Seidepepton).

жительно. Engelhorn высказывается однако противъ специфичности реакціи Abderhalden'a. Въ качествѣ антигена онъ пользовался плацентой.

Franz и Jarisch ³⁸⁾ въ 2-хъ случаяхъ злокачественныхъ новообразований (cancer colli uteri и chorioepithelioma) получили положительную реакцію Abderhalden'a, употребляя въ качествѣ антигена плаценту.

Erstein ³⁹⁾ при изслѣдованіи 37 сыворотокъ больныхъ ракомъ у 36 получилъ положительную реакцію. Изъ 47 случаевъ не раковыхъ больныхъ только случай тяжелой бугорчатки реагировалъ положительно, всѣ же остальные реагировали отрицательно, при чемъ ни одна сыворотка раковой больной не дала положительной реакціи съ плацентой, точно также ни одна сыворотка беременной не расщепляла раковой ткани.

Парсамовъ ⁴⁰⁾ изслѣдовалъ 6 сыворотокъ раковыхъ больныхъ и получилъ съ раковой опухолью въ 3 случаяхъ положительную реакцію Abderhalden'a и въ 3-хъ—отрицательную, а съ плацентой 4 сыворотки тѣхъ же больныхъ реагировали положительно, а 2 отрицательно.

Въ изслѣдованіяхъ Лурье ⁴¹⁾, посвященныхъ серодиагностикѣ беременности, мы находимъ 1 случай фиброміомы и 1 случай рака канала матки, которые дали положительную реакцію Abderhalden'a съ плацентой.

Горизонтовъ, ⁴²⁾ употребляя въ качествѣ антигена плаценту, на 5 случаевъ рака матки получилъ только 1 положительную реакцію Abderhalden'a.

Трубина-Шумкова ⁴³⁾ изъ 35 случаевъ рака различныхъ органовъ въ 26 получила положительную реакцію съ раковой опухолью.

Вольтеръ, ⁴⁴⁾ основываясь на изслѣдованіи 32 сыворотокъ (17 отъ больныхъ ракомъ, 9 отъ больныхъ иными заболѣваніями и 6 отъ здоровыхъ людей), видитъ въ реакціи Abderhalden'a весьма цѣнный способъ распознаванія злокачественныхъ новообразований, т. к. у больныхъ ракомъ онъ получилъ положительную реакцію въ 100%, у лицъ же, страдающихъ иными болѣзнями, или здоровыхъ реакція получалась отрицательная въ 93,1%. Въ качествѣ антигена авторъ употреблялъ раковую опухоль, а часть сыворотокъ была изслѣдована имъ одновременно и съ плацентой, при чемъ изъ сыворотокъ раковыхъ больныхъ 5 реагировало положительно, какъ съ плацентой, такъ и съ раковой опухолью, давая однако болѣе рѣзкую реакцію съ послѣдней.

Мои личныя наблюденія надъ реакціей Abderhalden'a обнимаютъ пока всего 80 сыворотокъ. Изъ нихъ—28 относятся къ больнымъ, страдающимъ различными формами злокачественныхъ

новообразований, 45 сыворотокъ принадлежало больнымъ другими болѣзнями, 4 сыворотки—беременнымъ и 3—лицамъ вполне здоровымъ. Что касается методики изслѣдованія, то придерживаясь точно указаній, данныхъ Abderhalden'омъ, я пользовался методомъ діализа и работалъ только съ новымъ образцомъ гильзы № 579 А. Въ качествѣ „антигена“ я употреблялъ раковыя опухоли и нормальные органы (почка, селезенка, печень и сердце); въ качествѣ реактива—Ninhydrin.

Результаты моихъ изслѣдованій изображены на прилагаемой таблицѣ.

№ наблюдения.	Фамилиі болы.	Диагнозъ.	Сыворотка безъ антигена.	А н т и г е н ы.				
				Раковая опухоль.	Почка.	Печень.	Селезенка.	Сердце.
1	А.	Epithel. faciei	—	++				
2	П	Carc. labii inf	—	+	—		—	
3	Г.	Carc. labii inf	—	++	—		—	
4	Г.	Carc. labii inf	—	+++			—	—
5	З.	Carc. labii inf	—	+		—		—
6	С	Carc. oesophagi	—	+++				
7	З.	Carc. oesophagi	—	++				
8	З.	Carc. oesophagi	—	—				
9	А.	Carc. oesophagi	—	+				
10	П.	Carc. oesophagi	—	+				
11	К.	Carc. oesophagi	—	+++	—	—		
12	Р.	Carc. oesophagi	—	+			—	—
13	З.	Carc. ventric.	—	+++				
14	Б.	Carc. ventric	—	+++				
	Она же	Асцитич. жидк.	—	+++	—	—	—	—
15	С.	Carc. ventric.	—	+++				
16	К.	Carc. ventric.	—	+				
17	Ф.	Carc. ventric.	—	++				

№ наблюдения.	Фамилия бол.н.	Диагнозъ.	Сыворотка безъ антигена.	А н т и г е н ы,				
				Раковая опухоль.	Почка.	Печень.	Селезенка.	Сердце.
18	З.	Carc. ventric.	—	++				
19	Б	Carc. ventric.	—	+++	—	—	—	
20	Л.	Carc. ventric.	—	++		—	—	
21	М	Carc. ventric.	—	++	—			—
22	П.	Carc. ventric.	—	++	—		—	
23	С	Carc. pancreatis?	—	++				
24	Ф	Carc. pulmon	—	+				
25	М.	Carc. mammae	—	+++				
26	Г.	Sarcom. m. dors.	—	—				
27	К.	Sarcom orbitae	—	—				
28	А.	Lymphosarcoma	—	—				
29	К.	Granuloma malign.	+	+				
30	А.	Leukaem. myel.	++	++				
31	Р.	Leukaem. myel.	++	+++				
32	С.	Leukaem. lymph.	—	—				
33	П.	Splenomegalia	—	—				
34	Ф.	Cirrhos. hepat. atroph.	+	++				
35	В.	Ascites Vitium cordis	—	++				
36	Г.	Cirrhos. hep. hypertroph.	—	+				
37	М.	Cirrhos. hep. hypertroph.	—	—				
38	С.	Echinoc. hep. monol.	—	—				
39	Х.	Echinoc. lienis monol.	—	—				
40	С.	Diabet. mellit.	—	—				
41	Г.	Diabet. mellit.	—	—				
42	А.	Gastritis chron.	—	—				

№ наблюдения.	Фамили болн.	Диагнозъ.	Сыворотка безъ антигена.	А н т и г е н ы.				
				Разовая опухоль.	Почка.	Печень.	Селезенка.	Сердце.
43	Т.	Gastritis	—	—				
44	К.	Gastroptosis	—	—				
45	Н.	Ulcus ventriculi	—	—				
46	К.	Ulcus ventriculi	—	—				
47	Н.	Nephritis	—	—				
48	П.	Nephritis	—	—				
49	З.	Ren mobile	—	—				
50	З.	Aneurysma aortae	—	—				
51	А.	Aneurysma aortae	—	—				
52	И.	Aneurysma aortae	—	—				
53	III.	Aneurysma aortae	—	—				
54	Д.	Vitium cordis	—	—				
55	М.	Vitium cordis	—	—				
56	В.	Tubercul. pulm.	—	—				
57	Ж.	Tubercul. pulm.	—	—				
58	А.	Tubercul. pulm.	—	—				
59	Т.	Tubercul. pulm.	—	—				
60	А.	Asthma bronch.	—	—				
61		Pleurit. exsud.	—	—				
62	М.	Malaria.	—	—				
63	III.	Achondroplasia	—	—				
64	А.	Paral. bulbar. progress. .	—	—				
65	Л.	Tabes dorsal.	—	—				
66	С.	Tabes dorsal	—	—				
67	З.	Tabes dorsal.	—	—				

№ наблюденья.	Фамилія болѣн.	Діагнозъ.	Сыворотка безъ антигена.	А н т и г е н ы.				
				Раковая опухоль.	Почка.	Печень.	Селезенка.	Сердце.
68	С.	Tabes dorsal.	—	—				
69	Ч.	Meningit. lue.	—	—				
70	К.	Morbus Menieri	—	—				
71	М.	Hysteria	—	—				
72	Т	Lues	—	—				
73	Е.	Lues	—	—				
74	Е.	Graviditas 4 м.	—	—				
75	К.	Graviditas 3 м.	—	—				
76	И.	Graviditas 5 м.	—	—				
77	В.	Graviditas 4 м.	—	+				
78	А.	Здоровъ	—	—				
79	Р.	Здоровъ	—	—				
80	М.	Здоровъ	—	—				

Какъ видно изъ таблицы, изъ 25 случаевъ рака различныхъ органовъ 23 реагировали положительно съ раковой опухолью, давая лишь различной интенсивности окраску съ Ninhydrin'омъ (отъ + до +++). Одинъ случай стеноза пищевода (№ 8) далъ отрицательную реакцію и случай Epithelioma faciei (№ 1) сомнительную. Съ нормальными органами сыворотки раковыхъ больныхъ реагировали отрицательно.

Весьма интересно отмѣтить, что въ 3-хъ случаяхъ саркомы, изслѣдованныхъ мною, расщепленія раковой опухоли не наблюдалось. Къ сожалѣнію, за отсутствіемъ хорошей саркоматозной опухоли я не могъ прослѣдить вліянія сыворотокъ этихъ больныхъ на бѣлокъ саркоматозной ткани, но весьма вѣроятно, что отрицательный результатъ реакціи въ этихъ случаяхъ объясняется различіемъ въ біологическомъ отношеніи между ракомъ и саркомой.

Изъ 4 случаевъ беременности, изслѣдованныхъ мною въ 1 случаѣ получилась положительная реакція съ раковой опухолью, въ

остальных—отрицательная. Что касается других заболѣваній и лицъ вполне здоровыхъ, то изъ 48 изслѣдованныхъ мною сыворотокъ положительная реакція съ раковой опухолью наблюдалась лишь въ 2-хъ случаяхъ (№ 35 и 36). Конечно, этого мало, чтобы дѣлать выводы, но подобные факты отмѣчаютъ и другіе изслѣдователи. Очевидно, это не простая случайность, не ошибка наблюденья, а вѣроятнѣе всего ошибка метода. Это первый упрекъ, который можно сдѣлать реакціи. Второй упрекъ въ томъ, что часть сыворотокъ сама по себѣ (безъ добавленія къ нимъ „антигена“) давала положительную реакцію съ Ninhydrin'омъ, т. ч. учесть результатъ реакціи въ этихъ случаяхъ не представлялось возможнымъ. Въ моихъ наблюденьяхъ было 4 такихъ случая (№ 29, 30, 31 и 34). Можетъ быть, въ дальнѣйшемъ съ усовершенствованіемъ методики изслѣдованія эти недостатки будутъ устранены.

Подводя итогъ произведеннымъ наблюденьямъ, можно отмѣтить, что наличность у больныхъ ракомъ положительной реакціи Abderhalden'a съ раковой опухолью и отрицательной съ нормальными органами, очевидно, связана со свойствомъ сыворотокъ этихъ больныхъ расщеплять бѣлокъ раковой ткани и указываетъ намъ на существованіе въ крови ихъ соотвѣтственныхъ ферментовъ. Но утверждать, что эти ферменты строго специфичны, нельзя, т. е. часть сыворотокъ—правда очень незначительная—больныхъ другими болѣзнями и беременных обладаетъ также свойствомъ расщеплять бѣлокъ раковой ткани.

Если выразить въ ‰ полученные мною результаты, то оказывается, что реакція Abderhalden'a была положительной въ 92 ‰ при ракѣ и въ 6,24 ‰ при другихъ заболѣваніяхъ (сыворотки, давшія положительную реакцію безъ прибавленія „антигена“, въ расчетъ не принимались).

Такимъ образомъ мы видимъ, что попытки примѣнить методъ Abderhalden'a къ распознаванію злокачественныхъ новообразованій вовсе не окончились неудачей. Наоборотъ, получены настолько ободряющіе результаты, что реакція заслуживаетъ полнаго вниманія.

Заканчивая настоящій обзоръ серологическихъ методовъ діагностики злокачественныхъ новообразованій, я не буду говорить о томъ громадномъ значеніи, которое имѣетъ изслѣдованіе сыворотки больного. Серодіагностика давно завоевала себѣ право гражданства въ клиникѣ и занимаетъ видное мѣсто среди клиническихъ методовъ изслѣдованія больныхъ, а серодіагностика злокачественныхъ новообразованій несомнѣнно можетъ оказать цѣнные услуги при постановкѣ діагноза. Изъ всѣхъ упоминаемыхъ мною методовъ серологическаго распознаванія злокачественныхъ новообразованій на клиническую пригодность могутъ претендовать, мнѣ кажется, три метода: мейостагминовая реакція Ascoli, реакція откло-

ненія комплемента и методъ Abderhalden'a. По простотѣ производства реакціи и по наибольшей специфичности—этому основному требованію всякой діагностической реакціи—первое мѣсто должна, повидимому, занять реакція Abderhalden'a, которая въ недалекомъ будущемъ, можетъ быть, сыграетъ не только крупную діагностическую роль, но послужитъ также къ выясненію многихъ вопросовъ патологіи.

Въ заключеніе считаю своимъ долгомъ выразить глубокую благодарность проф. А. Н. Каземъ-Бекъ, въ клиникѣ котораго производились мною изслѣдованія. Приношу также мою искреннюю благодарность и признательность проф. Н. А. Геркенъ, проф. Груздеву, клиникѣ покойнаго проф. И. А. Праксина и кабинету патологической анатоміи проф. Ф. Я. Чистовича за любезное предоставленіе мнѣ, какъ опухолей, такъ и сыворотокъ больныхъ для изслѣдованія. Считаю своимъ долгомъ выразить также глубокую благодарность Ст. врачу лечебницы имени Елисеѣвыхъ въ С.-Петербургѣ А. П. Еремичъ за любезное разрѣшеніе его пользоваться для изслѣдованія стаціонарными больными лечебницы и Директору Института имени Морозовыхъ въ Москвѣ проф. В. М. Зыкову за предоставленіе мнѣ опухоли для приготовленія антигеновъ.

Литература.

1. R. Kraus. Wien. klin. Woch. 1912, 23.
Онъ же Новое въ Медицинѣ 1912, № 12.
2. Kelling. Wien. klin. Woch. 1910, № 12.
3. Salomon. Deut. med. Woch. 1903, № 31.
4. Pribram. Zeitschr. f. exper. Pathol. 1906 Bd. III.
5. Pfeiffer и Finsterer. Wien. klin. Woch. 1909 № 28.
6. Crile. Journal of Americ. med. Ass. 1908 June 6 и Dec. 12.
7. Цитировано по Kraus'у.
8. Brieger-Trebing. Berl. kl. Woch. 1908 № 22 и 29.
9. Bergmann и Meyer. Berl. kl. Woch. 1908 № 37.
10. Браунштейнъ. Deut. med. Woch. 1909 № 13 и
Онъ же Медиц. Обозр. 1909 № 11.
11. Виноградовъ. Медиц. Обозр. 1910. № 19.
12. Зарницынъ. Казанск. Медиц. жур. т. XI 1911 г.
13. Ascoli и Izar. Münch. med. Woch. 1910 № 2, 4 и 8.
14. Н. А. Агапова и Н. И. Панфилова. Новое въ Медицинѣ 1912 № 18.

15. *Шумкова - Трубина*. Докладъ на XII Пироговскомъ Съѣздѣ.
Отчетъ въ № 24 Врач. Газет. за 1913 г.
16. *Engel*. Zeitsch. f. Krebsforschung. Bd. 10.
17. *Ravena*. Arch. per le scienze med. 1908, Vol 32.
18. *De Marchio*. Lo Speriment, Vol 63, 1910.
19. *Философовъ*. Врачебн. Газета 1910 № 37 и 38.
20. *Barrat*. Brit. med. Journal 1910, Vol. 3.
21. *Grafe*. Mündliche Mitteilung.
22. *Weil*. Journ. of. med. Res. 1910.
23. *Hirschfeld*. Deut. med. Woch. 1911, № 28.
24. *Арановъ Р.* Хир. Арх. 1909 кн. 1.
25. *Sampietro e Tesa*—Annal. d'igiene speriment. 1908, Vol 18.
26. *Sisto e Iona*. Clin. med. Ital. 1909 Vol 48.
27. *Liverato*. Berl. kl. Woch. 1909 № 17.
28. *E. v. Dungern*. Münch. med. Woch. 1912 № 2, 20, 52.
29. *Изаболинскій и Дыхно*. Врачебн. Газ. 1912 № 38.
30. *D. Edzard*. Berl. klin. Woch. 1912 № 53.
31. *Аристовскій*. Вліяніе реакціи среды на специфическій цитоллизъ. Дисс. Казань. 1912. Стран. 61.
32. *Онъ-же*. Стр. 76.
33. *Abderhalden*. Schutzfermente des tierschen Organismus Berlin 1912.
34. *Онъ-же*. Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden 1911. Bd. 5, стр. 575; 1912 Bd. 6, стр. 223.
Онъ-же. Münch. med. Woch. 1912 № 24, 36, 40; 1913 № 9.
Онъ-же. Deut. med. Woch. 1912 № 48.
Онъ-же. Berl. tierärz. Woch. 1912 № 25, 36 и 42.
Онъ-же. Zeitschrift für physiolog. Chemie 1912. Bd. 77 стр. 249; 1912 Bd. 81, стр. 90.
35. *Г. Гамбаровъ*. Новое въ Медицинѣ 1913 № 14.
36. *Frank и Heimann*. Berl. kl. Woch. 1913 № 14.
37. *Engelhorn*. Münch. med. Woch. 1913 № 11.
38. *Franz и Iarisch*. Wien. klin. Woch. 1912 № 39.
39. *Erstein*. Wien. klin. Woch. 1913 № 17.
40. *Парсамовъ*. Врачебн. Газета 1913 № 20 и 21.
41. *Дурье*. Рус. Врачъ 1913 № 19.
42. *Горизонтовъ*. Казанскій Медицинскій журналъ Т. XIII № 3—4 за 1913 г.
43. *Трубина-Шумкова*. По докладу проф. Петрова на XII Пироговскомъ съѣздѣ.
44. *Волтеръ*. Рус. Врачъ 1913 г. № 32.