

Къ вопросу объ экспериментальныхъ атипическихъ разрастаніяхъ эпителія и терапевтическомъ примѣненіи Scharlachrot'a и Amidoazotoluol'a для закрытія дефектовъ кожи \*).

Д-ръ В. Н. Паринъ.

I. Стремленіе выяснитъ темный вопросъ о происхожденіи опухолей породило многочисленныя попытки экспериментальнаго воспроизведенія опухолей. Одну изъ подобныхъ попытокъ представляютъ опыты *Fischer'a* (1906 г.) съ воспроизведеніемъ атипическихъ эпителиальныхъ разрастаній на ухѣ кролика при помощи впрыскиванія Scharlachrot'a и Sudan III въ оливк. маслѣ.

Желая вызвать въ субъэпителиальной соединительной ткани блѣточную инфильтрацію, на важное значеніе которой при происхожденіи рака указалъ *Ribbert*, *Fischer* имплантировалъ подъ кожу уха кролика различныя, по возможности, малораздражающія асептическія инородныя тѣла (мускулы, кусочки печени, селезенки и т. д.). Большею частью при этомъ не получалось никакихъ разрастаній эпителія.

При впрыскиваніи же Scharlachrot'a и Sudan III въ оливковомъ маслѣ получаютъ распространенныя разрастанія поверхностнаго эпителія и эпителія волосныхъ сумокъ. Соединительная ткань пронизывается эпителиемъ въ видѣ отростковъ, тяжей и гнѣздъ,—получается картина, которая гистологически можетъ быть сравнена съ ростомъ плоскаго эпителія при кожномъ ракѣ. Въ глубинѣ соединительной ткани находятся многочисленныя раковыя жемчужины.

Появленіе этихъ разрастаній *Fischer* объясняетъ хемотактическимъ дѣйствіемъ Scharlachrot'a на эпителій.

Эти опыты *Fischer'a* послужили ему матеріаломъ для широкихъ выводовъ. *Fischer* высказалъ предположеніе, что въ орга-

---

\*) Авторефератъ доклада, прочитаннаго въ Обществѣ врачей.

низмъ образуются и накаплиются особыя вещества, которые оказываютъ на кѣтки смѣщенной или выключенной части специфическое хемотактическое дѣйствіе, въ результатѣ чего происходитъ продолжительный и неограниченный ростъ этихъ кѣтокъ: злокачественная опухоль. Эти неизвѣстныя вещества, накапливающіяся въ организмѣ и дѣйствующія на опредѣленные кѣтки хемотактически, *Fischer* назвалъ *аттраксинами*.

Опыты *Fischer*'а подверглись проверкѣ и дальнѣйшей разработкѣ со стороны многихъ авторовъ. Вопросъ объ искусственно вызываемыхъ атипическихъ эпителиальныхъ разрастаніяхъ возбудилъ живой интересъ, и за короткое время по этому вопросу содалась довольно большая литература.

*Johres* показалъ, что разрастанія происходятъ главнымъ образомъ на счетъ эпителія волосяныхъ сумокъ.

*Stoeber* нашелъ, что атипическія эпителиальныя разрастанія вызываютъ не только *Scharlachrot* и *Sudan III*, но и ихъ компоненты: *Amidoazotoluol*, а также *Naphthylamin*. Нѣкоторые изъ веществъ, употребленныхъ *Stoeber*'омъ съ цѣлью вызвать атипическія разрастанія эпителія у кролика, оказалось, также играютъ роль въ этиологіи опухолей пузыря у человѣка.

*Stoeber* и *Wacker* получили распространенныя атипическія разрастанія, впрыскивая *Indol* и *Scatol* въ кроличьемъ жирѣ.

*Schreiber* и *Wengler*, впрыскивая *Scharlachrot* въ оливковомъ маслѣ въ переднюю камеру глаза кролика, получили въ сѣтчатой оболочкѣ дегенеративныя процессы и наряду съ этимъ оживленную кѣлочную пролиферацію съ образованіемъ митозовъ въ гангліозныхъ кѣткахъ.

*Wacker* и *Schminke* показали, что способностью вызывать разрастанія эпителія на ухѣ кролика обладаютъ только вещества, способныя къ растворимости въ жирахъ или маслахъ. Особенно хорошія разрастанія даютъ табачный деготь изъ старыхъ прокуренныхъ трубокъ и неочищенное парафиновое масло.

II. Въ опытахъ *Fischer*'а и другихъ оставались не вполне выясненными причины эпителиальныхъ разрастаній; являлся также вопросъ, не могутъ-ли обнаруживать дѣйствіе на эпителій уха кролика и другія вещества. Наконецъ, въ связи съ опытами *Fischer*'а возникаетъ вопросъ, какъ будетъ относиться къ повторнымъ впрыскиваніямъ *Scharlachrot*'а въ маслѣ *выдѣленный изъ общей связи лоскутъ эпителія кожи, погруженный въ подкожную ткань*, не получится-ли въ этомъ случаѣ болѣе продолжительный и болѣе распространенный ростъ эпителія.

Посильнымъ выясненіемъ указанныхъ вопросовъ мы и занялись по предложенію глубокоуважаемаго профессора *Θ. Я. Чистовича*.

Мы выпрыскивали подъ кожу уха кролика (съ наружной стороны) подъ сильнымъ давленіемъ раствора или взвѣси различныхъ веществъ въ маслахъ.

При повторномъ выпрыскиваніи Scharlachrot'a и Sudan'a III, Amidoazotoluola,  $\alpha$ -Naphthylamin'a, Indol'a и Scatol'a въ оливковомъ маслѣ мы получили распространенныя эпителиальныя разрастанія. Разрастанія получаютъ одинаково при выпрыскиваніи въ оливковомъ, миндальномъ, вазелиновомъ маслѣ и лиогенинѣ.

Выпрыскиванія въ масляномъ растворѣ дегтя, креозота, гваякола, камфоры, перув. бальзама, скипидара, кротонов. масла, взвѣси инфузорной земли не сопровождаются эпителиальными разрастаніями.

Переходя теперь къ измѣненію эпителия, мы прежде всего должны указать, что и въ нашихъ опытахъ поверхностный эпителий менѣе реагируетъ на раздраженіе отъ выпрыскиваемыхъ веществъ. Онъ представляется утолщеннымъ, иногда отпускаетъ въ соединительную ткань отростки. Наибольшія измѣненія происходятъ со стороны эпителия волосяныхъ сумокъ. Волосяныя сумки представляются утолщенными. Центральные слои кѣтокъ очень скоро обнаруживаютъ въ протоплазмѣ скопленіе зернышекъ кератогіалина. Концентрическіе слои кѣтокъ, постепенно къ центру подвергающихся ороговѣнію, чрезвычайно напоминаютъ *жемчужины* плоско-эпителиальнаго рака.

Периферическіе слои разрастающихся волосяныхъ сумокъ отпускаютъ вглубь кѣточно измѣненной соединительной ткани отростки, имѣющіе различную форму: въ видѣ колѣвъ, въ видѣ длинныхъ вѣтвящихся стержней. Въ разрастаніяхъ принимаетъ также участіе эпителий сальныхъ железъ и выводныхъ протоковъ.

Такимъ образомъ въ наиболѣе удачныхъ случаяхъ получается слѣдующая картина эпителиальныхъ разрастаній: разросшійся эпителий посылаетъ въ глубь соединительной ткани вѣтвящіяся отростки и колѣвы; островки эпителия въ соединительной ткани и многочисленные жемчужины, — все это чрезвычайно напоминаетъ гистологическую картину *кожного рака*. Къ этому слѣдуетъ добавить кѣточную инфильтрацію подлежащей соединительной ткани.

Однако сходство этихъ разрастаній съ плоскоэпителиальнымъ ракомъ кожи ограничивается только морфологической картиной; злокачественнаго же характера атипическія эпителиальныя разрастанія на ухѣ кролика не приобрѣтаютъ.

Когда Scharlachrot-масло непосредственно соприкасается съ эпителиемъ, то послѣдній образуетъ длинныя отростки, которые стремятся окружить масло съ периферіи.

Какова дальнѣйшая судьба описанныхъ разрастаній? Разросшійся эпителий очень скоро подвергается роговому перерожденію. Образовавшіяся вокругъ роговой массы эпителиальныя кисты постепен-

но увеличиваются и выдѣляютъ свое содержимое наружу. На поверхности кожи теперь обнаруживаются устья отдѣльных вскрывшихся кистъ, образующія рядъ бухтообразныхъ углубленій, выстланныхъ эпителиемъ.

Въ соединительной ткани подѣ влияніемъ впрыскиванія Scharlachrot'a обнаруживаются воспалительныя явленія съ инфильтраціей соединительной ткани огромнымъ количествомъ клѣточныхъ элементовъ и иногда образованіемъ гигантскихъ клѣтокъ. Въ результатъ воспалительнаго процесса происходитъ новообразованіе соединительной ткани.

Особенный интересъ представляютъ клѣтки, въ видѣ пояска окружающія капли Scharlachrot-масла, а также Sudan III масла и нѣкоторыхъ другихъ веществъ; клѣтки эти богаты протоплазмой, большей частью имѣютъ многоугольную или круглую форму; круглое или овальное ядро содержитъ мелкія нѣжные хроматиновые зернышки и одно или два ядрышка. Подобнаго же рода клѣтки въ видѣ длинныхъ пуговъ или островковъ можно наблюдать въ щеляхъ соединительной ткани.

На основаніи нашихъ изслѣдованій мы присоединяемся къ взгляду Jores'a и Stoeber'a, что это — клѣтки *эндотелиальнаго* характера. *Fricke* въ работѣ, вышедшей изъ института проф. *Beneke*, описалъ вызваннаго экспериментально при впрыскиваніи Scharlachrot'a разрастанія эндотелия, — экспериментальная лимфангіоэндотелиома.

Какъ извѣстно, *Ribbert* при выясненіи гистогенеза рака обратилъ вниманіе на измѣненія въ соединительной ткани. Соединительная ткань при ракѣ становится болѣе многокѣточной, при этомъ увеличиваются въ числѣ неподвижныя элементы и присоединяется болѣе или менѣе значительная кругло-кѣточная инфильтрація.

Эпителий, по *Ribbert*'у, начинаетъ давать неправильныя отростки въглубь кѣточно измѣненной соединительной ткани; онъ постепенно выключается изъ нормальной физиологической связи и начинаетъ безгранично разрастаться, такъ какъ способность къ продолжительному росту присуща клѣткамъ отъ природы вообще. Такимъ путемъ по гипотезѣ *Ribbert*'а возникаетъ карцинома.

Имѣя въ виду гипотезу *Ribbert*'а, мы производили на ухѣ кролика выдѣленіе кусочка эпителия кожи изъ связи съ поверхностнымъ эпителиемъ, погружали его подъ кожу, свертывая въ видѣ трубочки.

Послѣ наступленія полного и прочнаго заживленія краевъ раны мы производили впрыскиваніе Scharlachrot'a въ масло въ окружности погруженнаго эпителия. На вырѣзанномъ ухѣ при микроскопическомъ изслѣдованіи мы наблюдали въ окружности погруженнаго эпителия въ соединительной ткани большое количество кѣточныхъ элементовъ. Погруженный эпителий, образующій большую



кисту, значительно утолщается, мѣстами образуетъ разнообразныя отростки, обособленные участки эпителія и жемчужины.

Однако неограниченнаго роста эпителія, несмотря на впрыскиванія въ теченіи мѣсяцевъ, въ нашихъ опытахъ не получалось.

Такъ назыв. клѣточного превращенія соединительной ткани, разрастанія эпителія съ образованіемъ вѣгвющихся отростковъ, обособленія эпителія изъ органической связи, повидимому, далеко еще не достаточно для того, чтобы вызвать продолжительный, инфилтрирующий неограниченный ростъ эпителія.

За причину атипическихъ эпителиальныхъ разрастаній на ухѣ кролика *Fischer* считаетъ хемотактическое дѣйствіе *Scharlachrot*'а и др. веществъ на эпителій. Эпителій, по *Fischer*'у, растетъ туда, гдѣ есть *Scharlachrot* и до тѣхъ поръ, пока онъ есть.

Исслѣдованіями другихъ авторовъ, а также нашими наблюденіями можно было установить, что даже при сильныхъ инъекціяхъ и продолжительномъ наблюденіи въ глубинѣ соединительной ткани встрѣчаются крупныя капли *Scharlachrot*—масла, которые не оказываютъ никакого вліянія на эпителій.

*Werner*, впрыскивая *Scharlachrot*—масло въ мышинныя карциномы, наблюдалъ усиленный ростъ эпителія только при непосредственномъ соприкосновеніи *Scharlachrot*—масла съ опухолью.

*Meyer* видитъ причину разрастаній въ хроническомъ воспаленіи и нарушеніи циркуляціи.

Однако масло, парафинъ, *Gummi arabicum*, липогенинъ и многія другія вещества, вызывая при впрыскиваніи и воспаленіе и нарушеніе циркуляціи, разрастаній не вызываютъ.

*Schminke* и *Greischer* оперативнымъ путемъ вызывали анемію и гиперемію на ухѣ кролика; при впрыскиваніи *Scharlachrot*'а и др. веществъ получались въ общемъ одинаковые результаты какъ на оперированномъ, такъ и нормальномъ ухѣ.

На основаніи нашихъ исслѣдованій, а также исслѣдованій другихъ авторовъ мы пришли къ слѣд. выводу: *Scharlachrot*, *Amidoazotoluol* и др. извѣстныя вещества обнаруживаютъ химическое раздраженіе на эпителій кожи и волосаныхъ сумокъ, побуждая клѣтки эпителія къ усиленному росту; инъекціи подъ сильнымъ давленіемъ и анатомическая особенность области впрыскиванія (кожа уха кролика)—способствуютъ тому, что химическій раздражитель приходитъ въ болѣе тѣсное соприкосновеніе съ эпителиемъ.

Въ приводимомъ нами объясненіи мы подъ вліяніемъ фактовъ присоединяемся въ сущности къ взгляду, высказанному *Stahr*'омъ, болѣе обосновывая однако наши объясненія фактами. Къ аналогичному же выводу пришелъ и одновременно съ нами работавшій *Ручинскій*, который также признаетъ главную роль за специфиче-

скимъ химическимъ раздраженіемъ, механическія же раздраженія, по *Ручинскому*, стоятъ на второмъ планѣ.

## II. О терапевтическомъ примѣненіи Scharlachrot'a.

I. *B. Fischer*, получивъ при впрыскиваніи Scharlachrot'a подъ кожу уха кролика эпителиальныя разрастанія, высказалъ предположеніе, что Scharlachrot можетъ аналогично дѣйствовать на плоскій эпителий человѣка и можетъ быть поэтому использованъ для терапевтическихъ цѣлей (болѣе быстрое закрытіе эпителиальныхъ дефектовъ).

Проф. *Schmieden* въ 1908 году первымъ съ успѣхомъ примѣнилъ въ клиникѣ проф. *Bier'a* Scharlachrot въ видѣ мази для лѣченія недостатъ кожи.

Проф. *Schmieden* изготовилъ мазь, содержащую Scharlachrot въ возможно сильной концентраціи (8%), растворяя Scharlachrot въ маслѣ и смѣшивая съ вазелиномъ.

При лѣченіи мазью *Schmieden* наблюдалъ въ рядѣ случаевъ несомнѣнный успѣхъ. Происходитъ быстрое и усиленное разрастаніе эпителия съ краевъ гранулирующей поверхности.

*Schmieden* приводитъ въ своемъ сообщеніи нѣсколько наиболѣе успѣшныхъ случаевъ лѣченія Scharlachrot'овой мазью: пролежень при спинно-мозговой грыжѣ величиной съ 2-хмарковую монету; послѣ закрытія дефекта сдѣлалась возможной операція, требующая строгой асептики; въ случаѣ дефекта кожи послѣ удаленія грудной железы, послѣ безуспѣшнаго лѣченія въ теченіи нѣсколькихъ мѣсяцевъ и безуспѣшной пересадки кожи, при примѣненіи Scharlachrot'овой мази получилось полное и быстрое заживленіе. Въ одномъ случаѣ, гдѣ при большихъ дефектахъ на груди и на рукѣ была первоначально предположена трансплантація, наступило полное заживленіе при пользованіи Scharlachrot'овой мазью.

На основаніи своихъ наблюденій *Schmieden* пришелъ къ заключенію, что въ описанномъ способѣ мы приобрѣли полезное терапевтическое средство для закрытія чистыхъ гранулирующихъ поверхностей.

Со времени опубликованія описаннаго способа появился рядъ сообщеній о благопріятномъ примѣненіи Scharlachrot'овой мази при дефектахъ кожи (*Kaehler, Krajca*, проф. *Enderlen, Hayward, Davis*, и мн. другіе; изъ русскихъ авторовъ *Фришбергъ, Шарейскій, Зиминъ, Астраханъ*).

*Hayward* (въ клиникѣ проф. *Bier'a*) обратилъ вниманіе, что въ продажѣ подъ названіемъ Scharlachrot'a имѣются вещества, которыя по химическому составу родственны, но не идентичны веществу, употребленному *Fischer'омъ* и *Schmieden'омъ*. Примѣняя ком-

поненты Scharlachrot'a, *Hayward* убѣдился, что дѣйствующей составной частью Scharlachrot'a является Amidoozotoluol. При этомъ, по изслѣдованіямъ *Hayward'a*, а затѣмъ *Katz'a*, *Michaelis'a*, *Davis'a*, отчасти и нашимъ наблюденіямъ оказалось, что Amidoozotoluol обладаетъ специфическимъ дѣйствіемъ усиливать эпителизацию въ болѣе сильной степени, чѣмъ Scharlachrot.

*Kurt Pein* примѣнилъ съ успѣхомъ лѣчение Scharlachrot'овой мазью въ 25 случаяхъ варикозныхъ язвъ.

*Wolfrum* и *Cords*, *Nance* примѣнили мазь при потеряхъ вещества роговой оброчки, произошли ли они отъ пораненій или гнойныхъ процессовъ; подъ вліяніемъ мази наблюдалась болѣе быстрая регенерация ткани.

*Clementine Krajca*, а затѣмъ *Grossmann* примѣнили Scharlachrot для ускоренія эпителизации костной полости послѣ радикальной операціи на ухѣ.

Наши личные наблюденія обнимаютъ 11 случаевъ (въ 5 случаяхъ имѣлись дефекты послѣ ожога, послѣ карбункула—1 случай, ушибленной и рѣзаной раны—2 случая, послѣ флегмоны—2 случая, послѣ операціи—1 случай).

Въ трехъ случаяхъ были обширные дефекты, при которыхъ вообще трудно избѣгать пересадки. Въ одномъ случаѣ имѣлся дефектъ кожи на стопѣ 22—8 сант; въ другомъ—на плечѣ послѣ ожога 21 сант.—17—13,5, въ третьемъ—на спинѣ постепенно суживающійся къ обоимъ концамъ овальный дефектъ 12 сант. длиной и 3,5 сант. шириной.

Во всѣхъ пользовавшихся нами случаяхъ наступило довольно быстрое и полное заживленіе дефектовъ; на мѣстѣ дефекта наблюдалось образованіе плотнаго, прочнаго покрова.

Переходя теперь къ клиническимъ замѣткамъ о лѣченіи Scharlachrot'овой мазью, мы остановимся прежде всего на значеніи этого лѣченія.

Многочисленные наблюденія показали, что подъ вліяніемъ Scharlachrot'овой мази наступаетъ болѣе скорая эпителизация, иногда изумительно быстрая, по *Шарецкому* до  $\frac{1}{4}$  сант. шириной за сутки. Вѣроятно же всего такая быстрая эпителизация происходитъ только при чистыхъ дефектахъ кожи, не осложненныхъ инфекціей.

Намъ не удалось констатировать такого изумительно быстрого роста. Только въ одномъ случаѣ (ожогъ 2 степени) закрытіе дефекта кожи (4—5 сант.) произошло, дѣйствительно, очень быстро.

Scharlachrot'овая мазь примѣнялась при дефектахъ кожи большой величины: случай *Шарецкаго*—глубокій обширный пролежень (10—12 сант.—6 сант.); случай *Strauss'a*—дефектъ кожи послѣ рентгеновскаго ожога величиной съ ладонь, въ нашемъ случаѣ 22—8 сант; въ другомъ случаѣ—дефектъ длиной 21 сант.—17—13,5.

Scharlachrot'овая мазь съ благопріятнымъ результатомъ была примѣняема тамъ, гдѣ оказалась безуспѣшной предшествовавшая пересадка кожи.

Въ результатѣ лѣченія получается плотный, прочный покровъ съ большей способностью къ сопротивляемости, что особенно важно въ мѣстахъ легко повреждаемыхъ.

Наконецъ, слѣдуетъ упомянуть, что примѣненіе Scharlachrot'овой мази доступно для каждаго врача и совершенно безболѣзненно и безвредно для здоровья пользуемыхъ больныхъ. Только въ одномъ случаѣ, описанномъ *Gurbski*'мъ, наступило явленіе преходящаго отравленія.

Scharlachrot'овая, а также Amidoazotoluol'евая мазь употреблялась для закрытія разнообразныхъ кожныхъ недостатъ: послѣ ожоговъ II и III степени, послѣ ожоговъ рентгеновскими лучами, при недостаткахъ кожи послѣ оперативнаго вмѣшательства (радикальная операція рака грудной железы), при различнаго рода ранахъ, послѣ флегмоны, карбункуловъ, при пролежняхъ, варикозныхъ язвахъ, при потеряхъ вещества роговой оболочки, для скорѣйшей эпителизации костной полости послѣ радикальной операціи на ухѣ.

*Противопоказаніями* къ лѣченію Scharlachrot'овой мазью служатъ вялыя, обложенныя, отечныя, отдѣляющія большое количество гнойнаго секрета грануляціи.

*Strauss* и др. готовили Scharlachrot'овую мазь такимъ образомъ: 8,0 Scharlachrot'a растворяются въ 40,0 хлороформнаго масла (4,0 хлороформа, 36,0 Ol. Oliv.) и растираются въ фарфоровой ступкѣ до тѣхъ поръ, пока не улетучится хлороформъ; затѣмъ въ ступку прибавляется желтаго вазелину до 100. Тщательно готовится мазь. Прибавленіе къ маслу хлороформа, вызывающаго раздраженіе, однако не является необходимымъ.

Для приготовленія мази необходимо пользоваться Scharlachrot'омъ или Amidoazotoluol'емъ *Grübler*'а или *Agfa*.

Уже *Schmieden* подмѣтилъ, что Scharlachrot'овая мазь вызываетъ раздраженіе кожи. Грануляціи становятся сѣрыми, увеличивается гнойная секреція. Чтобы избѣжать раздраженія кожи слѣдуетъ чередовать накладываніе Scharlachrot'овой мази съ борной мазью.

Образованіе эпителія идетъ съ краевъ дефекта въ видѣ концентрическихъ полосокъ.

Если на поверхности кожного дефекта случайно уцѣлѣлъ небольшой островокъ эпителія, иногда еле замѣтный, то онъ при лѣченіи Scharlachrot'овой мазью также быстро продуцируетъ вокругъ себя полосы эпителія.

Scharlachrot'овая мазь накладывается тонкимъ слоемъ на полоски плотной марли или же по краямъ дефекта. При большихъ дефектахъ никогда не слѣдуетъ во избѣжаніе отравленія накладывать мазь на всю грануляціонную поверхность. Рекомендованная вначалѣ не пропускающая воду повязка оказалась излишней и даже вредной.

Если при дальнѣйшемъ лѣченіи грануляціи становятся блѣдными, валыми, отдѣляющими большое количество секрета, то слѣдуетъ стремиться къ появленію здоровыхъ грануляцій, способныхъ къ закрытію ихъ эпителиемъ (*t-ra jodi*, *Spir. Camphorae*, *Bals. Peruviani*).

Избыточно разрастающіяся по краямъ дефекта грануляціи должны быть прижигаемы ляписомъ.

Лѣчение Scharlachrot'овой и Amidoazotoluol'евой мазью можно съ успѣхомъ комбинировать съ пересадкой по *Thiersch*'у (*Krajca*, *Davis*), по *Reverdin*'у или, наконецъ, производя посѣвъ эпителія по способу *Mangoldt*'а.

---