

## Отдел II. Обзоры, рефераты, рецензии и пр.

Из клиники кожных и венерических болезней Казанского гос. ун-та. (Директор проф. М. С. Пильнов).

### О переходе висмута в спинномозговую жидкость при лечении сифилиса в связи с учением о гемато-энцефалическом барьере.

Г. Г. Кондратьева.

На основании многочисленных исследований установлено, что некоторые вещества, введенные в кровь, легко обнаруживаются в спинномозговой жидкости и нервной ткани, тогда как другие, циркулирующие в крови даже в весьма значительных количествах, в обычных условиях совершенно в них не появляются. Напротив, все вещества, введенные в сп. м. ж., очень быстро появляются в крови. Это обстоятельство указывает на то, что между кровью—с одной стороны, сп. м. ж. и нервной тканью—с другой, повидимому, существует специальный механизм защитного характера, который способен производить выбор между веществами, циркулирующими в крови, избирательно пропуская одни и задерживая другие, а также быстро удаляющий все вредные вещества из сп. м. ж., т. наз. гемато-энцефалический барьер (Штерн, Gautier).

В чем состоит его сущность, каков его механизм и где он расположен,— в настоящее время точно неизвестно. Отмечу лишь, что одни рассматривают как барьер между кровью и сп. м. ж. plexus chorioideus (Kafka, Parrenheim, Goldman и др.), другие в состав его вводят еще сосуды менингов и мозга (Billing, Weichbrodt и др.); Walter и др. причисляют сюда также мозговые оболочки, Штерн и Gautier—эпендиму желудочков и невроглию, которые все вместе составляют нечто вроде дифференцированной мембраны, защищающей мозговые центры от веществ, попадающих в кровь.

Исследования показывают, что из лекарственных веществ в сп. м. ж. проникают хлороформ, бром, уротропин, салицилаты, бромистые соли и др.; не проходят иодистый натр, железодиан. натр, трипанблау и др. Кроме веществ, введенных в кровь извне, в сп. м. ж. не поступают также ферменты, антигены и т. д., вырабатываемые самим организмом. Но барьер не является абсолютно непроницаемым для тех веществ, которые при обычных условиях через него не проходят. Исследования показывают, что под влиянием некоторых физических приемов (буксация и др.) или при введении в кровь некоторых веществ проходимость барьера может быть повышена по отношению к тем или иным веществам; напр., Штерн и Gautier показали повышение проницаемости барьера при введении в кровь уротропина, атропина и др. В патологических условиях (различные заболевания и др.), при которых нарушается нормальная деятельность мозговых оболочек, сосудов и др. элементов, составляющих г. э. б., происходит ослабление задерживающей функции последнего, благодаря чему находящиеся в крови вещества появляются в сп. м. ж. в увеличенном количестве, а также начинают проникать вещества, которые не обнаруживаются в сп. м. ж. в нормальных физиологических условиях (медикаменты, антитоксины, бактерии и т. д.).

В сифилидологии особенный интерес представляют в смысле проходимости через г. э. б. специфические средства Hg, J, As и в частности Bi, так как вопрос терапии сифилиса гл. об. ц. н. с. тесно связан с проблемой проницаемости г. э. б. по отношению к этим средствам. Известно, что невролюэс поддается влиянию специфической терапии гораздо труднее, чем другие сифилитические поражения. По мнению многих, причина недостаточной деятельности специфического лечения при заболеваниях ц. н. с. заключается гл. об. в непроницаемости или в трудности проникновения специфических средств в сп. м. ж. и в нервную ткань.

Данные, полученные в этом отношении различными исследователями—противоречивы, но в основном они свидетельствуют о непроницаемости или трудной проницаемости в сп. м. ж. ртутных и арсенобензойных препаратов. Sicard, Lauvois и Legeroux совсем не находили Hg в сп. м. ж., Uron находил только следы ее. Исследования Sicard'a, Widal'a, Штерн и др. показали, что иодистые соли нормально в сп. м. ж. также не проходят. В отношении As Genérich признает, что переход из крови в сп. м. ж. более или менее значительного количества его не наблюдается даже при геморрагическом энцефалите.

Наоборот, в отношении Bi многие указывают, что он по сравнению с другими антилюэтическими средствами проникает в сп. м. ж. в значительной степени и быстро. Уже в первом сообщении после введения Bi в терапию сифилиса Fournier и Guenot указали, что он в значительном количестве проходит в сп. м. ж. и является сильным антисифилитическим средством. Однако, в дальнейшем появилось большое расхождение во мнениях; в то время, как одни утверждали о нахождении Bi в сп. м. ж. в больших количествах, другие не находили его там совершенно. Присутствие Bi в сп. м. ж. у больных констатировали Aubry и Demelin, позднее Jeanselme, May Gramendier, Müller, Blass и Kratzeissen, Barbaglia, Genoese, Citron, Frost, Levaditi, Гржебин и др.; причем Lewaditi, Vonkennel, Autenrieth и Meyer, Гржебин и Эфрон, Брычев и др. доказали присутствие Bi в сп. м. ж. или в самой ткани мозга экспериментально на кроликах. Lemaу и Jamboustre нашли Bi в нервной ткани у двух, случайно погибших во время лечения, паралитиков.

Наряду с перечисленными имеются исследования, указывающие на то, что Bi совершенно не проходит в сп. м. ж. и нервную ткань, или же появляется в них в исключительных случаях. Так, Jähne и Schöcker, исследуя сп. м. ж. у 23 б-х (люэс, металлюэс, менингиты), после инъекций Bismogenol'a только в одном случае имели сомнительную положительную реакцию на Bi. Katzenellbogen при исследовании сп. м. ж. у 27 б., в общей сложности 32 исслед., из которых 16 б. имели признаки менингеальных поражений, во всех случаях получили отрицательный результат. Также не обнаруживали Bi Olmer, Arnoux и Massot (5 случ.), Sezary, Varbe и Romaret (8 сл.), Greenfield и Carmichael. Кроме того Jeanselme, который был одним из первых, получивших положительный результат при определении Bi в сп. м. ж., впоследствии, после того как обратил внимание на могущие быть при исследовании ошибки, при совместной работе с Delalande и Terris, пользуясь тем же способом Aubry-Leger'a, из 31 случ. ни в одном не обнаруживал Bi. На основании своих исследований последние авторы приходят к выводу, что Bi в сп. м. ж. или совершенно не проникает, или же для этого нужны очень острые поражения оболочек. Эмдин и Дымкина, исследуя сп. м. ж. у 16 больных (п. п., табес и сифилис мозга) по сп. Aubry-Leger'a, леченных Bijochinol'em и Bism. salicyl., обнаружили Bi у 3 больных (1 п. п., 1 менингит, 1 менинго-миелит). При экспериментальном же исследовании на собаках, которым внутримышечно вводились те же препараты, авторы получили отрицательный результат. Далее Кассиль и Локшина (из лаборатории Штерн), при исследовании на кроликах, в нормальных физиологическ. условиях также не обнаруживали Bi ни в сп. м. ж., ни в ткани мозга; напротив, Bi всегда проходил через г. э. б. при остром отравлении кроликов светильным газом, алкоголем и др.

Как видно из вышеизложенного, в вопросе о проницаемости Bi в сп. м. ж. и нервную ткань еще нет единого мнения. Такое разногласие зависит, повидимому, от ряда причин. Прежде всего определение Bi производилось разными авторами при помощи различных количественных и качественных реакций, чувствительность которых на Bi может быть различной. Затем сп. м. ж. исследовалась в различное время, как во время самого процесса лечения, так и после последней инъекции Bi; так Aubry и Demelin, May Gramendier находили Bi уже через 1—1½ часа после инъекции, Lesclereb—через 18—24 часа; Эмдин и Дымкина находили через 3—4 часа и в тех же случаях через 5, 16 и 24 часа получали уже отрицательные результаты. Jähne и Schöcker исследовали через ½, 1½, 48 и 72 часа и вовсе не обнаруживали Bi. Такое расхождение во времени появления Bi в сп. м. ж. могло зависеть от неодинаковых качеств многочисленных препаратов Bi, применявшихся исследователями, так как способность их к всасыванию и поступлению в кровь в достаточном количестве для проникновения в сп. м. ж. может быть весьма неодинаковой. Кроме того, неодинаковые результаты

исследований отчасти могут быть объяснены еще тем, что исследователи имели разнообразный состав больных в отношении времени заболевания, клинических проявлений и т. д. Удастся отметить, что нахождение Vi в сп. м. ж. имеет место чаще в тех случаях, где наблюдаются те или иные поражения со стороны нервной системы. При этом также нужно иметь в виду, что экспериментальные данные в отношении проходимости Vi в сп. м. ж. и нервную ткань, полученные на животных, нельзя полностью переносить на людей. Штерн доказала, что отношение г. э. барьера к одному и тому же веществу может быть различным у различных видов животных и даже у разных особей одного и того же вида.

Например, у кролика при введении больших доз атропина (до 0,5 на килограмма) последний не обнаруживается в сп. м. ж. и не вызывает никакого действия на ц. н. с.; между тем как у кошки и у собаки при введении значительно меньших доз атропин находится в сп. м. ж. и вызывает нервные явления.

Учитывая все противоречивые данные, нельзя согласиться с мнением тех, которые категорически утверждают, что Vi проникает в сп. м. ж. при всех условиях быстро и в большом количестве. Во всяком случае вопрос о проходимости Vi в сп. м. ж. нельзя считать окончательно решенным, т. к. ряд клинических и экспериментальных наблюдений показывают, что барьер, в обычных физиологических условиях является по отношению к Vi непроницаемым. При сифилитической же инфекции вопрос о проходимости Vi в сп. м. ж. и нервную ткань должен быть поставлен, повидимому, в известную зависимость от состояния менингов (барьер). При этом наблюдается, что различные сифилитические поражения могут влиять различно на изменение барьера и в связи с этим на проходимость Vi.

В этом отношении интерес представляют исследования, касающиеся проницаемости барьера у людей при сифилисе, при помощи таких методов, как гемолизинная реакция Weil и Kafka и бромная реакция Walter'a. Из имеющихся многочисленных наблюдений остановлюсь лишь на некоторых. Так, Walter не наблюдал повышения проницаемости барьера в ранней стадии сифилиса и при латентном сифилисе, Hauptmann в случаях вторичного сифилиса без участия ц. н. с. Также Генделевич и Розенберг обнаружили нормальную проходимость барьера к брому в 10 случаях сифилиса без выраженных признаков органического поражения ц. н. с. Фельдман, Израэльсон и др. в случаях третичного и скрытого сифилиса ни разу не получали положительную гемолизинную и бромную реакцию. Vagnerwitz отмечает частичное повышение проницаемости барьера к Br именно - при Lues II—в 18,5%, при Lues III—в 50%.

Напротив все эти авторы (Walter, Hauptmann и др.) согласны в том, что проницаемость барьера может быть повышена при сифилисе ц. н. с. вследствие заболевания менингов, причем особенно высокий процент повышения проницаемости дает прогрессивный паралич.

Т. об. сифилис без проявлений со стороны ц. н. с., повидимому, не меняет проницаемости барьера. Для изменения последнего требуется поражение составляющих его анатомических частей—мозговых оболочек, сосудов и др., благодаря чему ослабляется или совсем устраняется его регулирующая функция, и в сп. м. ж. начинают поступать вещества (гемолизины, медикаменты и т. д.), не появляющиеся в ней при обычных условиях. Хотя эти данные не могут быть полностью применимы к Vi и отчасти потому, что изменение барьера по отношению к одному веществу не всегда обуславливает проходимость другого, но тем не менее они имеют известное значение и для Vi. Об этом свидетельствуют исследования, говорящие за то, что Vi чаще обнаруживается в сп. м. ж. в случаях сифилиса с проявлениями со стороны ц. н. с. Несомненно, что в тех случаях, где имеется изменение г. э. барьера на почве воздействия сифилитической инфекции на ц. н. с., независимо от стадий сифилиса, Vi начинает проходить в сп. м. ж. и оказывать благоприятное терапевтическое действие на патологические изменения сп. м. ж. и нервные проявления сифилиса.

Исходя из исследований, доказывавших непроницаемость или слабую проницаемость г. э. б. для антилюэтических средств и в частности Vi, некоторые авторы стремились облегчить их доставку к ц. н. с. путем устранения тем или иным путем задерживающей функции барьера. Так, Jeanselme, Delalande и Teggis пытались повысить проходимость Vi одновременным введением 10% р. глюкозы, но безуспешно. Marie и Kohen с целью повысить его проходимость впрыскивали туберкулин, Mutermilch, Deleville и Belin вводили внутривенно уротропин, причем оказалось, что и последний не повышает проходимость Vi в сп. м. ж. Сюда же можно отнести экспериментальные наблюдения некоторых

над животными, что прохождению Vi в сп. м. ж. способствует искусственно вызванный асептический менингит (Muttermilch, Эмдин и др.).

Некоторыми авторами допускается возможность изменения нормальной деятельности г. э. барьера в сторону его ослабления при инфекционной терапии сифилиса (малярия, возвратный тиф и др.), благодаря чему антилюэтические средства начинают проходить из крови в сп. м. ж. и нервную ткань. Vonkenpel экспериментально доказал, что сп. м. ж. содержит больше Vi во время приступов малярии и после них. Bielig и Weichbrodt установили повышенную проходимость барьера во время приступов рекуррэнса. По мнению некоторых (Hauritsch, Schultz и др.) успешность малярийной и рекуррентной терапии при прогрессивном параличе в значительной степени может зависеть именно от повышения проницаемости г. э. барьера, что способствует проникновению иммунных и лекарственных веществ из крови в сп. м. ж. С этой точки зрения вполне подтверждаются взгляды некоторых авторов, которые настаивают в необходимости малярийной терапии при сифилисе, в особенности при его поздних формах (Wagner-Jauregg, Finger, Kyrle и др.).

В процессе своей работы над исследованием сп. м. ж. у больных сифилисом мною проводились наблюдения, имеющие целью выяснить отношение г. э. барьера к Vi в ранних стадиях сифилитических заболеваний. При этом я пользовался качественной реакцией Aubry-Leger'a и параллельно с ней реакцией Тананаева, которая имеет большую чувствительность и дает, в чем я убедился в своих опытах, хорошие результаты. Соответствующие реактивы и реакции были проверены в лаборатории физиологической химии Каз. ун-та совместно с ассистентом А. Н. Поляковым, за что выражаю ему благодарность; затем при помощи указанных реакций мною многократно исследовалась моча у больных сифилисом при лечении Vi, при котором получал положительные результаты.

Мною исследована сп. м. ж. у 15 больных в возрасте от 16 до 44 лет. По диагнозу: Lues I—1 случай (с отрицат. р. В. в крови), Lues II recens—7 сл. (все с резк. положительной RW в крови), кроме того—из них 4 сл. с положительной белковой реакцией, плеоцитозом, причем из этих 4 сл. в одном наблюдалась еще положительная RW в сп. м. ж. (2+), Lues II recidiva—1 сл. (с положит. RW в крови), Lues III activa—5 случ. (3 сл. с полож. и 2 сл. с отрицат. RW в крови), 2 сл. с положит. белковой реакцией в сп. м. ж.

Исследования сп. м. ж. производились обычно после 5—18 инъекций Bjo-skinof'a по 2 к. см. через день, спустя 3—5 часов после последней инъекции Vi. В нескольких случаях последняя инъекция Vi была произведена в колич. 3 к. см. Из указанных 15 ч. Vi обнаружен у 5 больных, а именно: в 4-х случаях вторичного свежего люэса с изменениями сп. м. ж. (положительная белковая реакция, плеоцитоз и кроме того в 1 сл. положит. RW) и в 1 сл. третичного активного люэса (положит. глобулиновая реакция). При этом нужно отметить, что положительная реакция на Vi во всех случаях получена при исследовании методом Тананаева, способом же Aubry-Leger'a лишь в двух случаях. Исследования этих больных невропатологом (все больные были исследованы невропатологом и терапевтом) показало в 2 сл. наличие изменений со стороны нервной системы: поражение мозговых оболочек, явления корешковых раздражений и др. с соответствующими субъективными жалобами. В остальных случаях объективных симптомов со стороны ц. н. с. не обнаружено, причем у 2 больных наблюдалась общая слабость, головная боль и незначительное повышение температуры.

Т. об. на основании полученного можно отметить, что между изменениями сп. м. ж. (белковая р., плеоцитоз, RW) и нахождением в ней Vi замечается известная связь, хотя полного совпадения нет. Кроме того в известной части случаев с положительной реакцией на Vi констатированы клинические явления, указывающие на изменения со стороны ц. н. с. Наоборот, какой-либо связи между изменениями крови (RW) и проходимость Vi в сп. м. ж. не отмечается. Повидимому, у больных сифилисом в обычных условиях Vi через г. э. барьер не проходит. В тех случаях, когда у больных имеются те или иные функциональные или анатомические изменения со стороны ц. н. с., на что в наших случаях указывают изменения сп. м. ж. как в ранних, так и в поздних стадиях сифилиса, происходит нарушение нормальной деятельности г. э. барьера, благодаря чему Vi начинает проходить в сп. м. ж. и нервную ткань и, может быть, быстрее и в более значительном количестве, чем остальные специфические средства. Поэтому более частое нахождение Vi в сп. м. ж. в моих опытах (4 случая) при Lues II recens можно



объяснить и более частым поражением ц. н. с. в этом периоде, так как по исследованиям некоторых (Ferdyce, Stranz и др.) при Lues I и Lues II recens, в периоды генерализации сифилитической инфекции в организме, поражение ц. н. с. наблюдается в 30—60% и более, хотя клинические явления последнего иногда могут и отсутствовать.

*Литература.* 1) Штерн. Мед. биол. ж., вып. 2, 1926.—2) Она же. Вестн. совр. мед. № 15—16, 1927 г.—3) Шаравский. Соврем. психоневр., № 11 и 12, 1927.—4) Ferdyce. Реф. Русск. В. Д., № 7, 1924 г.—5) Fournier и Guenot. Ztbl. f. H. u. G. B. 5., S. 81.—6) Jeanselme. Тоже. В. 16, S. 266.—7) Müller, Blass и Kratzeissen. Münch. m. W., № 20, 1923 г.—8) Barbaglia. Ztbl. f. H. u. G. B. 19. S. 806—9) Genoese. Тоже. В. 16, S. 925.—10) Citron. Ztschr. ärztfortb. 1924 г. S. 176.—11) Frost. Ztbl. f. H. u. G. B. 15. S. 109.—12) Vonkennel. Münch. m. W. № 2, 1927.—13) Autenrieth и Meyer. Münch. m. W. № 19, 1927 г.—14) Гржебин. Исследование сп. м. ж. при сифилисе. Москва, 1926 г.—15) Гржебин и Эфрон. В. и Д. № 1, 1924.—16) Брычев. В. и Д. № 1, 1924 г.—17) Он же. В. и Д. № 1, 1925 г.—18) Lemay и Jaloustre. Ztbl. f. H. u. G. B. 9, S. 68.—19) Jähnke и Schöcker. Med. Klin. № 22, 1924 г.—20) Katzenelbogen. Ztbl. f. H. u. G. B. 18, S. 821.—21) Olmer, Arnoux и Massot. Тоже. В. 15. S. 108.—22) Sezary, Barbe и Romaret. Тоже. В. 13, S. 478.—23) Jeanselme, Delalande и Terris. Тоже. В. 14, S. 382.—24) Эмдин и Дымкина. Моск. м. ж., № 9, 1928 г.—25) Кассиль и Локшина. Ж. эксп. биол. и мед. № 21, 1927.—26) Локшина. Мед. биол. ж. вып. I. 1928 г.—27) Она же. Мед. биол. ж. вып. 4, 1929 г.—28) Neuber. D. m. W. № 7 и 8, 1924 г.—29) Schubert. D. m. W. № 23, 1923 г.—30) Walter. Ztschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. B. 95.—31) Генделевич и Ротберг. Обзор. псих., № 3, 1927 г.—32) Фельдман. Израэльсон и др. Труды Одесск. ин-та им. Главче. 1927 г.—33) Barnowitz. Klin. W. № 13, 1927 г.—34) Mutermilch, Delalande и Belin. Ztbl. f. H. u. G. B. 24, S. 629.—35) Mutermilch и Salomon. Тоже. В. 28, S. 335.—36) Тананаев. Капельный метод качеств. химич. анализа, ч. I, Ленинград, 1928 г.—37) Fischer. Med. Klin. № 45, 1923 г.—38) Weil. Zts. f. d. ges. Neur. u. Ps. B. 24, S. 501.—39) Hauptmann. Ztbl. f. d. g. Neur. u. Ps. B. 101, 1925 г.—40) Кульков. Ж. эксп. биол. и мед., № 18, 1927 г.—41) Черноярова. Каз. м. ж., № 5, 1928 г.

## Теоретические обоснования и общие положения аутогемотерапии<sup>1)</sup>.

(Литературный обзор).

С. И. Шерман. (Казань).

В настоящее время аутогемотерапия занимает одно из почетных мест среди наших терапевтических мероприятий и нет ни одной области практической медицины, где бы она не применялась. В то же время этот вид терапии до сих пор не имеет точного научного обоснования; так, имеется много различных взглядов на сущность действия этого метода, но до сих пор нет точных показаний и противопоказаний к применению аутогемотерапии к отдельным видам заболеваний, далее резко варьируют у различных авторов дозировка, частота инъекций, количество их и т. д. В данной статье мы займемся обзором следующих вопросов—сущность действия аутогемотерапии, дозировка и частота инъекций, реакция организма (общая, очаговая, местная), преимущество того или другого способа применения инъекций аутокрови (интракутанная, субкутанная и внутримышечные способы введения) и, наконец, морфологические изменения крови при этом методе лечения.

<sup>1)</sup> Доложено на очередной научной конференции Госпитальной терапевт. клиники проф. Н. К. Горяева 22/XI 1928 года.