

зинофилов, у опытных мы имеем подавление этой реакции, т. е. содержание гистиоцитов минимальное, а эозинофилы совершенно отсутствуют. В отношении дозировки гипосульфита удалось отметить, что десенсибилизация небольшими дозами и не ежедневно дает положительный эффект, а десенсибилизация ежедневно большими дозами после кратковременного эффекта дает рецидив гистиоцитарной реакции организма.

Выводы: 1. Появление аллергической реакции в морфологическом отношении характеризуется повышением числа гистиоцитов и появлением эозинофилов.

2. Введение раствора гипосульфита, салицилового натра и пирамидона ведет к изменению клеточковой реакции в том отношении, что подавляется гистиоцитарная и эозинофильная реакция.

3. Гипосульфит, салициловый натр и пирамидон обладают десенсибилизирующим действием.

Из Московского женского трудпрофилактория (директор С. М. Данюшевский, консультант—доцент Н. С. Смелов).

Об антигенных свойствах неосальварсана.

А. С. Вайнштейн.

Вопрос о применении неосальварсана в качестве антигена в реакции связывания комплемента имеет двойкий интерес: теоретический (изучение проблемы антигенов) и практический (изучение аллергии к сальварсану).

Долго господствовавшее учение об исключительной роли белковых антигенов с их двойной функцией (иммунизаторной „in vivo“ и комплементсвязывающей „in vitro“), как известно, было поколеблено работами Закса и Ландштейнера введением понятия о гаптенах—неполноценных антигенах (липоидах), способных только ко второй функции (комплементсвязывающей), но превращающихся в полноценные антигены с прибавлением к ним белковой „буксирующей“ субстанции. Вслед за липоидами антигенные свойства стали приписывать и химическим веществам—„полугаптенам“ Закса при обработке их соответствующими коллоидами.

Установлена также антигенность некоторых коллоидных металлов—золота, железа (Барыкин, Фризе, Зильбер), иода (Кац), парафинов (Ермольева).

Клюшток и Зельтер использовали в качестве антигена атоксил в смеси с сывороткой. В 1933 г. в жур. „Wien. klin. Wochensch.“ (№№ 11, 27 и 28) Энсбруннер и Вендльбергер опубликовали работу об использовании неосальварсана в качестве антигена („псевдоантигена“) в реакции связывания комплемента и применении этой реакции при изучении сальварсанных осложнений. Независимо от них Финкельштейн и Поройкова опубликовали свои аналогичные наблюдения в 1934 г. (Журн. микроб. и иммун., т. XII, вып. 1). Начальной фазой вышеуказанных работ было определение антикомплементарных и гемотоксических свойств сальварсана. По этому поводу у Финкельштейна и Порой-

ковой мы находим: „4% раствор неосальварсана в дистиллированной воде и физ. растворе хлористого натра оказался совершенно не гемотоксичным, антикомплементарные свойства его начинают проявляться с разведения 1:400, рабочая доза, соответствующая половине последней растворяющей, равна 1:500“. Иные данные находим у Энсбруннера и Вендльбергера: антикомплементарное действие неосальварсана прекращается в разведении 1:4000, и рабочая доза устанавливается в 1:4000 (1/2 подзадерживающей дозы) или 1:8000 (1/2 последней растворяющей). В опытах на кроликах Финкельштейн и Поройкова установили, что однократное введение большой дозы неосальварсана в физ. растворе хлористого натра не ведет к появлению у кролика комплементсвязующих веществ; положительная реакция связывания комплемента с неосальварсаном в качестве антигена получается только при 3—4-кратном введении неосальварсана в коллоидном растворе белка, причем эту положительную реакцию они расценивают не как реакцию иммунизаторного порядка, а как следствие плохой резорбции неосальварсана из организма. Эту положительную реакцию на неосальварсан, называемую ими „неореакцией“, авторы получили также у 25 больных с сальварсаным дерматитом. У некоторых больных положительная реакция получалась за несколько дней до появления дерматита; 143 контроля дали отрицательный результат. К сожалению, Финкельштейн и Поройкова не приводят ни техники самой реакции, ни протоколов историй болезни. В заключении своей работы авторы указывают, что предложенная ими „неореакция“ может служить критерием плохой переносимости неосальварсана, зависящей от токсичности препарата или видосинкразии организма, и в силу этого с успехом может быть использована клиникой.

Энсбруннер и Вендльбергер подробно излагают технику реакции: испытуемая сыворотка исследуется на 9 пробирках с падающими дозами антигена неосальварсана (от 1:4000 до 1:1 000 000); опыт ставится с постоянной дозой комплемента (2% комплемент на физ. растворе хлористого натра) и вытитрованной гемолитической системой, антиген-неосальварсан разводится в физ. растворе хлористого натра с 2% содержанием комплемента; различные препараты неосальварсана обладают различными антикомплементарными и рабочими дозами (сальварсан-натриум 1:8000, неозильберсальварсан 1:16 000, солисальварсан 1:80 000, миосальварсан 1:500 000, сернокислый никкель 1:8000). Реакция была поставлена у 149 больных (654 опыта); материал был самый разнообразный: 16 лихорадящих б-ных (туберкулез, малярия), 19 с искусственной сенсibilизацией к сальварсану (из них 4 удачных), несколько случаев с сальварсаным дерматитом и эритемой, один случай эритемы от сольганала, и один—ртутного дерматита, несколько случаев с кожными заболеваниями, 91 контроль (сифилиды, гоноройки).

Положительная реакция получена в 9 случаях (приводятся подробные протоколы историй болезни 9 больных): 3 случая с сальварсаным дерматитом, 2—с сальварсанной эритемой 9-го дня, типа Милиана, 2—с экспериментально полученной сенсibilизацией к сальварсану, один—с сольганалэритемой, один—с ртутным дерматитом. В случаях позднего сальварсанного дерматита положительная реакция получена с крайне высокими разведениями неосальварсана (1:8000—1:1 000 000); в этих случаях авторам удается пассивный перенос сальварсанной сверхчувствительности по Праусниц-Кюстнеру. В случаях экспериментально полученной сенсibilизации к неосальварсану (у неспецифитиков) реакция связывания комплемента нестойка, т. к. получается только в течение 1—2 часов после наложения кожных сальварсаных тестов, с низкими разведениями антигена, притом исключительно у тех больных, от которых удается произвести пассивный перенос сальварсанной сверхчувствительности. Положительные реакции получены также в семи контрольных случаях (гемоклазический шок, сольганал-эритема, ртутный дерматит), что указывает на неспецифичность реакции. Эта неспецифичность сказывается еще в том, что положительная реакция получается наряду с сальварсаном и с сернокислым никкелем в качестве антигена.

В дальнейшем авторы останавливаются на сущности полученной ими реакции. Причин положительной реакции может быть несколько: 1) тяжесть заболевания и высокая температура (эта причина должна быть исключена, т. к. отдельные сальварсаные эритемы с положительной реакцией клинически протекали легко, контроли с высокой температурой давали отрицательную реак-

цию); 2) наличие кожных явлений при сальварсанных осложнениях (эта причина должна быть также исключена ввиду наличия положительных реакции у пемфигитиков с искусственно полученной сенсибилизацией к неосальварсану); 3) наличие в организме сальварсана (и эта причина исключается на том основании, что у сифилитиков с хорошей переносимостью сальварсана реакция всегда отрицательна; в этой части интерпретация положительной реакции у Эмбруннера и Вендльбергера резко отличается от таковой у Финкельштейна и Поройковой, видящих причину положительной реакции в плохой резорбции сальварсана; подкрепляющим моментом для исключения этой причины является наличие положительной реакции при сыгнал-эритеме и ртутном дерматите). Реакцию, наконец, нельзя ставить в связь с лабильностью сыворотки, т. к. крайне лабильные сыворотки больных с малярией и легочным туберкулезом дают отрицательную реакцию. Все вышеприведенные обстоятельства дают авторам основание ставить реакцию в связь с аллергическим состоянием организма, в силу нарушенного равновесия плазма-коллоидов, в результате чего получается состояние, известное под именем гемоклазического криза („Koilloidokrisis“ Видала). Одним из спутников этого гемоклазического криза является лейкопения, которую авторы установили при введении аллергическим субъектам неосальварсана (например, при экспериментальной сенсибилизации к сальварсану)—явление, не имеющее ничего общего с реакцией д'Амато (лейкопения у сифилитиков после введения им неосальварсана). Таким образом, по мнению Эмбруннера и Вендльбергера, между аллергическим состоянием организма к сальварсану „in vivo“, гемоклазическим кризом и сывороточной реакцией „in vitro“ существует тесная связь. Вышеуказанными двумя работами, а также работой Шрейвера и Эмбруннера, с аналогичными выводами, исчерпывается, насколько известно, вся литература по интересующему нас вопросу.

Работая в настоящее время над вопросом аллергии кожи к сальварсану, я не мог, разумеется, пройти мимо этих работ, не подвергнув их тщательному изучению, т. к. возможность пользоваться методом связывания комплемента при аллергических заболеваниях с использованием в качестве антигена различных аллергенов представляется крайне заманчивой и открывает нам новые перспективы в вопросах изучения аллергии, как проблемы в целом. В частности, в вопросах изучения аллергии к сальварсану метод связывания комплемента в случае его пригодности оказался бы особенно эффективным, так как применение различных кожных сальварсанных тестов несомненно меняет аллергическую настройку организма и регистрирует только кожную переносимость, не разрешая вопроса переносимости не организмом в целом, метод же пассивного переноса сальварсанной сверхчувствительности удается, по видимому, крайне редко. Наконец, этот метод в случае его пригодности должен иметь исключительное значение в профилактике побочных сальварсанных явлений, т. к. положительная реакция по Финкельштейну и Поройковой появляется за некоторое время до наступления этих побочных явлений.

Исходя из вышеуказанных соображений, я и решил проделать проверочную работу по вопросу об антигенных свойствах сальварсана. Я, как и мои предшественники, начал с изучения антикомплементарных и гемоокисических свойств сальварсана. Уже первые мои опыты показали, что все препараты неосальварсана (как немецкого, так и нашего советского изготовления) в разведении 1:100 в физ. растворе хлористого натра через 5—10 минут мутнеют, а через 15—30 минут дают густой хлопчатый осадок, растворы же в разведении 1:200 остаются прозрачными

в течение 2—3 часов, после чего наступает легкое помутнение; в дальнейших своих опытах я пользовался поэтому исходным раствором сальварсана в разведении 1:200. При изучении антикомплементарных свойств неосальварсана я приготавливал, как видно из табл. 1, девять разведений неосальварсана (1:100—1:32 000).

Таблица 1.

Антикомплементарное действие неосальварсана и никкеля.

№№ разведений	Степень разведения	Немец. нео сер. 1778910 рН = 6.7	Немец. нео сер. VVМХ рН = ?	Русск. нео сер. 1628 рН = 7.28	Русск. нео сер. 1644 рН = 6.57	Русск. нео сер. 1750 рН = 7.08	Русск. нео сер. 1681 рН = 7.28	Русск. нео сер. 1911 рН = 6.78	Серно-кислый никкель
I	100	-Н	-Н	-Н	-Н	-Н	-Н	-Н	-Н
II	200	-Н	-Н	-Н	-Н	-Н	-Н	-Н	-Н
III	500	-Н	-Н	-Н	-Н	-Н	-Н	-Н	-Н
IV	1000	-Н	-Н	-Н	-Н	-Н	-Н	-Н	-Н
V	2000	+Н	+Н	-Н	+Н	+Н	-Н	-Н	-Н
VI	4000	+Н	+Н	+Н	-Н	-Н	-Н	+Н	+Н
VII	8000	+Н	+Н	+Н	+Н	-Н	+Н	+Н	+Н
VIII	16.000	+Н	+Н	+Н	+Н	+Н	+Н	+Н	+Н
IX	32.000	+Н	+Н	+Н	+Н	+Н	+Н	+Н	+Н

Рабочая доза:

1/2 последней растворяющей	8000	8000	16000	32000	64000	64000	16000	16000
1/2 подзадерживающей	4000	4000	8000	16000	32000	32000	8000	8000

Примечания: 1) „+Н“ = наличие гемолиза, „-Н“ = отсутствие гемолиза; 2) данные о „рН“ получены мной в Госуд. контрольной сальварсанной комиссии.

Испытаны были мной на антикомплементарные свойства (как видно из таблицы) две серии немецкого неосальварсана и пять серий советского производства, причем опыт мной повторялся несколько раз. Здесь же следует отметить, что колебания в антикомплементарных свойствах одних и тех же серий советского неосальварсана в разные дни постановок хотя и наблюдались, но не особенно резкие. Как видно в табл. 1 у двух серий немецкого неосальварсана антикомплементарные свойства прекращаются в разведении 1:4000 (что в точности совпадает с данными Энсбруннера и Вендльбергера); что касается 5 наших серий, то антикомплементарные свойства их неодинаковы и колеблются от 1:8000 до 1:32 000; эту разницу в антикомплементарных свойствах отдельных серий нельзя, повидимому, объяснить различной концентрацией водородных ионов (рН), так как никакой закономерности здесь нет¹⁾. Для своих дальнейших опытов я остановился на одной серии № 1628 (рН = 7,28), с которой и провел всю работу. Целый ряд опытов мной поставлен также с немецким нео, серии 1778910. Антикомплементарные свойства

¹⁾ Попутно были вытитрованы отдельные серии русского нео, забракованные после биологического и клинического испытания; антикомплементарный титр их оказался одинаковым с сериями нео, годными к применению.

серии № 1628 прекращаются в разведении 1:8000, рабочие же дозы ее 1:8000 ($1/2$ подзадерживающей дозы) и 1:16 000 ($1/2$ последней растворяющей). Эти две дозы шли в дальнейших опытах. Кроме сальварсана был вытитрован и серноокислый никкель, давший те же рабочие дозы, что и серия 1628 (что в точности также совпадает с данными Энсбруннера и Вендльбергера).

Что касается гемотоксических свойств, то все серии как немецкого неосальварсана, так и нашего в разведении 1:100, 1:200, оказалось, таковыми не обладают. Должен еще упомянуть, что в одном случае сальварсанной эритемы 9-го дня, с сывороткой б-ой, была испытана та серия неосальварсана, которая вызвала вышеуказанную эритему (б-ная Ц., история болезни № 5055, сер. № 1852).

Техника постановки реакции связывания комплемента была обычной, применяемой в настоящее время согласно советской инструкции по постановке Р.Б.: в предварительном опыте титровался комплемент „рег Se“ и в присутствии рабочей дозы антигена, основной опыт шел с 10^{10} надбавкой комплемента, в ряде случаев и без таковой надбавки. Несколько опытов я провел по методике Энсбруннера и Вендльбергера. В реакцию шли два антигена: немецкий и наш нео.

Первые опыты я поставил с консервированным комплементом, большую же часть—со свежим.

Всего под опытом прошло 60 больных.

С поздним сальварсанним дерматитом было 4 б-ных; все они поступили с общими тяжелыми явлениями (высокая температура, недостаточная деятельность сердца и почек), эозинофилия и резко выраженные воспалительные явления со стороны кожи (резкая гиперемия и отек, обильное мокнутие, местами импети-генизация); в первые 5—6 дней обычно не удавалось брать для исследования кровь по техническим соображениям (трудность нахождения вен локтевого сгиба); только после исчезновения острых воспалительных явлений производилось первое исследование крови и повторялось в дальнейшем несколько раз, как в фазе анергии, так и аллергии по отношению к кожным сальварсанним тестам. Тут же следует отметить, что метод пассивного переноса сальварсанной сверхчувствительности от этих б-ных на целый ряд других б-ных не удался ни разу ни по Праусниц-Кюстнеру, ни по Урбах-Кенигштейну.

С универсальным ругным дерматитом был один случай, с сальварсанним миелитом также один. С сальварсанной „эритемой 9-го дня“ Миллана было 14 случаев; эти эритемы обычно наступают после второго, третьего вливания неосальварсана в начале курса (в среднем на 9—12-й день после первого вливания), большей частью в виде коревидной или scarlatinoformенной сыпи и, по мнению Миллана, обусловлены биотропическим действием сальварсана на находящиеся в скрытом состоянии в организме микробы; не входя сейчас в объяснение патогенеза вышеуказанных эритем (это послужило темой отдельной моей работы совместно с Н. С. Смеловым, см. жур. „Сов. вест. вен. и дерм.“, 1936, № 4) должен сказать, что известная часть этих эритем несомненно аллергического и токсического порядка; интракутантные пробы с сальварсаном при этих эритемах большей частью положительны; пассивный же перенос сальварсанной сверхчувствительности при них нам также не удался ни разу.

Затем следуют 14 б-ных с мягким шанкром и гонореей, которых мы сенсibilизировали к сальварсану (в процессе нашей основной работы по изучению кожной аллергии к сальварсану). Техника этой сенсibilизации заключается в том, что интракутанно впрыскивается 0,1 г 1% нео; обычно на 10—11-й день на месте введения нео наступает реакция—„Aufflammung“ в виде ярко-красной папулы; повторная инъекция неосальварсана дает

реакцию уже на следующий день (Фрей, Натан и Мунк). По нашим наблюдениям у лиц, не получавших нео, экспериментальную сенсibilизацию к нео удается получить приблизительно в 15% случаев, у получавших ранее нео—это не удается совершенно. Метод пассивного переноса не удался нам также у людей, сенсibilизированных экспериментально к нео. Согласно указаниям Энсбруннера и Вендльбергера, у некоторых лиц, сенсibilизированных мной к нео, кровь для исследования бралась через 45 минут после наложения кожных сальварсанных тестов.

Затем следует группа в 5 человек со свежим сифилисом, с хорошей переносимостью сальварсана, у которых взято по 8 проб крови (от каждого б-го): непосредственно до вливания неосальварсана и через 5, 10, 30, 60, 180, 360 минут и 24 часа после вливания с целью выяснить, нельзя ли реакцией связывания комплемента определить наличие сальварсана или комплемент связывающих веществ к сальварсану в крови, если они там циркулируют. Наконец, в виде контроля была испытана кровь еще у 21 б-го со свежим и рецидивным сифилисом с хорошей переносимостью сальварсана.

Ни у одного из 60 больных мы ни разу не получили положительной реакции связывания комплемента с применением неосальварсана в качестве антигена. Следует так же отметить, что по просьбе д-ра Н. С. Ведрова нами был вытитрован и испытан в качестве антигена в реакции связывания комплемента серно-кислый никкель в нескольких случаях профессионального никкелевого дерматита также с отрицательным результатом.

Таким образом наши наблюдения с испытанием неосальварсана (советского и немецкого) в качестве антигена в реакции связывания комплемента при аллергии кожи к сальварсану (сальварсанные эритемы, дерматиты и при экспериментальной сенсibilизации) пока не подтверждают выводов работ Финкельштейна и Поройковой, с одной стороны, и Энсбруннера и Вендльбергера—с другой.

Полученные нами отрицательные результаты, однако, не могут поколебать учение об антигенной роли сальварсана. За антигенную роль сальварсана *in vivo* говорят прежде всего удачные опыты экспериментальной сенсibilизации к нему на людях и животных (Фрей, Натан и Мунк, Зульцбергер, Каплуни и Морейнис, Сезари и наши исследования); чтобы играть также роль антигена *in vitro*—сальварсан, повидимому, нуждается в соответствующей обработке; последнее и должно послужить предметом дальнейших поисков.

Литература: 1) Финкельштейн и Поройкова, Журн. микроб. и иммуноб., т. XII, выпуск 1, 1934.—2) Ensbrunner und Wendberger, Wien. klin. Woch., 1933, №№ 11, 21, 28.—3) Schreiner und Ensbrunner, Arch. f. Dermat. Bd. 170—4) Вайнштейн и Смелов, Советский вестн. вен. и дермат., № 4, 1936.