

Физиологические стимуляторы сердца ¹⁾).

Проф. И. П. Михайловского (Ташкент).

Все стимуляторы сердца, с точки зрения физиологии, можно разделить на 1) стимуляторы физиологические, естественные, нативные и 2) таковые же фармако-динамические, искусственные, насильственно приурочиваемые индивидууму в моменты уклонения его от нормы. Первые не только родственны данному организму, но они даже и образуются в нем самом, являясь в одних случаях продуктами внутренней секреции желез, а в других—и просто обратного метаморфоза („биогены“ Verworn'a, „лейкомаины“ Armand'a Gautier, „гормоны“ Starling'a); короче говоря,—все они аутохтонного resp. аутогенного происхождения. Вторые же, наоборот, представляются элементами не только чуждыми, но нередко даже и вредными ²⁾ для того организма, в который они вводятся.

Даже явления последействия ((*Nachwirkung*) тех и других стимуляторов в корне отличаются друг от друга: если физиологическое последействие, сказываясь в усилении кинетической энергии сердца, в основе своей имеет увеличение его естественного потенциала, то *Nachwirkung* фармако-динамический, как и всякий искусственный возбудитель, базирует свое „я“ лишь за счет запасных сил органа (или организма *in toto*), и только до тех пор, пока таковых хватает; далее же фармакотерапия оказывается бессильной, и сердце, несмотря ни на какой искусственный „*cardiacum*“, гибнет, притом нередко хронически, „под наблюдением врача“. Так-ли было-бы при своевременном пользовании физиологическими сердечными средствами, это—вопрос, а priori решаемый отрицательно.

Какие же, однако, вещества относятся к ряду физиологических стимуляторов сердца? Если мы немного уклонимся в область биологической химии, то здесь на первых же порах встретимся с весьма

¹⁾ Доклад на I Научном Съезде Врачей Туркестана.

²⁾ Вспомним, для примера, хотя-бы о кумулятивном действии наперстянки или об индивидуальной реакции на нее (см. статью проф. Плетнева в журн. „Клиническая Медицина“ 1920 г., вып. I).

важным фактом, именно,—что ни в царстве фауны, ни в царстве флоры нет ни одного важного *ad vitam* органа или секрета, где-бы не заключалось липоида лецитина. Лецитины ¹⁾ (одноазотистые монофосфатиды *Hammarsten'a*), впервые найденные, в 1812 г., *Vauquelin'ом* в мозгу, впоследствии были открыты почти во всех тканях и органах нашего тела, причем из мышц особенно богатой ими оказалась мышца сердца, содержащая (по исследованиям *Rabow'a*) вдвое большие количества этих веществ по сравнению с другими мышцами,—факт большой важности, ибо в физиологической дислокации лейкомаинов природой всюду заложен закон функциональной потребности органа (я назвал-бы его „законом физиологического сродства“): орган, наиболее нуждающийся в каком-либо веществе, всегда содержит (отлагая или вырабатывая) последнего больше, чем другие, менее заинтересованные в нем части.

Стимулирующее влияние лецитина даже в концентрации 0,005% впервые было подмечено проф. В. Я. Данилевским, а затем подтверждено проф. Лавровым, Воронцовым, мною, *Kaznelson'ом* ²⁾ и др. исследователями. По моим наблюдениям тоническо-стимулирующее действие ово-лецитина на вырезанное кроличье сердце выражалось 1) в постепенном увеличении амплитуды сердцебиений ³⁾ (иногда даже втрое выше нормы) при некотором понижении уровня их абсциссы ⁴⁾, 2) в учащении их ⁵⁾, 3) в исчезновении альтернации (если таковая была до этого) и 4) в увеличении количества протекающей чрез сердце питательной жидкости ⁶⁾; что держалось не только в период введения вещества, но в течение многих минут и после ⁷⁾ (явление „последствия“), вслед за чем наступал медленный, постепенный возврат работы сердца к ее начальной норме. Вышеупомянутое „*Lecithinsnachwirkung*“ наглядно свидетельствует, что данное вещество не только стимулирует (т. е. возбуждает), но и тонизирует (т. е. укрепляет) сердце,—факт огромного клинического значения, и что термин „*tonicism physiologicum*“, приуроченный проф. В. Я. Данилевским к этому веществу,—безусловно верен. Проф. Лавров,

¹⁾ Подробнее об этих веществах см. мою статью в „Туркестанском Мед. Журнале“ 1922 г., № 1.

²⁾ Über die Wirkung der Lecithine auf das isolierte Warmblüterherz. Jurjew (Dorpat), 1910.

³⁾ „Положительное инотропное действие“ по Engelmann'y.

⁴⁾ „Отрицательное тонотропное действие“ по Bottazzi.

⁵⁾ „Положительное хронотропное действие“ по Engelmann'y.

⁶⁾ Напр., на 1/3 выше нормы.

⁷⁾ Напр., 47 и более минут.

вводя лецитины непосредственно в кровь животным, констатировал, что „эти липоиды довольно хорошо переносятся как самим сердцем, так и вообще всею системою кровообращения“, несмотря даже на относительно весьма значительные количества этих веществ¹⁾. Словом, безвредно-стимулирующее действие лецитина на сердце стоит вне сомнения, а потому и всякую практическую инициативу в данном направлении надлежит только приветствовать²⁾.

Спрашивается, на какие же элементы сердца действует это вещество,—на его-ли мышцу, на нервные-ли приборы ее, или на то и другое вместе? Принимая во внимание 1) недействительность атропинизации сердца, 2) возбуждающее (т. е. стимулирующее) действие лецитина на мышцы и нервы вообще (В. Я. Данилевский, Периханянц, Кукуджанов и др.³⁾, 3) учащение сердцбиений и усиление систолической и диастолической фаз их при одновременном увеличении кровоснабжения органа⁴⁾, надо полагать, что лецитин, не оставляя без влияния сердечную мышцу, в то же время действует и на систему сердечных аугментаторов, т. е. на окончания симпатических нервов, включая сюда и вазодилататоры, отчасти стимулируя, а отчасти и тонизируя функцию их⁵⁾. Парасимпатическая же нервная система сердца (димиуаторы) этим веществом игнорируется.

Вторым стимулятором сердца являются углеводы из группы моносахаридов ($C_6H_{12}O_6$), именно, виноградный сахар (правая глюкоза) и плодовой сахар (левая глюкоза). Благоприятное действие этих веществ на сердце было давно уже констатировано целой серией экспериментаторов (Gaule, Locke, Бразоль, Albertoni и др.), а препараты сахара,—calcium saccharatum, natrium saccharatum и calcium fructosatum,—зарекомендовали себя с хорошей стороны и в практической медицине. Раствор 0,7⁰/₀ NaCl плюс 0,04⁰/₀—0,05⁰/₀ natrii fructosati плюс 0,025⁰/₀—0,035⁰/₀ calcii saccharati рекомендуется, для вливаний, как stimulans cardiacum (Rabow). В 1902 г. во „Врачебной Газете“, № 24, был описан случай оживления асфиктического ребенка вливанием в vena umbilicalis

1) К вопросу о влиянии лецитинов на животные. Харьк. Мед. Журн., 1912.

2) Огромную важность и интерес представили-бы интравенозные инъекции лецитина больным при нарастающем параличе сердца.

3) Об изменении функциональных свойств нервного волокна под влиянием стрихнина, лецитина, алкоголя и др. веществ. Врач. Дело, 1920, № 7—8; 1921, № 21—26.

4) Что доказывает увеличенное протекание чрез сердце жидкости с лецитином по сравнению с лишенной лецитина.

5) В литературе имеются уже предположения, что лецитины являются пищевым материалом и запасом для функции осевых цилиндров.

физиологического раствора NaCl с прибавкой 0,25% *natrii saccharati*—после безуспешности всех других мероприятий.

Кому, далее, приходилось пользоваться голодающих сыпно-тифозных больных, тот наверное так же, как и я, наблюдал необыкновенно благоприятное действие увеличенного пайка сахара: больной резко крепнет и сравнительно хорошо переносит не только кризис, но и период последовательного выздоровления. Факт этот вполне понятен, если вспомнить, что при всех экзантематозных заболеваниях тонус сосудов резко слабеет, кровяное давление падает, и работа сердечной мышцы, в отношении силы сократительности ее,—уменьшается; сахар же, стимулируя мышцу сердца, способствует поднятию кровяного давления и улучшению кровоснабжения продолговатого мозга, тем самым поднимая и функцию всех центров его, включая и сосудодвигательный.

О значении виноградного сахара для сердца в литературе имеется довольно много указаний. Остановлюсь на наиболее существенных из них. I. Müller, работая с изолированным кошачьим сердцем, наблюдал потребление им декстрозы в количестве 0,152 за 6-часовой период ¹⁾. По опытам Knowlton'a и Starling'a ²⁾ процент виноградного сахара в протекающей чрез сердце крови уменьшается в количестве 0,4 в 1 час на 100,0 сердечной массы, каковое потребление происходит, благодаря особому веществу, приносимому сюда кровью из pancreas; стоит лишь предварительно вырезать эту железу, и подобного потребления сахара уже не наблюдается, прибавкой же настоя поджелудочной железы к питательной жидкости (крови) указанное свойство сердечной мышцы реставрируется; стало быть, виноградный сахар нужен сердцу, как и всякой другой мышце, для поддержания энергии и работоспособности этого органа.

По моим опытам (над изолированными сердцами кроликов и лягушек) виноградный сахар и левулеза увеличивают амплитуду систол ³⁾ при одновременном некотором увеличении диастолического расслабления сердца ⁴⁾, причем частота сердцебиений в одних случаях сперва немного уменьшается—с тем, чтобы потом немного увеличиться, а в других—остается почти без перемены; явления эти могут держаться некоторое время (1 м.—2 м.) и по окон-

¹⁾ Аналогичное явление физиологами давно уже замечено и в скелетных мышцах: при покое в них содержатся гликоген (0,5%) и декстроза, после работы уменьшающиеся почти до полного исчезновения.

²⁾ Врачебное Обозрение (Берлинское изд.), 1923, № 4.

³⁾ „Положительное инотропное действие“ по Engelmann'y.

⁴⁾ „Отрицательное тонотропное действие“ по Bottazzi.

чании введения вещества, а затем исчезают, т. е., иначе говоря, столь длительного „Nachwirkung“, как при лецитине,—от них не наблюдается.

Физиологическим анализом было установлено, что названные вещества, не влияя на нервную систему сердца, действуют преобладающим образом на его мускулатуру, в малых и средних дозах стимулируя ее, а в больших угнетая. Прибавка переокиси водорода (иначе говоря—кислорода *in statu nascendi*) к левулезе почти в $2\frac{1}{2}$ раза усиливает стимулирующее ее действие.

Дальнейшими стимуляторами сердца являются спермин (Пела) и адреналин. Литература о спермине настолько огромна, что я не считаю возможным останавливаться на ней, полагая, что в известной степени с нею знаком каждый; скажу только, что в животном организме, кажется, не осталось ни одной более или менее важной функции, которая-бы не была обследована с этим веществом,—веществом, единогласно признанным к тому же совершенно безвредным для индивидуума. В частности о стимулирующем действии спермина на сердце сообщали проф. Кулябко ¹⁾, Каковский ²⁾ и др., Проханский же ³⁾ наблюдал под влиянием его и улучшение кровоснабжения сердца. Моими опытами над мышцами холонокровных животных также было констатировано стимулирующее влияние спермина как на кураризированный (т. е. физиологически денервированный), так и на некураризированный (т. е. с сохраненной функцией окончаний двигательных нервов) мускул, причем действие этого вещества гораздо резче сказывалось на этом последнем. По своему влиянию на сердце спермин очень похож на лецитин, хотя и значительно слабее его.

Относительно стимулирующего действия на сердце адреналина давно уже указывалось Бочаровым ⁴⁾, Кулябко ⁵⁾ и др.,—с чем согласуются и мои пробные наблюдения,—что это вещество, подобно лецитину, является не просто стимулирующим (т. е. возбуждающим), но и тонизирующим (т. е. укрепляющим). По моим пробным наблюдениям (на вырезанном кроличьем сердце, питаемом по способу Langendorff-Locke'a) ¹⁾ амплитуда и частота сердцебиений под влиянием адреналина увеличиваются ⁶⁾,

¹⁾ Известия Академии Наук, 1902, т. XVII, № 1.

²⁾ Дисс., Юрьев, 1904.

³⁾ Русск. Врач, 1906, № 46.

⁴⁾ Русск. Врач, 1904, №№ 36, 37, 38 и 39.

⁵⁾ Записки Академии Наук, 1904, т. XVI, № 7.

⁶⁾ Положительные „инотропное“ и „хронотропное“ действия по Engelmannу,

2) уровень абсциссы несколько понижается¹⁾ и 3) количество протекающей чрез венечные сосуды питательной жидкости сильно увеличивается. Если адреналин ввести в умирающее изолированное кроличье сердце, то оно прямо-таки *ad oculos* оживает. Подобное действие адреналина все авторы (Langendorff, Langley, Elliot etc.) объясняют безусловным влиянием его на периферические окончания симпатического нерва, включая сюда и вазодилататоры венечных сосудов, которые, по наблюдениям Кравкова, в вырезанном кроличьем сердце не только не суживаются, но в большинстве случаев даже расширяются; последнее могу подтвердить и я, но только словами „всегда расширяются“, судя по количеству протекающей чрез сердце питательной жидкости до и после адреналина. На окончания же парасимпатической системы он не действует.

По опытам Белавенеца в сердце неизолированном, т. е. оставшемся в связи с центральной нервной системой, адреналин вызывает брадикардию (замедление сердцебиений) вследствие возбуждающего действия его на центр *n. vagi*; кровяное же давление при этом не только не уменьшается (как мы вправе ожидать), но даже увеличивается вследствие сужения мелких артерий²⁾, обусловленного непосредственным влиянием этого вещества на окончания вазоконстрикторов и вызванного этим усиленного сокращения гладкой мускулатуры артерий (Березин и др.).

Итак действие адреналина можно обрисовать в такой физиологической красоте и гармонии: раздражая центр *n. vagi*, он замедляет сердцебиение, причем кровяное давление и вместе с ним кровоснабжение *gesp* питания мозга и сердца должны были-бы пасть; в действительности, однако, этого не бывает, ибо одновременно с раздражением центра *n. vagi* суживаются периферические сосуды тела и раздражаются периферические окончания симпатического нерва, чем и восполняется дефект брадикардии.

Из других стимуляторов сердца, могущих иметь практическое значение, можно указать еще на гликоколл³⁾ и таурин.⁴⁾ В дозах 0,01—0,1 вещества эти действуют стимулирующе на вырезан-

1) „Отрицательное тонотропное действие“ по Bottazzi.

2) Подобным сужением объясняется и тот факт, что некоторые, даже легко всасывающиеся, вещества, как, напр., кокаин, салициловокислый натр и др., будучи введены под кожу, лишь постепенно, медленно поступают в кровь и потому оказывают слабое общее действие на организм, местное же действие их становится очень длительным.

3) Гликоколл (*glucosollum*)—иначе желатинный сахар или амидоуксусная кислота.

4) Таурин (*taurinum*)—иначе аминоэтилсульфовая кислота.

ное сердце теплокровных¹⁾, вызывая увеличение амплитуды систол („положительное инотропное действие“) и частоты сердцебиений („положительное хронотропное действие“), что особенно резко скажется на предварительно ослабленном сердце.

Положительно действуя на тонус последнего, они оказывают и „Nachwirkung“, длящееся в течение нескольких минут, причем весьма важной в практическом отношении особенностью этих веществ является их полная безвредность для организма (K. Müller, Felz и Ritter, Eech, Rywoch, Вейсс²⁾, Bouchard и др.).

Из веществ, недостаточно еще обследованных в отношении общего влияния их на организм, но обладающих явно стимулирующим действием на сердце, я отметил бы еще и мясо-молочнокислый натрий, действующий, по моим исследованиям, в дозах от 0,12 до 0,15 подобно вышеупомянутым моносахаридам (левулезе и декстрозе), но только сильнее их, продолжительнее и с довольно длительным (до 15 мин.) „Nachwirkung“, причем даже повторные инъекции его без всякого вреда переносятся сердцем.

Названными веществами пока и ограничивается современный цикл физиологических органических стимуляторов сердца, из стимуляторов же неорганических необходимо отметить 1) соли кальция и 2) кислород, которыми несомненно потенцируется и интенсифицируется влияние органических стимуляторов.

Соли кальция (напр., calcium chloratum, CaCl_2 , входящий в состав питательной жидкости Locke³⁾), как известно, увеличивают сократительность сердца, поднимают его автоматия, но уменьшают чистоту сердцебиений, т. е. в общем действуют подобно вышеприведенным моносахаридам. „Injection von Calcium (CaCl_2) bewirkt Verstärkung und Beschleunigung der Herzaction“, пишет Gross¹⁾. О том же говорят Langerdorff, Hueck, Locke, Ringger и др. Lauder Brunton⁴⁾ рекомендует calcium chloratum даже в качестве cardiacum при разных лихорадочных болезнях (по 0,3—0,6 pro dosi каждые 4 часа).

¹⁾ См. мою диссертацию 1924 г.

²⁾ Количество мясо-молочной кислоты (оптически-деятельной этилиденмолочной кислоты), как известно, сильно возрастает в работающей мышце. Интересно, что этилиденмолочные кислоты, получаемые в качестве продуктов жизнедеятельности различных клеток, — не идентичны между собой: 1) получаемая из мышечной ткани млекопитающих обладает круговой поляризацией, вращая плоскость вправо, 2) получаемая при бактериальном разложении молочного сахара — поляризует влево, а 3) образующаяся при брожении молочного сахара в молоке — оптически недействительна (Bunge).

³⁾ Pfülger's Archiv, Bd. 99, S. 264.

⁴⁾ Русск. Врач, 1907, № 17.

Что касается кислорода, то он необходим для жизни сердца подобно тому, как необходим вообще для жизни целого индивидуума, и недостаток или отсутствие его в питательной жидкости или крови неминуемо ведет к ослаблению деятельности сердца, а потом и к асистолии его. Цион считает его стимулятором для двигательных и ускоряющих нервов сердца. По Weizsäcker'y¹⁾, работающее лягушечье сердце поглощает кислорода в 10—20 раз больше, чем покоящееся. Пирогаллол, отнимая кислород, сильно ослабляет и уменьшает сердцебиения у лягушек и беспозвоночных, тогда как последовательное введение кислорода (в виде перекиси водорода) резко усиливает работу сердца (В. Я. Данилевский). По Strecker'y²⁾ даже самая лучшая питательная жидкость не может ни восстановить, ни поддержать работы сердца, раз она не содержит кислорода. То же говорить и Winterstein³⁾.

О благоприятном влиянии кислорода на сердце мы встречаем немало указаний и в практической медицине. Так, напр. Laquey⁴⁾ рекомендовал кислородные ванны при тахикардии — как нервной, так и связанной с органическими пороками сердца. Tornai⁵⁾ от подобных же ванн наблюдал благоприятный эффект при *palpitatio cordis nervosa*. Стимулирующее действие кислорода (в виде перекиси водорода) на ослабленное сердце холоднокровных и теплокровных было не раз замечено также В. Я. Данилевским при весьма разнообразных условиях введения этого вещества, а впоследствии подтверждено и мной в моих опытах с лягушками.

Тонико-стимулирующее действие вышеозначенных веществ дает мне право заключить, что и в живом организме функциональная регуляция, функциональная гармония органов, несомненно, также зависит от химических продуктов тканевого метаболизма, от их нормальной совокупности, от их взаимодействия, resp. от их физиологической корреляции, и навряд-ли можно сомневаться в том, что на смену терапии настоящего идет терапия будущего в виде разнообразных продуктов регрессивного метаморфоза, как азотистого, так и безазотистого, включая сюда и те *anorganica*, которые активно участвуют в функциональном кругообороте материи.

¹⁾ Физиология человека, Москва, 1913, т. 1, стр. 244.

²⁾ Pflüger's Arch., Bd. 80, S. 161 u. s. w.

³⁾ Verworn's Zeitschr. f. allgemeine Physiologie, 1904, Bd. IV, H. II, S. 333.

⁴⁾ Рус. Врач, 1907, № 11.

⁵⁾ Новое в медицине, 1908, № 24.

К клинике эпидемической икоты.

Доложено в 35-ом Научном Собрании Врачей Клинического Института 26 III 1923 г.

Проф. Р. А. Лурия.

В широких врачебных кругах на упорную икоту, —singultus, —смотрят либо, как на в высокой степени серьезный симптом тяжелого заболевания органов брюшной полости или центральной нервной системы, либо—как на случайный, не имеющий для больных большого значения, рефлекс на двигательные нервы диафрагмы и мускулатуры грудной клетки и брюшного пресса. Однако, в сущности говоря, ни самый механизм икоты, ни патогенез, ни даже семиотика ее не изучены достаточно хорошо, почему особенного внимания заслуживают случаи икоты, не укладывающиеся в рамки обычных наших представлений об этом симптоме.

В декабре 1922 г. и в начале 1923 г. мне пришлось наблюдать 9 случаев упорной, своеобразно протекавшей икоты. До этого времени такого числа больных икотой за короткий промежуток времени я не видел, отдельные же, очень редко встречавшиеся, случаи упорной икоты находили себе обычно объяснение, как явление, сопутствовавшее тому или другому заболеванию. По словам врачей, работающих в периферических городских амбулаториях, как раз в это же время (декабрь 1922 г. и январь 1923 г.) в Казани появились больные, единственной жалобой которых была икота; случаи эти не подвергались особому исследованию и скоро исчезали из вида. Привожу очень кратко некоторые из наблюдавшихся мною случаев.

Случай I. Больной Р., 33 лет, артист, заболел вдруг 8/XII 1922 г. поздно вечером, после спектакля, икотой; заболевание приписывает напряжению дыхания при исполнении партии на сцене, хотя ему неоднократно и раньше приходилось петь с известным напряжением диафрагмы, но икоты никогда не бывало. Икота очень частая, до 12—15 раз в минуту; ночью то икает, то спит покойно. Икота заставила больного обратиться к врачу, лечение было безрезультатно, и 12/XII больной консультировал со мною. Пациент высокого роста, крепкого телосложения, со стороны внутренних органов и нервной системы никаких заметных отклонений от нормы нет; частая икота, сопровождающаяся напряжением брюшной мускулатуры. Происходит из совершенно здоровой семьи, в прошлом