

Гемато-энцефалический барьер и значение его для проникновения различных веществ в область центральной нервной системы.

(Литературный обзор).

Ассистента Акушерско-Гинекологической клиники Казанского Гос. Института для усов. врачей

В. Д. Чернояровой.

В 1921 году Штерн и Готье¹⁾ установили, что между кровью с одной стороны и цереброспинальной жидкостью и нервными элементами головного и спинного мозга—с другой существует барьер, который они назвали *гемато-энцефалическим*. В чем состоит его сущность, каков механизм его работы и даже где он располагается,—в точности неизвестно; но факт его существования несомненен, так как многие вещества, циркулирующие в крови, даже в значительном количестве, никогда не появляются в области центральной нервной системы и в цереброспинальной жидкости. Их действие не проявляется в мозгу не потому, что они этим действием не обладают, а потому, что существует преграда для их проникновения в мозговую ткань, и в обычных условиях они задерживаются на границе между кровью и средой мозга.

Однако не все вещества, введенные в общий круг кровообращения, задерживаются ГЭБ²⁾,—бромистый натр, напр., будучи впрыснут в кровь животному, производит уменьшение живости и возбуждения его, а иногда даже—оцепенение и неподвижность. При этом бром обнаруживается в цереброспинальной жидкости и в веществе мозга. Напротив, иодистый натр при внутривенном, внутрибрюшинном и подкожном введении не вызывает нервных симптомов у животных и не обнаруживается ни в цереброспинальной жидкости, ни в мозговой ткани. Действием, одинаковым с бромистым Na, обладают также серноцианистый Na, салициловый Na, пикриновокислый Na, морфий, стрихнин, кураре, атропин, сантонин, желчь и желчные соли, некоторые красящие вещества; веществами, не проходящими через ГЭБ, кроме иодистого Na, являются железоцианистый Na и различные антитела.

Было, далее, установлено, что действие какого-либо вещества обнаруживается клиническими симптомами лишь в том случае, когда это вещество находится в цереброспинальной жидкости и в мозговой ткани; если же животное после впрыскивания данного вещества остается нормальным, то ни в цереброспинальной жидкости³⁾, ни в нервной ткани вещества этого не обнаруживается.

Существует при этом тесный параллелизм между проникновением какого-либо вещества из крови в цереброспинальную жидкость и его присутствием в нервной ткани. Такой же параллелизм обнаруживается между эффектом, производимым на нервную ткань впрыскиванием токсической субстанции в общий круг кровообращения, и между проникновением этой субстанции в цереброспинальную жидкость.

¹⁾ Archives internationales de physiologie, 1922, vol. XVII, fasc. 4.

²⁾ ГЭБ—гемато-энцефалический барьер (сокращение составительницы обзора).

³⁾ Говоря о цереброспинальной жидкости, авторы имеют в виду все жидкости, наполняющие подпаутинное пространство и полости мозговых желудочков, а также окологосудистые и околоклеточные пространства.

Каждое вещество, введенное непосредственно в цереброспинальную жидкость, или проникшее в нее через кровь, отыскивается в нервной ткани. Присутствие его в цереброспинальной жидкости служит, повидимому, необходимым условием его действия на нервные элементы цереброспинальной дуги. Разница в чувствительности различных животных по отношению к некоторым веществам может быть объяснена различной сопротивляемостью ГЭБ к проникновению этих веществ из крови в цереброспинальную жидкость.

Таким образом ГЭБ защищает нервные элементы от некоторых веществ, циркулирующих в крови в данный момент, но не защищает от других веществ, находящихся или непосредственно введенных в цереброспинальную жидкость. Последняя составляет как бы питательную среду нервных элементов цереброспинальной дуги.

Теми же авторами ¹⁾ изучалась диффузия различных веществ при помощи проявления первичных нервных симптомов, а также скорость проникновения в кровь веществ, введенных в желудочки мозга и в подпаутинное пространство. Опыты производились с железозащитным Na, пикриновокислым Na, лимоннокислым Na, хлористым железом (FeCl₃) и др. Из этих опытов авторы могли сделать следующие выводы: 1) Каждое вещество, находящееся в данный момент или введенное в цереброспинальную жидкость желудочков мозга, переходит в цереброспинальное пространство. 2) Проникновение какого-либо вещества, находящегося в субарахноидальной жидкости, в жидкость желудочков мозга непостоянно и происходит только тогда, когда давление в подпаутинном пространстве превосходит известную степень. 3) Вещества, введенные в жидкость желудочков, обнаруживаются в глубине нервной ткани. 4) Вещества, введенные в подпаутинное пространство, обнаруживаются в нервной ткани тогда, когда их можно открыть также в жидкости желудочков, и в этих случаях проникновение их в мозговую ткань представляет ту же картину, как и при введении их в желудочки мозга. 5) Диффузия или ток цереброспинальной жидкости происходит, повидимому, в следующем направлении: желудочки → подпаутинное пространство → кровь. 6) По отношению к нервной ткани жидкость желудочков представляет жидкость выносящую, жидкость подпаутинного пространства—выносящую. 7) Самый верный способ достигнуть нервных элементов—это непосредственное введение данного вещества в систему желудочков.

Целым рядом опытов, опубликованных в 1927 г., Штерн и Рапопорт ²⁾ показали, что элективное действие ГЭБ не объясняется просто химической или физико-химической природой вводимых в кровь веществ. Ни попытки Mestrezat, Lehmann'a и Meesmann'a ³⁾ применить для объяснения этого феномена принципы равновесия Donnan'a, ни исследования Krebs'a и Wittgenstein'a ⁴⁾, яко бы показывающие, что прохождение различных веществ через ГЭБ регулируется электрическим зарядом этих веществ (поэтому, по мнению указанных авторов, при всех других одинаковых условиях только анионы проходят из крови в цереброспинальную жидкость, тогда как ни один катион не попадает туда) не были подтверждены опытами Штерн и Рапопорта. Опыты этих авторов заставили их прийти к заключению, что некоторые щелочные красящие вещества так же, как другие катионы (напр., алколоиды), переходят барьер, некоторые же кислые красящие вещества так же, как другие анионы, задерживаются им. Избирательное действие барьера при этом обнаруживается только в направлении из крови в цереброспинальную жидкость и совершенно отсутствует в обратном направлении.

Но ГЭБ не является абсолютно непроницаемым даже для тех веществ, которые при обычных условиях не проходят через него. Под влиянием некоторых физических манипуляций или при введении в кровь некоторых лекарственных веществ он может сделаться проницаемым для них. Fevre de Arrie и Millet ⁵⁾ показали, что легкий удар по голове кролика может вызвать травму, достаточную для того, чтобы сделать возможным прохождение в мозг введенного в кровь герпе-

¹⁾ Штерн и Готье. Archives internationales de physiologie, 1923, vol. XX, fasc. 4.

²⁾ Comptes rendus des séances de la Société de Biologie, 1927, № 22.

³⁾ Цит. по Штерн и Рапопорт.

⁴⁾ То же.

⁵⁾ Comptes rendus, 1926, t. 94, № 11.

тического вируса, который при обычных условиях не может преодолеть сопротивление ГЭБ. Тот же результат можно получить вырыскиванием в спинномозговой канал дестилированной воды, гипертонических растворов или чужеродного белка, напр., сыворотки лошади (Heyden, Silberstein и др. ¹⁾).

Подобными же агентами-модификаторами могут быть некоторые лекарственные вещества. Fevre de Arric и Millet прodelали целую серию опытов с уротропином и др. лекарственными веществами. Так, 1) они вводили кролику внутривенно 1,0 уротропина, а через час внутривенно же ему вводился герпетический вирус.—получалось герпетическое воспаление мозга и смерть животного на 13-й день; 2) кролику делалась подкожная инъекция 0,8 салициловокислого натрия, а через 1½ часа внутривенно вводился герпетический вирус.—получался также энцефалит и смерть на 12-й день; 3) кролику вводился подкожно 1,0 иодистого калия, а через час внутривенно герпетический вирус,—этот кролик выживал.

На основании этих и подобных опытов авторы пришли к заключению, что все изучаемые лекарственные вещества можно разделить на 2 группы: препараты первой группы действуют так, что у опытных животных всегда развивается герпетический энцефалит, при введении препаратов второй группы болезни этой никогда не получается. К первой группе относятся уротропин, желчные кислоты и соли мочевины, салициловокислый Na, бромистый K, ко второй — иодистый K, солянокислый хинин, неосальварсан. Такое различие вполне соответствует тому делению, которое можно установить между теми же препаратами по отношению к их способности проникать или не проникать через ГЭБ. Следовательно, те вещества, которые способны диффундировать из крови в цереброспинальную жидкость, позволяют и яду переходить из крови в мозг, т. е. делают ГЭБ проходимым; вещества же, не переходящие за ГЭБ, не способствуют переходу и яда.

Подобные же опыты были прodelаны Fevre de Arric и Millet ²⁾ на кроликах с ядом тетануса, причем у контрольного животного, не получившего предварительно уротропина, при вырыскивании в вену 0,5 тетанического яда развился легкий парез задних конечностей, тогда как у атропинизированного наблюдалась полная картина тетануса, и животное погибло на 6-й день после вливания. Введение 0,1 яда непосредственно в цереброспинальную жидкость убивало кролика меньше, чем в 16 часов. Поэтому надо думать, что уротропин, действуя на эндотелий кровеносных сосудов, изменяет их проходимость для токсина и способствует фиксации яда в нервных клетках. Цереброспинальная жидкость в этих случаях оказывалась неадекватной для мышей, так как яд в это время уже фиксировался на нервных элементах.

При помощи введения в организм животных различных красящих веществ Fevre de Arric и Millet ³⁾ удалось определить избирательное действие этих веществ на различные части нервной системы и попутно доказать, что некоторые краски, проходя через ГЭБ, тоже способны делать его проходимым для веществ, которые обычно он не пропускает. Так, напр., метиленовая синька проходит в цереброспинальную жидкость и фиксируется на нервной ткани, Neutralroth окрашивает сплетения, а может быть и нервные клетки, но не обнаруживается в цереброспинальной жидкости; Труранблау хорошо окрашивает мягкую мозговую оболочку, но не проходит в цереброспинальную жидкость, а Diazimegrun не проявляет никакого сродства ни к сплетениям, ни к мозговым оболочкам и не проникает в жидкость. Поэтому первые из названных красящих веществ производят благоприятное влияние на фиксацию на нервных клетках нейротропного яда, врыснутого в вену, тогда как последнее красящее вещество не благоприятствует гематогенной инфекции, т. е. не открывает дверей для нее.

Основываясь на способности некоторых лекарственных и красящих веществ делать ГЭБ проходимым для ядовитых веществ, исследователи (Muttermilch, Fevre de Arric и др.) в дальнейших изысканиях поставили себе задачей выяснить проходимость ГЭБ для антител. Muttermilch ⁴⁾ опытами на кроликах доказал сначала, что, если этим животным ввести холерную вакцину перитонеальным путем, то цереброспинальная жидкость их не агглютинирует холерных вибрионов; если же этим кроликам ввести внутривенно 1,0—2,0 уротропина, то их цере-

¹⁾ Цит. по Fevre de Arric et Millet.

²⁾ Comptes rendus, 1926, t. 95, № 36.

³⁾ Comptes rendus, 1927, t. 96, № 3.

⁴⁾ Ibid., 1927, t. 96, № 6.

броспинальная жидкость делается агглютинирующей по отношению к этим микробам. Следовательно, уротропин делает ГЭБ легко проходимым для микробных тел. Еще сильнее бывает выражена агглютинирующая способность цереброспинальной жидкости, если вместо впрыскивания уротропина вызвать у кроликов асептический менингит посредством впрыскивания в цереброспинальную полость 0,5 куб. с. мучной эмульсии в физиологическом растворе (10:100). Агглютинирующая способность цереброспинальной жидкости животных, подготовленных таким способом, может достигать $\frac{1}{10}$ агглютинирующей способности сыворотки крови. Следовательно, проходимость ГЭБ для антител значительно больше выразена под влиянием асептического менингита, чем под влиянием уротропина.

Fevre de Arric и Millet¹⁾ делали подобные же опыты с тетаническим антитоксином, т. е. с антитоксином яда, который проявляет сильное избирательное свойство по отношению к нервной ткани. Эти опыты так же, как и опыты Muttermilch'a, показали, что под влиянием впрыскивания уротропина ГЭБ делается более проходимым как для яда столбняка, так и для его антиксина. На основании этого Fevre de Arric и Millet делают заключение, что внутривенное введение уротропина с лечебной целью во многих случаях является опасным, тогда как с другой впрыскиванием его можно увеличить силу действия антитоксического лечения.

Как показали, однако, исследования др. авторов (Muttermilch, Delaville и Belin²⁾), уротропин не всегда увеличивает проходимость ГЭБ. Их опытами доказано, что натронные и калийные соли виннокислого висмута, будучи вводимы в вену, никогда не обнаруживаются в цереброспинальной жидкости — даже, если одновременно вводится уротропин.

В виду важного значения висмута в терапии сифилиса, Штерн, Кассиялю и Локшиной³⁾ было интересно изучить некоторые факторы, которые могли бы изменить сопротивляемость ГЭБ по отношению к этому веществу. Для своих опытов они брали кроликов, которых отравляли СО (вдыханием светильного газа) и алкоголем (при остром отравлении он впрыскивался в вену, при хроническом — прибавлялся к пище). После отравления СО висмут обнаруживался в цереброспинальной жидкости и в нервной ткани как при остром, так при хроническом отравлении. После острого, подострого и хронического отравления алкоголем он также обнаруживался большей частью и там, и здесь и лишь в небольшом числе случаев его не оказывалось то в цереброспинальной жидкости, то в нервной ткани. Следовательно, отравление как СО, так и алкоголем ослабляло сопротивляемость ГЭБ по отношению к висмуту. Иодистый Na, данный одновременно с висмутом, никогда не обнаруживался ни в цереброспинальной жидкости, ни в нервной ткани. Эти результаты свидетельствуют, что сопротивление барьера по отношению к определенному веществу еще не определяет его сопротивляемости по отношению к другим веществам, даже более или менее близким к первому с точки зрения химической и физико-химической структуры.

A. Paulin и G. Desroches⁴⁾ своими опытами старались выяснить, делает ли уротропин проходимым ГЭБ для неколлоидальных электролитов, и для этого выбрали азотнокислый натрий. Опыты производились на больных, страдающих слабоумием. Контрольные опыты показали, что у 4 из 5 испытуемых азотнокислый натрий был обнаружен в цереброспинальной жидкости в количестве 10 мгр. При одновременном введении уротропина, внутривенно или внутримышечно, увеличения содержания селитры в цереброспинальной жидкости не получалось. Имея еще недостаточное количество опытов, авторы не решаются высказаться определенно, предполагая, что, может быть, они брали недостаточную дозу уротропина (0,5).

Чтобы проверить свои предыдущие опыты и опыты других исследователей, Штерн и Цейтлин⁵⁾ поставили опыты с уротропином по отношению к кристаллоидам (железосианистый и иодистый N) и коллоидам (Tripanblau, Kongoroth) и получили следующие результаты: кристаллоиды, впрыснутые в кровь одновременно с уротропином, не были обнаружены ни в цереброспинальной жидкости, ни в нервной ткани, исключая двух случаев, когда были обнаружены слабые следы

1) Comptes rendus, 1927, t. 96, № 10.

2) Ibid., 96, 1927, t., № 13.

3) Ibid., 1927, № 25.

4) Comptes rendus, 1927, t. 96, № 13.

5) Ibid., 1927, t. 97, № 25.

их. Что касается коллоидных веществ, то при введении Tripanblau положительный результат получился в огромном большинстве случаев, хотя и не всегда, Kongoroth же никогда не был обнаружен. Это подтверждает прежние результаты Штерн.

В последнее время Штерн и ее сотрудниками изучалось еще действие некоторых факторов на функцию ГЭБ. Так, она и Локшина¹⁾ производили отравление кроликов и белых мышей окисью углерода, сероводородом и цианистой кислотой, действие которых, по их мнению, имеет не только теоретический, но и практический интерес. Для опытов брались кристаллоиды (иодистые и железацианистые препараты) и коллоиды (Tripanblau и Kongoroth). Как при остром, так и при хроническом отравлении СО, последние, как правило, переходили через барьер и обнаруживались в цереброспинальной жидкости и мозговой ткани, железацианистый Na никогда не обнаруживался в цереброспинальной жидкости, а присутствие иода не было констатировано в 3 случаях из 75. После отравления сероводородом было также подмечено прохождение Tripanblau и Kongoroth в цереброспинальную жидкость и в мозговую ткань. Железацианистый и иодистый Na, впрыснутые отдельно или одновременно с красками в общий круг кровообращения, напротив, ни в одном случае в цереброспинальной жидкости не были обнаружены. Такие же результаты были авторами получены при отравлении цианистой кислотой. Стало быть, эти яды производят ослабление сопротивляемости ГЭБ по отношению к коллоидам, не уменьшая сопротивляемости его по отношению к кристаллоидам. При этом, повидимому, повреждаются сосудистые элементы, которым приписывается существенная роль в выборе коллоидов, циркулирующих в крови.

Те же авторы²⁾ определяли сопротивляемость ГЭБ по отношению к коллоидам и кристаллоидам у новорожденных, отравленным алкоголем. Прежними исследованиями Штерн, Реугот и Рапопорт³⁾ было установлено, что ГЭБ у новорожденных различных животных (кошек, собак, кроликов, крыс и мышей) представляет по отношению к коллоидам почти такое же сопротивление, как и у взрослых, тогда как по отношению к кристаллоидам сопротивление барьера значительно меньше или отсутствует совершенно. Авторам казалось интересным проследить, может ли состояние матери во время беременности изменить активность ГЭБ у плода и отразиться на новорожденном. Произведенные в этом направлении опыты дали следующие результаты: у родившихся от отравленной алкоголем матери кроликов, которые исследовались через 1—2 дня после рождения, Kongoroth, впрыснутый под кожу, был найден в нервной ткани, в противоположность тому, что наблюдалось у нормальных новорожденных. Впрыснутый же под кожу иодистый Na, который у новорожденных, как правило, обнаруживается в цереброспинальной жидкости и в нервной ткани, не был обнаружен ни в одном случае ни там, ни здесь. Это изменение функции ГЭБ у новорожденных, как следствие отравления матери алкоголем, заслуживает особого внимания, так как проливает совершенно новый свет на вопрос о влиянии различных отравлений матери на развитие нервной системы ребенка.

Из желез внутренней секреции, которым можно приписывать важную роль в регулировании деятельности ГЭБ, щитовидная и половые железы представляют особенный интерес в том отношении, что изменение их функции отражается на состоянии нервных центров. Штерн, Рапопорт и Кремлев⁴⁾ изучали действие, производимое на ГЭБ удалением этих желез, определяя попутно сопротивляемость барьера по отношению к коллоидам и кристаллоидам. Опыты производились на кошках и кроликах и показали, что удаление щитовидной железы и кастрация производят ослабление сопротивляемости ГЭБ по отношению к коллоидам, не изменяя видимой сопротивляемости его по отношению к кристаллоидам.

В своей работе о ретикуло-эндотелиальной системе во время беременности Бенда⁵⁾ также коснулся вопроса о проходимости мозговых оболочек у беременных, роениц и родильниц. Для опытов он пользовался уранином, бромом и реакцией с гемолизинами. Всего им было исследовано 32 женщины в первую половину беременности и 110—во вторую, во время родов и в послеродовом периоде. Из 32 случаев первой группы лишь в 2 наблюдалось, в умеренной степени, ослабление

1) Ibid.

2) Comptes rendus de Soc. de Biologie, 1927, t. 97, № 25.

3) Цит. по Штерн и Локшиной.

4) Comp. r. de la Soc. de Biologie, 1927, t. 97, № 25.

5) Das reticulo-endotheliale System in der Schwangerschaft, 1927, Berlin.

проходимости мозговых оболочек; во всех остальных проходимости их была нормальной, поскольку дело не шло о токсикозах беременности,—при этих последних почти всегда проходимость оказывалась увеличенной. Что касается 110 случаев второй группы, среди которых в 9 имела место эклампсия, то оказалось, что в последние недели беременности, а особенно во время родов, проходимость мозговых оболочек в большом % случаев бывает значительно повышена. Это изменение, повидимому, встречается чаще и бывает сильнее выражено у первородящих, чем у многородящих, особенно же сильно оно бывает выражено у экламптических. На основании всех своих исследований автор предполагает, что это увеличение проходимости является типичным состоянием оболочек для эклампсии. «Во всяком случае,—говорит он,—гемолитическая реакция могла бы приобрести значение для дифференциального диагноза эклампсии». Обратное развитие этих свойственных беременности изменений наступает постепенно,—нормальное состояние достигается, в среднем, лишь через 4—6 недель после родов, а часто и позднее. Кормление, повидимому, не оказывает влияния на проходимость оболочек. Какого-нибудь определенного соотношения между тяжестью болезней беременных и проходимостью мозговых оболочек не наблюдается, но известная связь здесь очевидна,—далеко идущий, хотя и не абсолютный параллелизм, несомненно, существует между проходимостью мозговых оболочек и, напр., *hydrps gravidarum*, а также родственными ему заболеваниями.

Heilig и Haff¹⁾ исследовали проходимость мозговых оболочек во время менструации при помощи метода с уранином и получили поразительные данные,—именно, что концентрация уранина в цереброспинальной жидкости в первые дни менструального периода в 10 раз сильнее, чем в межменструальный период. На 3-й день менструации концентрация почти приближается к норме. Benda своими опытами подтверждает это. «Здесь мы стали перед интересным явлением,—говорит он,—что барьер повреждается не только под влиянием патологических изменений (менингит, прогрессивный паралич и др.), но и при физиологическом влиянии половых желез». Чтобы проверить это положение, Heilig и Haff делали впрыскивания животным экстрактов из яичника и щитовидной железы. Оказалось, что, если эти экстракты вводились порознь, то это не оказывало влияния на проходимость оболочек, при комбинации же их исследователи наблюдали усиление проходимости. На основании этих опытов можно думать, что функциональное состояние барьера находится под гормональным влиянием. Этим-то обстоятельством, вероятно, и объясняется тот факт, что начало беременности во многом похоже на менструальный период,—менструация во многих отношениях представляет как бы миниатюрную картину беременности, причем в том и другом случае, повидимому, играют большую роль гормоны желтого тела. Во вторую половину беременности, по исследованиям Benda, функцию желтого тела берет на себя плацента.

Изучая на кроликах влияние беременности на деятельность ГЭБ в разные сроки беременности,—с первых дней до времени наступления, родов,—Штерн и Локшина²⁾ не могли, однако, подтвердить опытов Benda: ни коллоиды, ни кристаллоиды в нормальном состоянии животного не проходили через ГЭБ и не обнаруживались ни в цереброспинальной жидкости, ни в нервной ткани. Отравление СО и алкоголем производило у опытных (беременных) животных то же действие, как и у контрольных: подистые и железистианые препараты не проходили через барьер, а Tripanblau и Kongoroth проходили через него. Равным образом опыты Wolter'a, Jacobi и Kolle³⁾ не подтвердили опытов Heilig'a и Hoff'a о проходимости ГЭБ в известной фазе менструации.

Штерн, Локшина и Фальк⁴⁾ делали также опыты с сопротивляемостью плацентарного барьера—в виду того важного значения, которое имеет деятельность последнего для нормального развития и жизни зародыша. Уже ранее Штерн и Pasquier установили, что плацентарный барьер относится к некоторым веществам, циркулирующим в крови, так же, как и ГЭБ. Последние же опыты показали, что у животных (кроликов) в различных стадиях беременности, при впрыскивании в кровь матери Tripanblau, Kongoroth'a и железистианых препаратов, вещества эти никогда не обнаруживаются в крови зародыша, следы

1) Цит. по Benda.

2) Comptes rendus, 1925, № 25.

3) Цит. по Штерн.

4) Ibid.

же подистого Na могут быть обнаружены. Висмут также не проходил через плацентарный барьер (в одном только случае были найдены следы его). После отравления кроликов СО сопротивляемость плацентарного барьера по отношению к иоду и висмуту уменьшается. Железоцианистые препараты и Tripanblau не обнаруживались у зародышей и после отравления матери СО; также и Kongoroth никогда не был найден у зародыша, хотя обнаруживался в амниональной оболочке. В этом отношении замечается известная разница между ГЭБ и плацентарным барьером.

Проф. Сперанский¹⁾ идет дальше в изучении этого замечательного феномена. Он придает значение тому, что ГЭБ в одних случаях является приспособлением защитного характера, обеспечивающим в известной мере постоянство состава мозговой среды, в других же, именно, в патологических случаях, существование его является источником опасностей для организма. Некоторые токсины, напр., тетанический, очень легко проникают через барьер и вступают в связь с нервными элементами, тогда как антитела барьером задерживаются. Токсины, вступая в связь с мозгом, задерживаются в нем и не выводятся за его пределы, тогда как антитоксины, если и проникают в мозговую ткань, то быстро выводятся из нее (Ranson)²⁾. Введение специфических антител в субдуральное и субархноидальное пространства не обеспечивает попадания их в мозг, так как, повидимому, пространства эти являются по отношению к мозгу пространствами, куда мозг выделяет, но откуда обычно не черпает³⁾.

Выше, из работ других исследователей, мы видели, что, дабы сделать ГЭБ проходимым для антитоксинов или некоторых химических веществ, можно вводить в кровяное русло уротропин, искусственно вызывать асептический менингит или производить отравление животных. Сперанский делает для этого попытки применить т. наз. «буксирование»⁴⁾. Во время своих опытов он заметил, что, если у собаки извлечь большое количество цереброспинальной жидкости (7—10 куб. с.), затем, не отнимая шприца, ввести жидкость обратно и снова извлечь ее, то она не будет уже бесцветной, а становится желтоватой. При повторении этого приема окраска жидкости делается все более и более желтой. Автор объясняет это тем, что сосуды, которые идут в самом веществе мозга, не выдерживают следующего друг за другом повышения и понижения давления и начинают пропускать то, чего обычно они не пропускают; поэтому в район центральной нервной системы получают доступ такие вещества, которые при обычных условиях не могут выдти за пределы кровеносных сосудов,—при описанных, искусственно созданных условиях, при которых временно получается «huregaemia ex vaso», сыворотка из сосудов начинает проникать в мозг.

Пользуясь приемом „буксирования“, автор и производил все свои последующие опыты, техника которых была почти всегда одинаковой. Двум кроликам, напр., вводилась в ушную вену антирабическая сыворотка, и у одного из них делался субокципитальный прокол, извлекалась цереброспинальная жидкость (1,0—1,6), тотчас же вводилась вновь и снова извлекалась, причем иногда этот прием повторялся 1—2 раза. После последнего извлечения жидкость уже не вводилась, чтобы оставить в мозгу пониженное давление. Приблизительно через 1—2 часа после этого кролики заражались интрацеребрально (путем трепанации). Обычно антирабическая сыворотка, введенная в цереброспинальную жидкость, проявляет свое действие слабо и неверно, потому что она не встречается с вирусом; прием же „буксирования“, разрушая ГЭБ механическим путем, обеспечивает проникновение ее в мозговую ткань. При опытах все контрольные кролики заболели и погибли так, как будто им сыворотка не вводилась совсем; из опытных же заболел только один, которому, благодаря закупорке иглы, не удалось проделать приема „буксирования“. Все остальные остались здоровыми. Насколько известно автору, это были первые опыты, когда антирабическая сыворотка, даже слабого титра, будучи введена в кровь, проявила свое специфическое действие в организме. Опыты на кроликах с антитоксической дифтерийной сывороткой при „буксировании“ после заражения их дифтерийным ядом дали автору также вполне благоприятные результаты. Напротив, опыты со столбняком на кроликах не дали практических результатов,—все животные погибли, хотя опытные кролики переживали контрольных.

1) Гигиена и Эпидемиология, 1927, № 3.

2) Цит. по Сперанскому.

3) То же.

4) Это название автор считает несомненно удачным.

Объясняется это, очевидно, той особо-прочной связью с мозговым веществом, которой отличается тетанический токсин.

На заболевших людях автор также имел ряд успехов от применения специфической сыворотки, вводимой в позвоночный канал после предварительного максимального извлечения цереброспинальной жидкости с образованием в субдуральном пространстве „гиперэмии ex vaso“. Извлечение большого количества жидкости путем отсасывания ее шприцем оказалось безопасным, если производить его субдурально поясничным проколом, после медленного извлечения 40,0—100,0 куб. с. цереброспинальной жидкости, причем введение ее повторялось, с промежутками в 1—2 дня, всего до 4—5 раз, вплоть до ясных и более длительных признаков улучшения. Уже после первого введения припадки столбняка через 10—12 час. ослабевали, но затем снова усиливались, чтобы вновь уступить повторной операции. Из 5 больных, леченных таким образом, умерла лишь одна, у которой не удалось добыть цереброспинальной жидкости (punctio sicca).

Опыты с дизентерийным токсином, произведенные д-ром Пономаревым под руководством проф. Сперанского, у здоровых кроликов дали также же результаты, т. е. животные или не заболели вовсе, или заболели, но слабее, чем контрольные. Зато, когда антитоксическая сыворотка вводилась в кровь уже заболевшим кроликам (при кровавом поносе и особенно после появления параличных симптомов), то эффекта не получалось. Во многих случаях такого рода получались впрочем и хорошие результаты при одновременном введении сыворотки в кровь и в субдуральное пространство. 4 раза получилось выздоровление у кроликов, которые лежали „пластом“. При одном субдуральном введении эффект был слабее. Такое субдуральное введение сыворотки не требовало отсасывания большого количества цереброспинальной жидкости и разрежения пространства в мешке; автор объясняет это тем, что, повидимому, дизентерийный токсин связывается с мозговым веществом непрочно и легко уступает перед большей жадностью к нему антитоксина.

Из приведенных опытов видно, что не все токсины и не все антитоксины одинаково прочно связываются с мозговым веществом, напр., дифтерийный токсин связывается с мозгом настолько непрочно, что даже подкожное и внутримышечное введение сыворотки дает хорошие результаты. Наоборот, токсин столбняка настолько прочно связывается с мозговым веществом, что от введения противостолбнячной сыворотки обычным путем получается только относительный эффект, и лишь после значительного отсасывания цереброспинальной жидкости эффект бывает хороший. Есть сыворотки (поливалентная стрептококковая, стафилококковая, тифозная, холерная и др.), которые действуют настолько неверно, что от применения их совсем уже отказались.

Отчего же зависит такая инактивность этих сывороток в организме животного, тогда как *in vitro* они отчетливо проявляют свое действие? Возможно, говорит Сперанский, что перечисленные сыворотки не встречаются с своим вирусом, по крайней мере той частью его, которая проникла в мозговую ткань и более или менее прочно связалась с ней. Пример дифтерийной сыворотки, которая проявляет свое действие даже будучи введена в небольшом количестве под кожу, заставляет предполагать, что это зависит не от особых свойств самой сыворотки, а от новых свойств ее токсина, который идет впереди и разрушает ГЭБ. Известно, что вслед за дифтерийным токсином в район центральной нервной системы могут проникать многие вещества, которые обычно проникнуть туда не в состоянии. Проникая в мозг, дифтерийный токсин, как образно выражается автор, „оставляет дверь за собой открытой“, другие же токсины проникают туда и „дверь за собой закрывают“.

Проф. Сперанский придает большое значение специфическому поражению нервной системы при всех инфекционных заболеваниях, особенно при молниеносных формах последних, когда местные явления не успевают еще развиться. В обычных случаях, к сожалению, симптомами поражения нервной системы признаются лишь такие, нервный характер которых стоит вне сомнения (помрачение сознания, бред, боли, параличи и проч.); но ими далеко не исчерпываются расстройства функций головного и спинного мозга. Наши сведения, напр., относительно трофической и вегетативной функции мозга еще недостаточны, и может быть, то, что иногда считается осложнением или местным поражением, есть ничто иное, как результат расстройств этих функций центральной нервной системы.

Это побудило автора произвести испытание всех специфических сывороток при тех или иных условиях проникновения их в район центральной нервной си-

стемы. Так как многие инфекционные заболевания не могут быть воспроизведены на животных, то он обратился к клиническому материалу, — исходя из того соображения, что эксперименты такого рода в худшем случае дали бы только отрицательный результат, не принеся никакого вреда больному. До сих пор им были произведены опыты на скарлатинозных, коревых больных и на больных с эпидемическим цереброспинальным менингитом.

Антискарлатинозная сыворотка обычно должна быть вводимая в больших количествах (100—200 куб. с.), — очевидно потому, что вещества, не проникающие через ГЭБ, временно получают эту способность, если концентрация их в крови будет выше известного „порога проникновения“. Лишь тогда они проникают в район центральной нервной системы, что является необходимым условием их действия. Если же антитоксин подвести к мозгу, то специфическая реакция проявится скорее и при меньшем количестве сыворотки. Опыты с этой сывороткой были произведены на 9 тяжелых больных. Предварительно у них выпускалось 15—20 к. с. цереброспинальной жидкости, затем интралиомбально вводилось 4—10 куб. с. сыворотки. Один больной умер от отека легких прежде, чем реакция могла еще проявиться. Полный эффект (падение ¹⁰, исчезновение сыпи, резкое улучшение общего состояния) получился в 5 случаях из 8; в 2 остальных случаях эффект был неполный, а в одном его вовсе не получилось ни при лиомбальном, ни при внутримышечном введении большого количества сыворотки. Лучшее, по наблюдениям автора, вводить 8—10 куб. с. сыворотки, хотя и при небольших дозах (4—5 куб. с.) происходит понижение ¹⁰, исчезает сыпь и пр.

При заболевании корью детей проф. Сперанский применил с лечебной целью субдуральное введение сыворотки реконвалесцентов в 2 случаях. У контрольных больных, которым сыворотка вводилась в кровь, проявления болезни начались на следующий день, при введении же сыворотки субдурально, у первого больного, где сыворотка была введена в недостаточном количестве, сыпь и повышение появились только на пятый день, держались сутки, и затем все явления исчезли. Во втором случае сыворотка было введена вначале высыпания при существовании пневмонического фокуса; через 12 часов после того ¹⁰ упала ниже нормы, пневмонический фокус исчез и уже через сутки не мог быть обнаружен. Таким образом, если и при наличии свободного токсина в организме (случай первый, когда сыворотки было введено недостаточно), блокирование одной только центральной нервной системы прерывает симптомы болезни, то надо предположить, что корь есть нечто иное, как коревое заболевание мозга.

Эпидемический цереброспинальный менингит представляет интерес потому, что при нем антиген находится в мозгу. А так как выход из района мозга является беспрепятственным, и вещества, находящиеся в центральной нервной системе, могут попадать в кровь, то можно предположить, что при этом заболевании иммунизация начинается уже с момента самого заболевания и что к началу искусственной иммунизации в крови уже находится известное количество специфических антител; но оно мало, почему и не достигает „порога проникновения“ в район центральной нервной системы. Искусственная же иммунизация служит как бы толчком для начавшегося уже процесса активной иммунизации. Больной таким образом как бы „носит свою аптеку в кармане и не имеет только ключа, чтобы воспользоваться ею“. Метод буксирования дает возможность временно нарушить ГЭБ и помочь проникновению специфических антител в район центральной нервной системы. Лечение с применением буксирования обычно присоединяется, при менингите, к тем пункциям, которые при этой болезни приходится постоянно делать для извлечения цереброспинальной жидкости. Все 4 случая автора кончились выздоровлением, хотя все были тяжелыми. Начинать буксирование можно с конца 2-й или начала 3-й недели заболевания.

В дальнейшем проф. Сперанский поставил себе целью изучить действие и других специфических сывороток (стрепто- и стафилококковых, брюшинотифозной, холерной и пр.) и попытаться способом буксирования лечить сифилис в том периоде, когда начинают развиваться мозговые явления, так как надо предполагать, что в это время имеющийся в организме антиген не образует достаточного количества антител, которые могли бы проникнуть за „порог проникновения“, почему мозг является единственным неиммунным органом, тогда как остальной организм сохраняет иммунитет и противостоит реинфекции. Метод буксирования дает надежду на то, что ГЭБ будет нарушен во всю толщу мозга, и специфические вещества смогут подводиться к самому месту поражения.

С перанский считает пока преждевременным переносить данные экспериментальных исследований в клинику, но думает, что уже теперь можно высказать ряд предположений:

1) Появление симптомов т. наз. общего заболевания указывает на то, что в болезненный процесс вовлечена центральная нервная система. Таким образом проникновение токсина или вируса в район этой системы и связь его с мозгом есть первое и необходимое условие общего заболевания.

2) Многие болезненные явления, которые рассматриваются, как местные симптомы, не суть таковые по существу, а только указывают на поражение соответственного отдела центральной нервной системы. В связи с этим понятие о нервных (мозговых) симптомах должно быть расширено. Исчезновение некоторых местных симптомов после иммунизации только одной центральной нервной системы указывает на то, что т. наз. „местные реакции иммунитета“ являются в значительной мере функцией этой системы.

3) Специфическое свойство многих, — а, может быть, и всех, — лечебных сывороток проявляется только при условии проникновения их в район центральной нервной системы. Поэтому необходимым условием пассивной иммунизации является иммунизация этой системы.

4) Связь токсинов (вирусов) с мозговым веществом неодинаково прочна: в одних случаях она может быть расторгнута легко (дизентерия, корь и др.), в других — лишь с большим трудом (столбняк, бешенство); в связи с этим и приемы применения антитоксинов должны меняться.

5) Можно думать, что извлечение цереброспинальной жидкости с образованием „гиперэмии ех васо“ временно изменяет ток жидкости в мозгу, и доступ введенных в субарахноидальное пространство веществ к глубоким частям мозга увеличивается.

6) Прием „буксирования“ влечет за собой временное изменение проходимости сосудистой стенки в сосудах мозга (временное разрушение барьера); при этом увеличивается доступ к мозгу находящихся в крови антител.

7) Можно думать, что для тех процессов, при которых антиген находится в мозгу, необходимым условием излечения является известная концентрация специфических антител в крови, достигающая „порога проникновения“ в район центральной нервной системы. Если этот порог не достигнут, то организм может погибнуть и при наличии специфических антител в крови. Таким образом в организме степень иммунитета неодинакова для всех органов, — в то время, как все органы оказываются защищенными со стороны крови, мозг может оказаться беззащитным.

8) В некоторых случаях введения специфических сывороток в район центральной нервной системы в организме остаются в силе условия развития активного иммунитета (корь).

9) Можно думать, что при субдуральном применении сыворотки реконвалесцентом (корь, сыпной тиф) нужно считаться с групповой реакцией крови. Во всяком случае реакция на введение одной и той же сыворотки в разных случаях бывает различна.

В заключение проф. С перанский повторяет, что считает еще преждевременным перенесение имеющихся у него наблюдений в клинику, хотя его опыты на больных и не давали плохих побочных результатов и осложнений. Он советует оставлять буксирование для тех процессов, когда антиген находится в мозгу. Сюда он относит также детские токсикозы, когда антиген, находящийся в крови, не достигает порога проникновения в мозг. Во всех других случаях рекомендуется делать субдуральные инъекции, при которых, если и бывает раздражение, то оно быстро проходит от наркотических средств. В тяжелых случаях дифтерии и скарлатины буксирование опасно и бесцельно, так как обыкновенно цереброспинальной жидкости бывает мало. В самых тяжелых случаях, особенно в состоянии агонии, конечно, ничто уже помочь не может. Полезное действие сыворотки начинается через 8—12 часов, но токсические свойства ее могут проявиться и раньше, и тогда, как бы ни вводили ее, результат будет плохой.

Из всего изложенного видно, какие широкие перспективы открывает изучение гэмато энцефалического барьера. Если это изучение укажет способ не только открывать, но и закрывать доступ к центральной нервной системе различным ве-

ществам, циркулирующим в крови, научит вовремя блокировать мозг и ограждать его от поступления ядовитых веществ, то, надо думать, течение многих инфекционных болезней примет другой характер и не будет иметь столь грозных последствий, какие оно имеет теперь, благодаря влиянию яда на мозговые центры. Этим же способом можно будет обрывать течение т. наз. „локализованных“ процессов, как показали опыты проф. Сперанского с коревой пневмонией, а также и профилактика болезней, может быть, даст более реальные результаты.

В заключение считаю долгом выразить благодарность д-ру Н. Н. Блаженскому за указания и предоставление литературы.

Рефераты.

а) Туберкулез.

201. *Лечение легочной чахотки препаратами золота.* С. Klieneberger (Fortschr. d. Ther., 1927, № 23), применяя у 42 больных кризолган и санокризин, в виде впрыскиваний, получил настолько благоприятные результаты, что совершенно оставил теперь лечение туберкулином, практиковавшееся им 20 лет. Только в 4 случаях у него не получилось никакого улучшения, во всех же остальных оно наблюдалось, и частью очень значительное, с большими нарастаниями веса. При этом санокризин оказался действующим энергичнее, чем кризолган.

С. С-в.

202. *О происхождении пнеймоплевритов.* Как известно, Graetz объясняет развитие пнеймоплевритов при искусственном пнеймотораксе переходом воспалительного процесса с тbc очагов на близ лежащую плевру, вследствие сжатия легкого воздухом, причем экссудат образуется чаще непосредственно после первых же вдуваний. В других случаях жидкость появляется через 4—8 мес., нося характер транссудата. Следовательно, этиология плевритов неодинакова. Меерсон (Вопр. Губ., 1927, № 11), изучив этот вопрос экспериментально и клинически, пришел к выводу, что поздние транссудаты образуются вследствие изменения эндоплеврального давления под влиянием нарушенной резорбции газа в измененной фиброзными разращениями легочной ткани (длительное сжатие воздухом ведет, как известно, к прорастанию соединительной тканью не только пораженных, но и здоровых частей коллабированного легкого). Эти транссудаты, вследствие облитерации устьиц Resklinghausen'a и утолщения плевральных листков, рассасываются с большим трудом. Автор для избежания этого осложнения рекомендует не стремиться к полному сжатию легкого, а в каждом случае находить optimum давления, при котором происходит уменьшение токсических явлений. Этого оптимума эндоплеврального давления и следует в дальнейшем придерживаться. В своих случаях автор методикой парциального пнеймоторакса добился уменьшения пнеймоплевритов с 48% до 5%.

М. Ойфебах.

203. *Сухость при тbc костей.* Вауеру (Zentr. f. Chir., 1927, № 49) удавалось получать иногда паразитальное улучшение костного тbc путем ограниченного введения жидкостей (втечения 14 дней только чашка молока утром и чашка чаю вечером, больше никакой жидкости). Кроме бугорчатки, способу этому поддаются и другие заболевания костей. V. Chlumsky (ibid., 1928, № 6) тоже заметил, что уменьшение введения жидкостей до 400 куб. стм. в сутки (на 4 недели) и запрещение соли, пряностей, колбас и консервов часто влияют при хирургической бугорчатке очень благоприятно на общее состояние больных.

С. С-в.

б) Физиотерапия.

204. *Успехи радиотерапии* описывает Ваует (по Ver. ü. d. ges. Gyn., Bd. XII). Значительным прогрессом в этой области является введение радия в толщу опухоли при помощи игол. Обязательным условием такой терапии является точное определение границ опухоли, что при раках матки и параметриев достигается с помощью чревосечения; таким образом возникает как бы особый вид хирургии, целью которого является создание доступа для приложения радия. Так как продолжительность деления клеток при раках достигает 15—20 дней, то отсюда вытекает