

Отдел I. Оригинальные статьи.

Из Фармакологической лаборатории Казанского Гос.
ветеринарного института.

Некоторые данные об антагонистическом действии Иприта и Хлористого кальция¹⁾.

Проф. П. И. Попова.

Начало текущего века должно быть, между прочим, отмечено введением в практику военных действий нового оружия, которое резко отличается от ранее известных родов последнего. Особенностью старого оружия было то, что оно вызывало кровотечения, от которых и погибали сражавшиеся. Новое же оружие не повреждает кровеносных сосудов, оно делает войну менее кровопролитной, почему и можно было бы думать, что оно действует более гуманно. На самом деле это, однако, далеко не так,— во многих отношениях новое оружие действует хуже прежнего. Это оружие—отравляющие вещества (О. В.), получившие столь широкое применение в последнюю войну, а в будущих войнах обещающие приобрести еще большее значение, почему им повсюду и уделяется в настоящее время серьезное внимание.

Говоря об О. В. вообще, важно отметить, что, если им свойственно при некоторых условиях наносить большой вред организму, то при других с ними можно бороться, иногда очень успешно; такие меры защиты, как, напр., маски, в состоянии предотвращать отравление почти вполне. Есть, впрочем, среди них и такие, против которых защищаться очень трудно. Таков, напр., иприт, занимающий едва ли не главное место среди отравляющих веществ, применявшимся в мировую войну 1914—1918 гг.

Иприт, или дихлордиэтилсульфид, представляет собою вещество, известное химикам уже очень давно, еще задолго до мировой войны. Германия оценила это средство должным образом, выпустив его под Ипром в ночь под 12 июля 1917 г. Иприт—маслообразная жидкость, в чистом виде прозрачная, бесцветная, с очень незначительным запахом, обладающая очень низкой упругостью пара — при 20° С 0,06 мм. ртутного столба, Т⁰ кипения его от 216° до 217°. Он плохо смешивается с водой, но хорошо с углеводородами нефти, как керосином и бензином, а также органическими растворителями — эфиром, алкоголем, хлороформом, нейтральными жирами; между прочим, иприт растворяется в каучуке или резине. Следовательно, его коэффициент распределения (Teilungskoefficient) между липоидами и водой очень высок (Fligу и. Wieland). Технический иприт, с которым я имел дело, представляет собою жидкость темного цвета, с очень сильным запахом, упорно держащимся на предметах очень долгое время.

¹⁾ Доложено в объединенном заседании Научно-исследовательского кружка при ячейке Осоавиахима в Каз. вет. инст. и Татотдела Российского вет. общества 17/II 1928 г.

Особенностями иприта являются его большая стойкость и незначительная испаряемость, особенно зимой, когда он превращается в твердое тело, утрачивая поэтому в значительной степени способность приставать к одежде бойцов, увлажнять ее и проникать сквозь ткани к коже. Этим иприт отличается от люизита, который в теплую погоду в присутствии влаги легко разлагается. Поэтому иприт следует рассматривать, как стойкое отравляющее вещество в летнее время, а люизит — как устойчивое О. В. в зимние месяцы.

Иприт является очень сильным клеточным ядом (Flury u. Wieland). Механизм его действия заключается во внутриклеточном отщеплении соляной кислоты, хотя полностью этот вопрос еще не освещен, так как есть основание считать его более сложным,— предполагать здесь, помимо роли галоидного радикала, еще влияние других атомных групп в молекуле иприта. Он убивает безвозвратно всякую клетку, с которой соприкасается,— эпителий, эндотелий капилляров, эритроциты,— и растрескивает обмен веществ. На коже вначале поражается им эпидермис, который набухает и слущивается, затем — сосочковый слой с капиллярными сосудами и дальше глубокие части (Heitzmann). Повреждение капилляров выражается в их расширении и увеличении порозности сосудистых стенок (Heitzmann). За этим следует гиперемия кожи с весьма значительной экссудацией, и наступает растройство кровообращения с очень вялой склонностью к заживлению. Убитая ткань является благоприятным субстратом для развития микроорганизмов. Только что указанные авторы обстоятельно изучали этот вопрос еще в 1921 году, с фармакологической (Flury u. Wieland) и патолого-гистологической (Heitzmann) точек зрения. Не останавливаясь на подробном рассмотрении их работ, перейду к клинике накожного отравления ипритом.

Обычно после нанесения этого вещества на кожу человека возникает реактивное воспаление со всеми присущими ему симптомами, проявляющимися весьма резко. У животных отравление это протекает несколько иначе, что обусловливается более мощным строением их кожи,— ее толщиной, наличием пигмента и волосяного покрова. Поэтому у них нет возможности видеть реакцию сосудов, невсегда прощупывается припухлость кожи и т. д. Только белые кролики дают более или менее ясную картину воспаления, вообще же нужно сказать, что *caeteris paribus* животные менее чувствительны к кожному действию иприта.

Через некоторое время после применения иприта у животных, помимо блеска волос от смачивания этим веществом, некоторого их слипания и ограничения от нетронутых участков, замечается местное раздражение, на которое указывает само поведение животного: лошадь или собака, замечая одно приближение какого-либо предмета к участку, на который нанесен иприт, реагируют на это, при дотрагивании проявляют болезненность. При стоянии животного заметно, как лошадь, видимо, все время держит в сознании эту болевую точку, она поворачивает туда голову и все время машет хвостом. Собаки, при нанесении иприта на глаз, все время, целыми днями оборонительно обмахивают его лапой, при дотрагивании к смазанной этим веществом коже взвизгивают и кусаются. Нужно отметить, что глаз собаки чрезвычайно чувствителен к иприту,— гораздо более чувствителен, чем глаз лошади. У человека иприт вызывает весьма характерное ощущение зуда. Повидимому, то же самое имеет место и

у животных, так как у них наблюдается желание чесать пораженное место, грызть его зубами, облизывать; последнее, напр., имело место в моих опытах с кроликами, которые поэтому погибали от поражения пищеварительных путей, пока я не стал наносить иприт на недосыгаемых для слизывания местах.

Вместе с этим раздражением у человека подвергшаяся действию иприта кожа краснеет, на ней появляются сначала изолированные, затем последовательно сливающиеся эритемы, которые имеют наклонность распространяться по всему телу и довольно скоро переходят в стадию пузырей с последующим превращением их, в ряде случаев, в язвенные поверхности. У животных образования пузырей не наблюдается, а чаще получается омертвение кожи с превращением ее в твердую, толстую корку, вокруг которой и совершается реакция, направленная к отторжению этого участка. Процесс этот протекает чрезвычайно вяло и долго,—месяцы, причем это зависит от дозы яда. Ог этого зависит и неодинаковый исход болезни: в дальнейшем может быть или полное восстановление кожи и ее функций, или дефект с рубцеванием, а у животных—с бесперстностью. Все эти изменения являются результатом непосредственного действия на кожные покровы О. В., способного проникать через одежду и проявляющего свое токсическое действие на поверхности кожи и в глубине ее (до потовых желез у лошадей), благодаря способности иприта растворяться в липоидах, являющихся поэтому его проводниками.

С целью терапии в свежих случаях попадания иприта на кожу рекомендуется механическое удаление яда помошью ваты или фильтровальной бумаги, смоченных каким-либо растворителем иприта. Эта мера, мне кажется, более плодотворна у человека, чем у животных. У первого вата, обильно пропитанная растворителем и проводимая осторожно, без надавливания, по лишенной шерсти коже прямо соприкасается с последней, и, следовательно, иприт может быть удален полностью; у животных же между кожей и ватой имеется еще слой волос, который затрудняет полное и быстрое удаление находящегося на коже иприта. Легче удалить яд с выстриженной кожи, но при поражении обширных участков последней эта мера является трудно выполнимою. Вообще нужно сказать, что при лечении кожи у животных волосяной покров всегда создает некоторые неудобства, в частности и при О. В.—при лечении предложенными для этой цели наружными средствами, в том числе и химически обезвреживающими иприт веществами.

К этого рода средствам относятся в первую очередь хлориновая известь (в форме хлорно-известкового молока), далее раствор Dakin'a, aqua chlori и особенно хлорамин, представляющий собой хлорированный в амидо-группе паратолуолсульфоамид. Это вещество, растворяющееся в воде, действует и бактерицидно, причем не уступает суплеме в этом отношении и в 100 раз сильнее фенола. 1 литр 10% его раствора дает 4 литра кислорода, так что это вещество действует комбинированно с хлором, связанным с ядром лабильно. Хлорамин неядовит, и растворы его прочны,—их можно неделями сохранять без необходимости повторного контроля. Все указанные хлоросодержащие препараты действуют по типу галоидов, т. е. окисляющим образом, превращая иприт в неядовитые сульфоксиды. К разрушителям иприта относится также зеленое мыло с водой,—иприт в последней подвергается гидролизу и обезвреживается;

зеленое мыло, как щелочное, способно размягчать верхние слои эпидермиса и тем помогать удалению иприта, уже проникшего в кожу. Применяются также вещества, действующие активным кислородом, особенно марганцевокислый калий.

Все сказанное относится к наружной терапии. Переходя теперь к внутренней терапии, остановлюсь на препарате, который в моих опытах оказался антагонистом иприта,—хлористому кальцию. Последний известен в настоящее время, как вещество безусловно необходимое для организма и для клетки, носитель жизни и специфических функций которой—ядро—является главным обладателем извести. Кальций играет огромную роль в обмене веществ. Большое значение принадлежит ему и в патологии сердца, где в настоящее время он расценивается, как „минеральная наперстянка“, и только химическая простота вещества, повидимому, не внушиает к нему достаточного доверия. Далее, кальций дает поразительные результаты при тbc, о чем свидетельствуют многочисленные наблюдения Розена, играет выдающуюся роль в свертывании крови, при кровотечениях, наконец, предупреждает воспалительные явления: опыт показывает, что ткани после впрыскивания под кожу хлористого кальция не поддаются или почти не поддаются экспериментально вызываемому воспалению.

Механизм противовоспалительного действия хлористого кальция основан, повидимому, на уменьшении порозности сосудов, благодаря уплотнению эндотелия и особенно межклеточного коллоидального вещества, и проявляется в „вяжущем“ действии кальция на сосудистый эндотелий и другие ткани. Легко видеть, что эти черты действия кальция совершенно противоположны процессам, развивающимся при действии на ткани иприта, о которых была речь выше. Этим и объясняются результаты, полученные Chiari u. Januschke, Leo, v. d. Welden'ом и Meuer'ом. Отравляя животных (собак, кроликов, морских свинок) яодистым натром, ипритом, тиозинамином, дифтеритическим и тетаническим токсинами, эти авторы вызывали общирные излияния в плевру, брюшину и перикард, а также местное воспаление конъюнктивы и др. слизистых оболочек, которое быстро и полностью проходило при применении кальция. Предварительным введением последнего эти воспалительные явления предупреждались. Laqueur и Magnus предотвращали кальцием отек легких от фосгена.

Противовоспалительное действие кальция есть факт, теперь неоспоримый, и, исходя из него, я решил испытать это средство при отравлении животных ипритом,—тем более, что по этому вопросу в текущей литературе указаний мною не найдено.

В своих опытах я наносил иприт на кожу и слизистую оболочку глаза,—на первых порах чаще на эту последнюю, так как здесь очень удобно следить за течением болезни и эффектом лечения (на коже иприт вызывает долго длиющиеся изменения, картина которых является неособыенно яркою). Большая часть моих опытов была поставлена на кроликах, причем именно на данных этих опытов и базируются последующие мои выводы. Опыты с собаками и лошадью были у меня только ориентировочными.

Для опытов мною брались преимущественно белые кролики, попарно, которые пред опытами обследовались и вообще ставились в условия, необходимые для точности опыта; кожные поражения изучались у них после удаления волос.

Из пары животных одно оставалось контрольным, другое подвергалось подготовке, которая заключалась в том, что под кожу ему вводился хлористый кальций. Делалось это утром, а на другой день в то же время и через 2—3 часа обоим животным вводился в конъюнктивальный мешок приготовленный ex tempore водный раствор иприта, а на кожу туловища и наружную поверхность ушной раковины наносился иприт per se. Затем регистрировались все происходившие изменения, причем тому же животному вводился хлористый кальций повторно. Не имея места для изложения всех протоколов моих опытов, приведу, в качестве примера, описание одного опыта, свидетельствующее, что животные, подготовленные хлористым кальцием, реагируют на иприт совсем не так, как контрольные.

О П Ы Т № 3.

Кролик № 1—1520,0, кролик № 2—1750,0 весом. Кролику № 2 впрыснут под кожу Ca chloratum crystall. rug. в 5% растворе в 2 ч. 10/I 1928 г., вечером в 7 ч. в тот же день и утром 11/I, а через 2 ч. обоим кроликам введен иприт—свежий водный раствор его по 3 капли в конъюнктивальный мешок и иприт per se—на кожу по 3 кап., на наружную поверхность ушной раковины по 1 капле. В последующее время кролику № 2 Ca chloratum впрыскивался повторно. Результаты при этом получились следующие:

		Глаз.		Кожа спины.		Ухо.	
		Кролик № 1.	Кролик № 2.	Кролик № 1.	Кролик № 2.	Кролик № 1.	Кролик № 2.
11/I	12 ч. д.	От иприта местное раздражение, частое мигание, обтирание лапкой.	Тоже.	Видимой реакции нет.		Реакции	нет.
	3 ч.	Ясная гиперемия.	Реакции нет.	"	"	"	"
	7 ч. в.	Глаз почти закрыт, резкая гиперемия, слабое гноетечение.	Глаз открыт, чуть заметная гиперемия, гноя нет.	Появление гиперемии вокруг отравленного участка.	Реакции нет.	Ясная гиперемия вокруг отравленного участка.	Реакции нет.
12/I	10 ч. у.	Глаз закрыт, веки слизились, отек век, болезненность, резкая гиперемия, роговица нормальна.	Глаз открыт, гноя нет, отека и опухания нет, слабая гиперемия, роговица нормальна.	Резкая гиперемия, болезненность, темное пятно с пятачек, набухłość, складчатость, кожа не собирается, неподвижна.	Реакции нет.	Резкая гиперемия, раковина утолщена, болезненность.	Реакция почти отсутствует.
	6 ч. в.	Тоже и чуть заметные точечные кровоизлияния.	"	Тоже, чуть заметные точечные кровоизлияния	"	Тоже, ясно заметные точечные кровоизлияния.	Реакции нет.

		Глаз.		Кожа спины.		Уха.	
		Кролик № 1.	Кролик № 2.	Кролик № 1.	Кролик № 2.	Кролик № 1.	Кролик № 2.
13/I	10 ч. у. 3 ч. д. 7 ч. в.	Тоже, ясно заметные кровоизлияния.	"	Тоже, ясно заметные кровоизлияния.	"	Тоже, увеличение точечных кровоизлияний.	Реакции, нет.
14/I	10 ч. у. 3 ч. д. 7 ч. в.	Глаз полуоткрыт, резкая гиперемия, гноетечение.	"	Ясное воспаление, гиперемия, пораженный участок превращен в толстую корку.	Воспаления нет, участок малого размера, сморщился.	Большие кровоизлияния, ясное воспаление, образование корки.	Реакции нет, появление высохших чешуек эпидермиса.
15/I	10 ч. у.	Глаз открыт, гноетечение, гиперемия ясная, роговица нормальна, на веках волосистой покров исчезает.	Глаз почти нормален.	Толстая, высыхающая корка, с краев загибающаяся кверху и, отторгаясь, прикрепленнаяочно в центре участка.	Тонкая, сморщенная корочка, почти отторгнутая.	Корка толстая, прикреплена прочно, вокруг гиперемия.	Чешуйки.
16/I	3 ч. д.						
17/I	7 ч. в.						
18/I							
22/I	10 ч. у.	Глаз открыт, слабое гноетечение и гиперемия.	Глаз нормален.	Толстая корка, сидиточно, высыхает.	Крупные чешуйки эпидермиса.	Корка постепенно отторгается.	"
26/I		Почти норма.	"	Корка.	Чешуйки меньше.	"	Норма.

Этот случай ясно говорит, что хлористый кальций оказывается веществом, способным предупреждать обычно-тяжелое течение конъюнктивита и поражения кожи от иприта.

Аналогичный опыт был поставлен мною на двух собаках, которые вначале показывали тоже неодинаковое течение отравления. К сожалению, этот опыт не удалось закончить, так как одна собака погибла от причины, не зависевшей от данного опыта. Исследования на собаках продолжаются мною и в настоящее время.

Далее, я поставил один опыт на лошади. В определенный день в конъюнктивальный мешок последней был введен свежий водный раствор иприта. К вечеру у животного была замечена резкая гиперемия, на утро—глаз закрыт, веки сильно отечны, гноетечение, болезненность. В дальнейшем процесс был намеренно предоставлен самому себе, и никакого лечения не применялось. История болезни этого животного показывает чрезвычайно затяжной характер ипритного конъюнктивита и медленное ослабление отечности, гноетечение наблюдалось долго, и скоро появилось помутнение роговицы, которое на 17-й день было наиболее выражено, а затем стало постепенно исчезать. Выздоровление наступило через месяц.

После этого было решено проследить за конъюнктивитом в другом глазу при одновременной инъекции хлористого кальция. Для этого в правый глаз лошади было введено то же количество—3 капли—свежего водного раствора иприта, и приблизительно через час под кожу подгрудка введен хлористый кальций. Конъюнктивит первоначально наростал здесь так же быстро и сильно, на другой день глаз был закрыт, веки сильно отечны, имелись резкая гиперемия, гноетечение и болезненность. К вечеру этого дня, однако, обнаружено весьма значительное уменьшение отечности, глаз открылся, хотя гноетечение и продолжалось, и гиперемия была выражена не так резко. В дальнейшем конъюнктивит оставался слабо выраженным, и течение последующего времени не наблюдалось никакого помутнения роговицы. Кальций вводился после отравления в течение 5 дней, затем он 5 дней не вводился, и в это время было замечено определенное ухудшение конъюнктивита,—увеличение набухости век и гноетечения, покраснения слизистой и пр. Когда же вновь был введен под кожу хлористый кальций,—почти все реактивные явления исчезли, продолжалось лишь очень слабое гноетечение. Еще через 4 дня конъюнктивит можно было считать ликвидированным. Следовательно, при инъекции хлористого кальция весь процесс закончился в две недели.

Я далек от определенных выводов из одного этого опыта, но склонен думать, что хлористый кальций не только в состоянии предупредить воспалительный процесс от иприта, как это было установлено опытами на кроликах, но, повидимому, в состоянии ослабить уже развившееся заболевание и ускорить заживление.

Этим я заканчиваю изложение добытых мною фактов. В общем на основании их я позволю себе высказать заключение, что хлористый кальций и иприт являются по своему действию антагонистами,—что хлористый кальций способен создать в организме такие условия, когда воспалительный процесс от иприта протекает более доброкачественно, и отравление не доходит до более или менее грубых изменений. У кроликов кальций предупреждает обычное течение кожного поражения от иприта. У лошади, повидимому, он может быстро ослабить воспалительную реакцию. Наконец, хлористый кальций, очевидно, ускоряет заживление полученных от иприта язв.

Необходимо в отношении описанных мною опытов иметь в виду отсутствие параллельного лечения другими средствами, при котором выздоровление, надо полагать, пошло бы еще успешнее. Но это не допускалось по понятным причинам,—чтобы выяснить, какие именно изменения можно относить за счет действия хлористого кальция.

Л И Т Е Р А Т У Р А.

Chiari u. Januschke. Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 65. 1911.; Wien. klin. Woch., 1910, 24/III.—Фрайс А. и Вест К. Химическая война. 1924. Изд. 2.—Flury u. Wieland. Zeitschr. f. d. ges. exper. Mediz., Bd. 13, 1921, S. 367.—Глинчиков В. Клиника и терапия газоотравленных. 1925. Москва.—Heitzmann, Otto. Zeitschr. f. d. ges.

exper. Mediz., Bd. 13, 1921, S. 484.—Laquer u. Magnus. Zeitschr. f. d. ges. exper. Mediz., Bd. 13, 1921, S. 200.—Leo. Deutsche mediz. Woch., 1911, № 1.—Meyer I. Der Gaskampf und die chemischen Kampfstoffe. Zweite Aufl. 1926.—Меуег. VIII съезд брит. врачей, 1911. Лондон.—Розен Л. А. Кальцитерапия туберкулеза. 1924.—V. d. Welden. Münch. mediz. Woch., 1912, № 25.—Вершинин. Фармакология, как основа терапии. Изд. 4. 1926. (Лиг. о Са).
