

Лікування шкарлатини антиретиккулярною цитотоксичною сироваткою.

(Попереднє повідомлення).

Акад. О. О. Богомолець і П. Д. Марчук.

Ще 1909 року проф. О. О. Богомолець виявив, що невеличкі дози цитотоксичних сироваток мають здатність специфічно стимулювати секреторну функцію залоз внутрішньої секреції (надниркових залоз).

Виходячи з даних школи Мечнікова, що місцем утворення в організмі антитіл є мезенхіма, О. О. Богомолець зробив спробу стимулювати утворення їх невеличкими дозами цитотоксичної для елементів мезенхіми сироватки. Під керівництвом проф. Богомольця Варшамов і Леонтьєв приготували антиретиккулярну цитотоксичну сироватку, імунізуючи барана селезінкою і кістковим мозком кролика. Невеличкі дози цієї сироватки після введення у вену кроликам, імунізованим мікробами черевного тифу (Леонтьєв) або еритроцитами барана (Варшамов), підвищували в десять разів титр тифозних аглютининів і антибаранячих гемолізинів в імунізованих кроликів (1926).

Через дев'ять років після опублікування праць Варшамова і Леонтьєва їх дані цілком потвердили Kalinin, Schereschewskaja і Salikova (1935).

1927 року Богомолець і Нейман показали, що, стимулюючи елементи мезенхіми антиретиккулярною цитотоксичною сироваткою, можна спричинити розсмоктування дуже великих ракових пухлин у мишей.

Далі, Нейман в лабораторії проф. Богомольця виявив, що дворового впорскування по 0,001 куб. см антиретиккулярної (цитотоксичної для клітин сполучної тканини миші) сироватки досить, щоб врятувати мишу від смертельного зараження спірохетою Duttoni.

Усі ці дослідження, а також і інші (вплив на адсорбцію фарб, на ріст фібробластів у культурах тканин тощо), проведені в інститутах акад. О. О. Богомольця, показали з безперечною, що невеличкі дози антиретиккулярної цитотоксичної сироватки мають потужний стимулюючий вплив на клітинні елементи мезенхімного походження. Навпаки, великі дози цієї сироватки впливають на ці самі елементи блокуюче.

Виходячи з цих даних, ми приготували антиретиккулярну цитотоксичну для людини сироватку, імунізуючи кіз і ослів селезінкою і кістковим мозком людини, і застосували її в клініці проф. А. М. Зюкова для лікування шкарлатини. Наша сироватка давала різко позитивну реакцію Bordet - Gengou з відповідним антигеном у розведенні 1:100 і 1:120, маючи лише дуже слабкі (не більш 1:20) гемолітичні властивості.

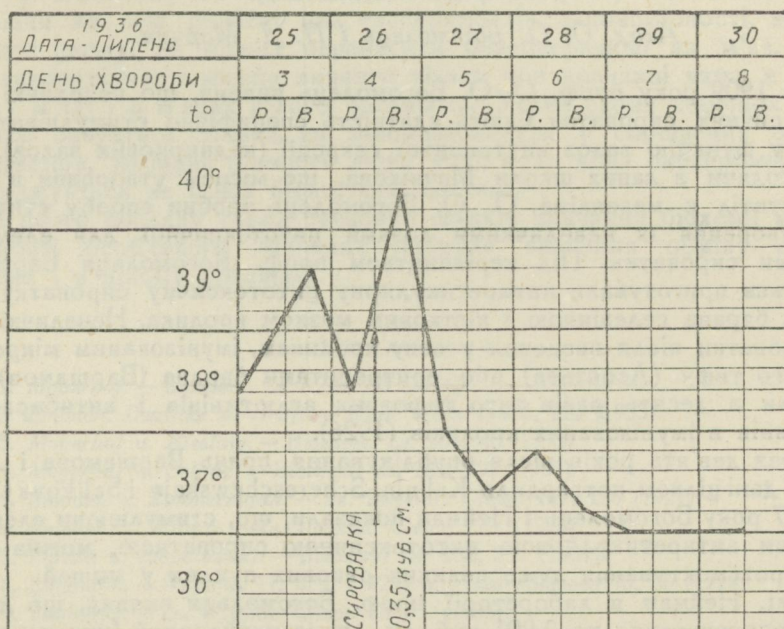
Для приготування антигену кістковий мозок і селезінку людини старанно розтиралися з піском, додавалося 0,85% розчин NaCl і здобуту суспензію центрофугувалося. Імунізація провадилася звичайно п'ять разів з інтервалами в 4-5 днів. Антиген вводилося тваринам інтравенозно в дедалі більших дозах (5,0; 7,5; 10,0; 12,5; 15,0 куб. см).

Через 5 днів після останнього впорскування антигену визначалося методом Bordet-Gengou титр цитотоксинів; якщо він був менший від 1:100, сироватку застосовувалося для лікування.

Для лікування шкарлатини ми брали дози сироватки від 0,25 до 0,5 куб. см. Перед впорскуванням сироватку розбавлялося ізотонічним розчином NaCl у десять разів і повільно ін'єкувалося у вену хворого.

Для вивчення впливу сироватки ми брали випадки, за визначенням лікарів (Зюков, Хоменко, Філіпова), тяжкі і середньої тяжкості. Сироватку застосовано у 20 хворих.

Як видно з поданих температурних кривих, кількох крапель антиретикулярної сироватки досить, щоб протягом небагатьох годин вилікувати шкарлатину.



Крива 1.

Крива 1. Хвора Р. А., 2 років, шкарлатина, за визначенням лікарів форма тяжка. На четвертий день захворювання впорснуто 0,35 куб. см антиретикулярної цитотоксичної сироватки.

Під впливом сироватки температура найближчих годин піднеслась до 40,4°C; потім протягом доби впала майже до норми; наступної доби стала нормальною і більше не підносилась. Висипка, гіперемія і набряклість зів зникли на третій день після впорскування. Через 15 днів після застосування сироватки Р. А. здорова, ускладнень нема.

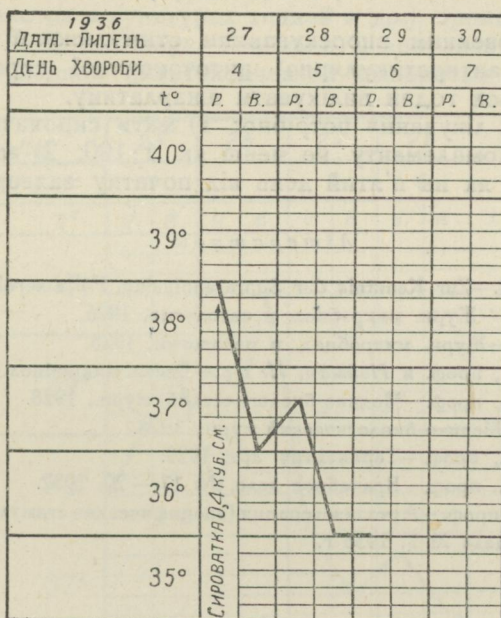
Крива 2. Хворий А. В., 12 років, шкарлатина середньої тяжкості. На четвертий день хвороби (27 липня 1936 року) впорснуто 0,4 куб. см антиретикулярної цитотоксичної сироватки. Протягом доби температура впала до норми і більше не підносилась.

Крива 3. Хворий І. Д., 11 років, тяжка форма шкарлатини. Температура визначалась щодві години протягом доби після впорскування антиретикулярної сироватки.

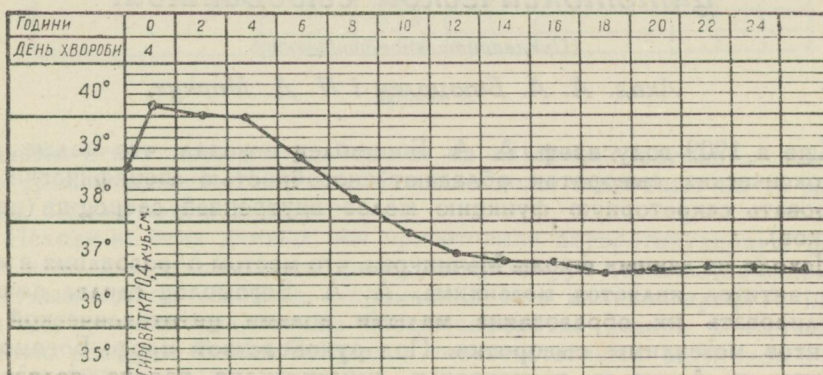
На четвертий день хвороби впорснуто у вену 0,4 куб. см антиретикулярної цитотоксичної сироватки. Протягом найближчої години після впорскування сироватки температура піднеслась до 40,2°C. Через три години почалось падіння температури. Протягом

найближчих 8 годин температура знизилась майже до норми і протягом наступних 6 днів більше не підвищувалась. Хворий почував себе добре, ускладнень не було.

У всіх випадках ми мали падіння температури, всі вони закінчились видужанням. Проте, у двох випадках, де антиретиккулярна сироватка була застосована на сьомий день захворювання, температура, яка впала після впорскування сироватки, знову піднеслась; уривного терапевтичного ефекту не вийшло.



Крива 2.



Крива 3.

Беручи до уваги можливість неспецифічного протеїнотерапевтичного ефекту, ми для контролю при легкій формі шкарлатини впорскували у вену хворим по 0,5 куб. см нормальної козячої сироватки. Результат цих впорскувань — невеличке коливання температури, терапевтичного ефекту не було.

Ми застосували антиретиккулярну цитотоксичну сироватку таксамо в 13 випадках бешихи і в 10 випадках висипного тифу в дозі по 0,5 куб. см

інтравенозно. В деяких випадках бешихи створилось враження, що сироватка сприяла скороченню тривалості хвороби. В одному випадку ми мали урівний ефект. При висипному тифі в 50% випадків падіння температури наставало на 2-3 день після впорскування сироватки. Цей ефект, проте, не можна зіставляти з урівним впливом антиретиккулярної цитотоксичної сироватки при шкарлатині.

Висновки.

1. Внутрішньовенним впорскуванням стимулюючої мезенхіму дози (кілька крапель) антиретиккулярної цитотоксичної сироватки удається протягом небагатьох годин вилікувати шкарлатину.

2. Для успіху лікування потрібно: 1) мати сироватку свіжу, з титром зв'язування комплементу не менш як 1:100; 2) застосовувати сироватку не пізніш як на п'ятий день від початку захворювання.

Література.

1. Bogomoletz, A.—Zur Kenntnis der Suprarenolysine, Folia serologica, III.
2. Варшамов, А.—Журн. мікробіол. и патологии, 1926.
3. Леонтьев, И.—Журн. мікробіол. и патологии, 1926.
4. Богомолец, А., проф. и Нейман, И. д-р.—Вестн. мікробіол. и эпидемиол., 1927
5. Богомолец, А., проф.—Медико-биологический журн., 1928.
6. Нейман, И.—Медико-биологический журн., 1928.
7. Богомолец, А., проф.—Терапевт. арх. 1929.
8. Богомолец, А., проф.—Врачебное дело, № 17 — 20, 1932.
9. Богомолец, А. проф.—Аутолизотерапия (специфическая стимулирующая цитотоксинотерапия) Врачебн. дело № 1, 1936 г.

Лечение скарлатины антиретиккулярной цитотоксической сывороткой.

(Предварительное сообщение).

Акад. А. А. Богомолец і П. Д. Марчук.

Еще в 1909 году проф. А. А. Богомолец показал, что малые дозы цитотоксических сывороток обладают способностью специфически стимулировать секреторную функцию желез внутренней секреции (надпочечников).

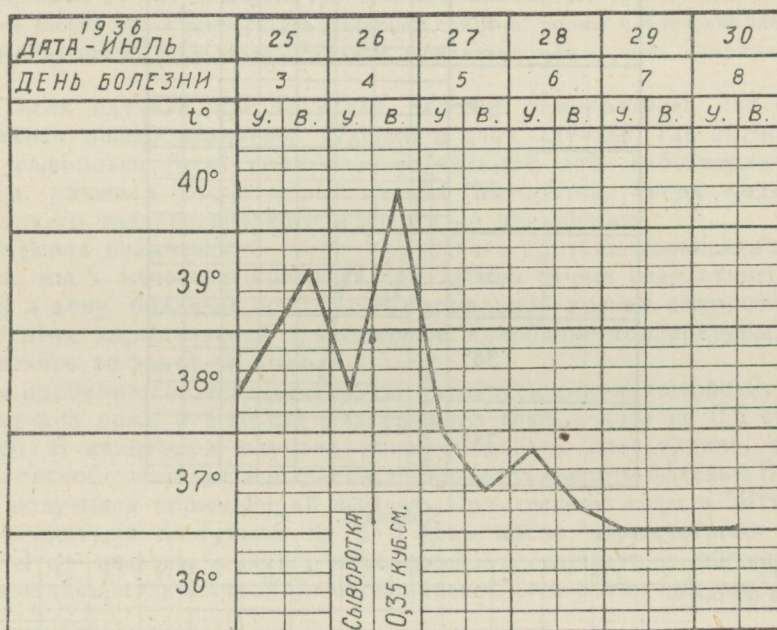
Исходя из данных школы Мечникова, что местом образования в организме антител является мезенхима, А. А. Богомолец сделал попытку стимулировать их образование малыми дозами цитотоксической для элементов мезенхимы сыворотки. Под руководством проф. Богомольца Варшамов и Леонтьев приготовили, иммунизируя барана селезенкой и костным мозгом кролика, антиретиккулярную цитотоксическую сыворотку. Малые дозы этой сыворотки, будучи введены в вену кроликам, иммунизированным микробами брюшного тифа (Леонтьев) или эритроцитами барана (Варшамов), повышали в десять раз титр тифозных агглютининов и антибараньих гемолизин у иммунизированных кроликов (1926).

Спустя девять лет после опубликования работ Варшамова и Леонтьева их данные полностью подтвердили Kalinin, Schereschewskaja и Salikova (1935).

В 1927 г. Богомолец и Нейман показали, что, стимулируя элементы мезенхимы антиретикулярной цитотоксической сывороткой, можно вызвать рассасывание очень больших раковых опухолей у мышей.

Далее, Нейман в лаборатории проф. Богомольца показал, что двукратного впрыскивания по $0,001 \text{ см}^3$ антиретикулярной (цитотоксической для клеток соединительной ткани мыши) сыворотки достаточно, чтобы спасти мышь от смертельного заражения спирохетой Duttoni.

Все эти исследования и ряд других (влияние на адсорбцию красок, на рост фибробластов в культурах тканей и др.), произведенных в институтах акад. А. А. Богомольца, показали с несомненностью, что малые дозы антиретикулярной цитотоксической сыворотки обладают могуще-



Кривая 1.

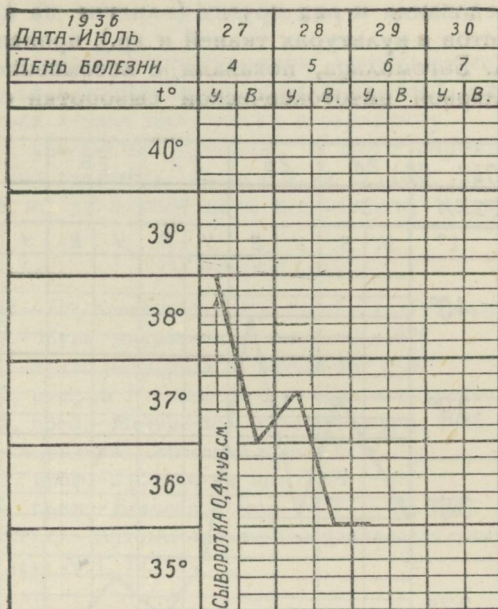
ственным стимулирующим действием на клеточные элементы мезенхимного происхождения. Напротив, большие дозы оказывают на те же элементы блокирующее действие.

Исходя из этих данных, мы приготовили антиретикулярную цитотоксическую для человека сыворотку, иммунизируя коз и ослов селезенкой и костным мозгом человека, и применили ее в клинике проф. А. М. Зюкова для лечения скарлатины. Наша сыворотка давала резко положительную реакцию Bordet Gengou с соответственным антигеном в разведении 1:100 и 1:120, обладая лишь очень слабыми (не более 1:20) гемолитическими свойствами.

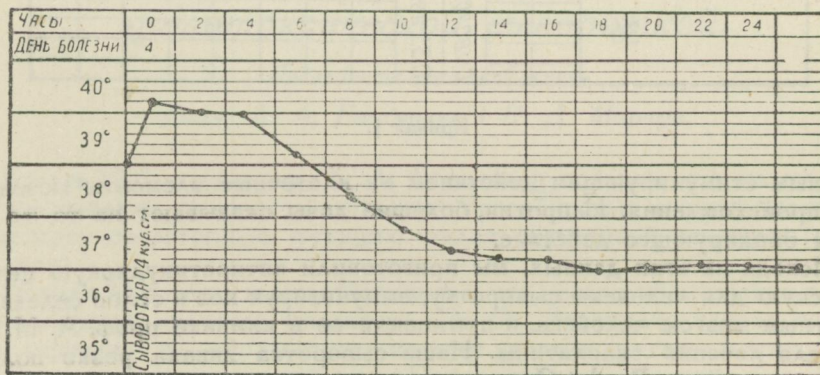
Для приготовления антигена костный мозг и селезенка человека тщательно растирались с песком, прибавлялся 0,85% раствор NaCl и полученная суспензия центрифугировалась. Иммунизация производилась обычно пять раз с промежутками в 4-5 дней. Антиген вводился животным интравенозно в возрастающих дозах (5,0; 7,5; 10,0; 12,5; 15,0 см^3); через пять дней после последнего впрыскивания антигена определялся методом Bordet-Gengou титр цитотоксинов и, если он был не менее 1:100, сыворотка применялась для лечения.

Для лечения скарлатины мы брали дозы сыворотки от 0,25 до 0,5 см³. Сыворотка разбавлялась перед впрыскиванием изотоническим раствором NaCl в десять раз и медленно инъецировалась в вену больного.

Для изучения действия сыворотки мы брали случаи, по определению лечащих врачей (Зюков, Хоменко, Филиппова), тяжелые и средней тяжести. Применена была сыворотка у 20 больных.



Кривая 2.



Кривая 3.

Как видно из прилагаемых температурных кривых, нескольких капель антиретрикулярной сыворотки достаточно, чтобы в течение немногих часов излечить скарлатину.

Кривая 1. Больная Р. Л., 2 лет, скарлатина; по определению лечащих врачей форма тяжелая. На четвертый день заболевания впрыснуто 0,35 см³ антиретрикулярной цитотоксической сыворотки.

Под влиянием сыворотки температура в ближайшие часы поднялась до 40,4°С, затем пала в течение суток почти до нормы, на следующие сутки стала нормальной

и больше не поднималась. Сыпь, гиперемия и отечность зева исчезли к третьему дню после впрыскивания. Спустя 15 дней после применения сыворотки Р. А. здорова, осложнений нет.

Кривая 2. Больной А. В., 12 лет, скарлатина средней тяжести. На четвертый день болезни (27 июля 1936 г.) впрыснуто 0,4 см³ антиретикулярной цитотоксической сыворотки. В течение суток температура упала до нормы и больше не поднималась.

Кривая 3. Больной И. Д., 11 лет, тяжелая форма скарлатины. Температура определялась каждые два часа в течение суток после впрыскивания антиретикулярной сыворотки.

На четвертый день болезни впрыснуто в вену 0,4 см³ антиретикулярной цитотоксической сыворотки. В течение ближайшего часа после впрыскивания сыворотки температура поднялась до 40,2°С. Спустя три часа началось падение температуры. В течение ближайших восьми часов температура снизилась почти до нормы и в течение ближайших шести дней больше не повышалась. Больной чувствовал себя хорошо. Осложнений нет.

Во всех случаях мы получили падение температуры, все случаи закончились выздоровлением. Однако в двух случаях, где антиретикулярная сыворотка была применена на седьмой день заболевания, температура, упавшая после впрыскивания сыворотки, снова поднялась; обрывающего терапевтического эффекта не получилось.

Учитывая возможность неспецифического протеинотерапевтического эффекта, мы в качестве контроля при легкой форме скарлатины впрыскивали в вену больным по 0,5 см³ нормальной козьей сыворотки. Результат этих впрыскиваний — небольшое колебание температуры, терапевтического эффекта не было.

Мы применили антиретикулярную цитотоксическую сыворотку также в 13 случаях рожи и в 10 случаях сыпного тифа, в дозе по 0,5 см³ внутривенно. В некоторых случаях рожи создалось впечатление, что сыворотка способствовала сокращению продолжительности болезни. В одном случае получился обрывающий эффект. При сыпном тифе в 50% падение температуры наступило на 2-3 день после впрыскивания сыворотки. Этот эффект, однако, невозможно сравнить с обрывающим действием антиретикулярной цитотоксической сыворотки при скарлатине.

Выводы.

1. Внутривенным впрыскиванием стимулирующей мезенхиму дозы (несколько капель) антиретикулярной цитотоксической сыворотки удается в немногие часы излечить скарлатину.

2. Для успеха лечения необходимо: 1) иметь сыворотку свежую, с титром связывания комплемента не менее как 1:100; 2) применять сыворотку не позже пятого дня от начала заболевания.

Литература.

1. Bogomoletz, A. — Zur Kenntnis der Suprarenolysine, Folia serologica, III.
2. Варшамов, А. — Журн. микробиол. и патологии, 1926.
3. Леонтьев, И. — Журн. микробиол. и патологии, 1926.
4. Богомолец, А., проф. и Нейман, И., д-р. — Вестн. микробиол. и эпидемиол., 1927.
5. Богомолец, А., проф. — Медико-биологический журн., 1928.
6. Нейман, И. — Медико-биологический журн., 1928.
7. Богомолец, А., проф. — Терапевт. архив, 1929.
8. Богомолец, А., проф. — Врачебное дело. № 17 — 20. 1932.
9. Богомолец А. проф. — Аутолизотерапия (специфическая стимулирующая цитотоксинотерапия) Врачебн. дело, № 1, 1936 г.

Le traitement de la scarlatine par le sérum cytotoxique antiréticulaire.

(Communication préliminaire).

Prof. dr. A. Bogomoletz, président de l'Académie, et dr. P. Martchouk, assistant à l'Institut des sciences de la RSS d'Ukraine.

En 1909 le prof. A. Bogomoletz a montré que le sérum cytotoxique pris en petites doses stimule le fonctionnement sécréteur des glandes endocrines (capsules surrénales).

Suivant l'école de Metchnikov les anticorps se forment au sein du mésenchyme; or, Bogomoletz a tenté de stimuler leur formation au moyen de petites doses d'un sérum cytotoxique pour le mésenchyme.

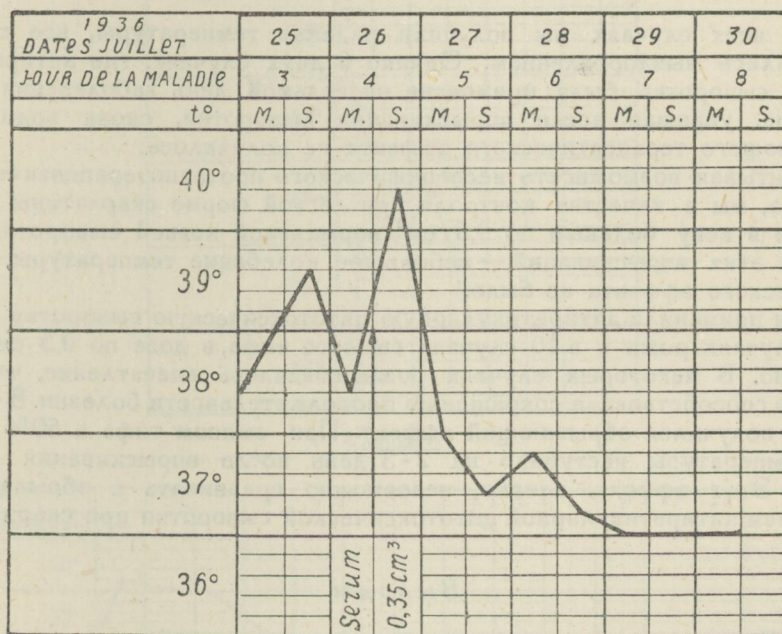


Fig. 1.

En 1926 Varchamov et Léontiev sous la direction de prof. Bogomoletz ont préparé un sérum cytotoxique antiréticulaire en immunisant le mouton avec la rate et la moelle osseuse du lapin; ce sérum introduit en petites doses, par voie veineuse, à un lapin immunisé préalablement contre le bacille d'Eberth (Léontiev) ou contre les érythrocytes de mouton (Varchamov) faisait augmenter dix fois le titre des agglutinines typhiques et des hémolysines antimouton. En 1935, neuf ans après, ces expériences ont été pleinement confirmées par Kalinin, Schereschewskaya et Salikova.

En 1927 Bogomoletz et Neyman ont réussi à faire disparaître chez la souris des tumeurs cancéreuses très volumineuses en stimulant le mésenchyme par le sérum cytotoxique antiréticulaire.

Enfin, Neyman a démontré dans le laboratoire de prof. Bogomoletz que deux injections à 0,001 c.c. de sérum antiréticulaire (cytotoxique pour les cellules conjonctives) sont capables de préserver la souris contre le spirochète de Duttoni introduit en doses mortelles.

Ainsi le sérum cytotoxique antiréticulaire pris en petites doses exerce une très puissante action stimulante sur les cellules d'origine mésenchymateuse; de fortes doses de ce sérum agissent d'une manière inverse — les cellules mésenchymateuses se trouvent bloquées. Partant de cette constatation les auteurs ont préparé pour l'homme un sérum cytotoxique antiréticulaire en immunisant la chèvre ou l'âne avec de la rate et de la moelle

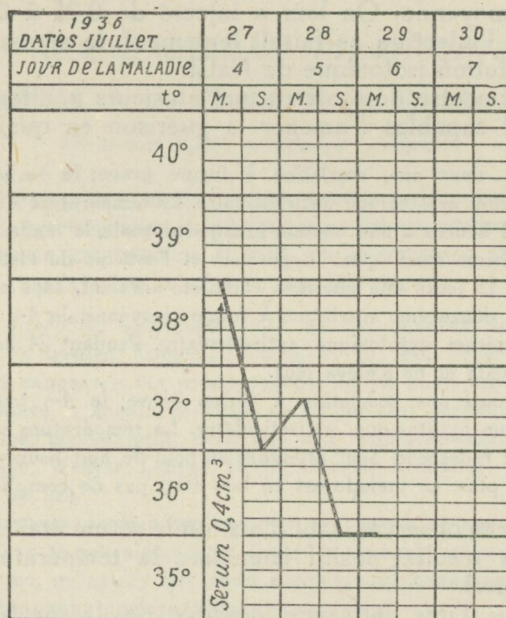


Fig. 2.

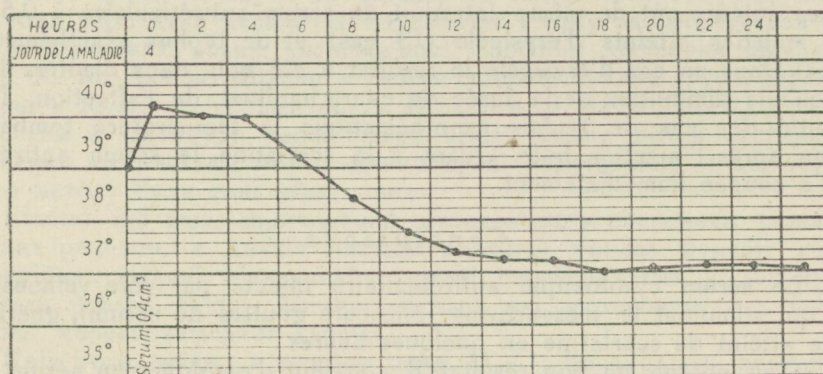


Fig. 3.

osseuse d'homme. Ce sérum dilué au 100 et 120 donne avec son antigène la réaction de Bordet-Gengou franchement positive, mais son pouvoir hémolytique est très faible (ne dépasse pas 1:20).

Les auteurs préparent l'antigène comme il suit: on broie soigneusement la moelle osseuse et la rate d'homme avec du sable, on ajoute de la solution NaCl à 85 p. 100 et on centrifuge la suspension obtenue. L'immunisation se fait d'ordinaire à cinq reprises, à

4-5 jours d'intervalle. On introduit l'antigène (par voie veineuse) en doses croissantes—5,0; 7,5; 10,0; 12,5; 15,0. Cinq jours après la dernière introduction d'antigène on détermine par la méthode de Bordet-Gengou le titre des cytotoxines; s'il n'est pas inférieur à 1:100, le sérum est bon pour servir au traitement.

Les auteurs avaient en observation, à la clinique des maladies infectieuses, dirigée par le prof. A. Zukov, 20 malades atteints de scarlatine à forme grave et moyenne. On leur a injecté de 0,25 à 0,5 c.c. de sérum, par voie veineuse; l'injection se faisait lentement, le sérum était dilué dans dix volumes de solution isotonique de NaCl.

Les courbes ci-contre démontrent que plusieurs gouttes (4—8) de sérum antiréticulaire sont capables d'amener la guérison en quelques heures.

Courbe 1. R. L., deux ans, scarlatine à forme grave; le 4-e jour de la maladie on injecte 0,35 c.c. de sérum cytotoxique antiréticulaire. La température s'élève à 40,4°, ensuite se maintient durant 24 heures à une hauteur presque normale, le lendemain elle est normale; le jour suivant l'exanthème ainsi que l'hypérémie et l'œdème de l'isthme du gosier disparaissent,—au bout de 15 jours une guérison complète survient, sans complications.

Courbe 2. A. B., douze ans, scarlatine à forme moyenne; le 4-e jour de la maladie on injecte 0,4 c.c. du sérum cytotoxique antiréticulaire. Pendant 24 heures la température baisse jusqu'à la normale et ne s'élève plus.

Courbe 3. I. D., onze ans, scarlatine à forme grave; le 4-e jour de la maladie on injecte 0,4 c.c. de sérum cytotoxique antiréticulaire. La température s'élève à 40,2°, mais trois heures après elle redescend pour atteindre au bout de huit heures des chiffres presque normaux et ne s'élève plus. Le malade est en bon état, pas de complications.

Dans tous les cas observés, sauf deux, où le sérum était injecté le 7-e jour de la maladie sans résultat positif immédiat, la température est tombée et les malades ont guéri.

Tenant compte d'une influence possible de la protéinothérapie non-spécifique au cours du traitement par le sérum antiréticulaire nous avons injecté aux malades témoins—atteints de scarlatine à forme légère—0,5 c.c. de sérum normal de chèvre; ces injections sont restées inefficaces.

Les auteurs ont de même introduit du sérum antiréticulaire à 0,5 c.c. à des malades atteints d'érysipèle (13 cas) et de typhus exanthématique (10 cas). Dans un cas d'érysipèle le résultat a été bon, dans d'autres il n'y a eu qu'une diminution de la durée du cours habituel de l'affection. Dans la moitié des cas de typhus exanthématique la température tombait le 2-3 jour après l'injection faite. Quant à la scarlatine, le sérum antiréticulaire l'a coupée immédiatement.

Conclusions.

1. Le sérum cytotoxique antiréticulaire injecté par voie veineuse en doses qui stimulent le mésenchyme (plusieurs gouttes de sérum), guérit un malade atteint de scarlatine en quelques heures.

2. Pour obtenir un bon résultat il convient d'employer un sérum frais et qui, étant dilué au 100, fixe déjà le complément; l'injection doit avoir lieu au plus tard le cinquième jour de la maladie.

1748784

Народний Комісаріат Охорони Здоров'я УСРР
Український Інститут Експериментальної Медицини

Експериментальна Медицина

Щомісячний журнал

№ 9

Вересень
Septembre

1936

La médecine
expérimentale

Держмедвидав

68