

ФИЗИОЛОГИЯ

Г. П. Мушегян

Изменение биологических свойств крови при сыпном тифе

(Представлено академиком Л. А. Ованисяном 7 VII 1944)

В симптоматике сыпного тифа важнейшее место занимают функциональные нарушения сердечно-сосудистой и центральной нервной системы. Обычно, начиная с 4—5-го дня болезни, кровяное давление при этой болезни закономерно падает, продолжая понижаться вплоть до конца болезни. Иногда наступает перемещение масс крови в сосуды брюшной полости, что угрожает коллапсом. Смерть часто наступает от сильного понижения кровяного давления.

Большинство авторов перманентное понижение кровяного давления объясняет универсальным поражением сердечно-сосудистой системы, угнетением функции вазомоторных центров в продолговатом мозгу, множественным поражением симпатических нервных ганглиев, а также уменьшением количества адреналина в крови в связи с поражением надпочечников. Несомненно, вышеупомянутыми изменениями сердечно-сосудистой и нервной систем при сыпном тифе и обуславливается понижение кровяного давления; но наряду с этим мы предполагаем, что расширение сосудов и понижение кровяного давления должны зависеть и от гуморальных факторов, а именно от накопления в крови парасимпатикомимических веществ (ацетил-холина) с уменьшением в тканях холинэстеразы.

Ацетил-холин принадлежит к тем веществам (парагормонам), которые обладают высокой физиологической активностью и постоянно образуются в сложных процессах химических превращений в организме. При физиологических условиях он образуется в ряде клеток, в основном в нервных, путем этерификации холина продуктами клеточного распада некоторых веществ, в частности углеводов.

Физиологическая роль ацетил-холина начинает выявляться с 1921 года, когда Леви (Loewi) установил в опытах с изолированными сердцами при раздражении сердечных нервов, химического компонента в цепи нервного процесса и выдвинул теорию о гуморальной передаче нервного импульса в пределах автономной нервной системы.

В дальнейшем многие авторы, работая в этой области физиологии доказали выделение ряда активных веществ нервными окончаниями в вегетативных органах — стенках кишок и кровеносных сосудов, в потовых и слюнных железах и т. д. (Кенон, Бабский, Элиот и др.). Доказано, что при раздражении чисто соматических двигательных нервов в мышце освобождается ацетил-холин (Дел), а также, что в симпатических ганглиях в момент передачи появляются физиологически активные вещества (Кибяков).

Ацетил-холин, или какое-то родственное ему по биологическому действию вещество, удалось обнаружить также в крови, оттекающей от головного мозга при его искусственном раздражении и во время его рефлекторной деятельности (Бабский).

Недавно нам удалось обнаружить присутствие ваготропных веществ в крови, оттекающей от головы, при одностороннем удалении шейного верхнего симпатического узла.

В настоящее время можно считать несомненно доказанным, что при раздражении нервов выделяется ацетил-холин. Параллельно с этим из тканей выделяется холинэстераза — фермент, разрушающий ацетил-холин; поэтому и действие ацетил-холина при нормально протекающих физиологических процессах быстро исчезает.

Наличие ацетил-холина и высокая чувствительность к нему тканей, а также наличие и холинэстеразы, как известно, лежат в основе предположения о холинэнергической природе возбуждения нервов. Как химическому передатчику возбуждения большое значение придается ацетил-холину, который является медиатором в синапсах центральной нервной системы.

При сыпном тифе в начальном периоде возбудимость центральной и вегетативной нервной системы повышается, а в дальнейшем, наоборот, понижается; больной часто теряет сознание и как бы переходит в состояние парабиоза (по Введенскому), пройдя уравнительную и парадоксальную фазы.

Наличие парабиоза, как основы патологии высшей нервной деятельности, установил акад. И. П. Павлов. Агенты, вызывающие парабиоз коры полушарий, в основе своей те же, что и вызывающие парабиоз нервных проводников и окончаний.

Понимание некоторых проблем патологии с точки зрения парабиоза нам дает возможность подойти к патологическому процессу с точки зрения физиологии основных жизненных свойств тканей, что имеет колоссальное значение для диагностики, лечения и прогноза данного патологического процесса.

В нынешнее время причиной пессимального или парабиотического состояния в периферическом аппарате или в центральной нервной системе считают чрезмерное накопление ацетил-холина, который приостанавливает дальнейшее распространение нервных импульсов.

На основании вышеупомянутого надо полагать, что при сыпном тифе причиной потери сознания больного, понижения тонуса сосудов и

блокады сердца является чрезмерное накопление парасимпатикотропных веществ в организме.

Целью настоящей работы является обнаружение на биологических тестах парасимпатикотропных веществ в крови у сыпнотифозных больных.

С этой целью из инфекционной клиники мы получали венозную кровь сыпнотифозных больных, которую тотчас же сенсibilизировали цитратом и смешивали с эзерином (1:100.000). Биологическая проба с кровью производилась на изолированных сердцах лягушек по способу Саймонда, на прямых мышцах брюшной стенки лягушки и на изолированном отрезке кишки по Магнусу. Кровь разводилась 1:10, 1:20, 1:50 и 1:100 в рингеровском растворе. Часть опытов ставилась с плазмой, другая часть — с цельной кровью. В большинстве случаев кровь бралась у тяжелых больных с нервными явлениями и в разные дни болезни — на 7-й, 10-й, 12-й и 20-й день. Всего поставлено 30 опытов с кровью 17-ти больных.

Полученные кардиограммы несомненно доказывают, что в венозной крови сыпнотифозных больных находятся парасимпатикотропные вещества. (Рис. 1-й демонстрирует это утверждение).

При перфузии венозной крови, разведенной 1:10 и 1:20, тотчас же сердечная работа замедляется, амплитуда сокращений уменьшается, часто повышается тонус мышц, сердце останавливается в фазе диастолы и, теряя возбудимость, на внешние раздражения не отвечает.

Таким образом, при перфузии венозной крови сердце выявляет отрицательное хронотропное, инотропное, брадотропное и положительное топотропное влияния. Плазма крови в тех же разведениях дает отрицательное хронотропное и инотропное влияния, более сильно выраженные, чем при цельной крови. Более слабые разведения (1:50, 1:100) крови или плазмы также выявляют ваготропные эффекты, но более слабо выраженные.

Если на фоне этих эффектов ввести в изолированное сердце лягушки эндолимфу виноградной улитки, содержащей холинэстеразу, то ваготропный эффект быстро снимается, сердечная работа усиливается и ускоряется до того, что превосходит норму.

При вторичной перфузии крови сердце вновь выявляет ваготропный эффект. Несколько опытов ставилось с кровью без обработки эзерином. Кровь бралась у одного больного в двух пробирках и обрабатывалась цитратами, но без прибавления эзерина.

Эти опыты показали, что в крови у сыпнотифозных больных увеличивается количество не только ацетил-холина, но и более стойких парасимпатикотропных веществ. Повторные исследования биологических свойств крови показали, что по мере приближения к концу болезни ваготропные свойства крови усиливаются, а после падения температуры (примерно на 20-й день болезни) эти свойства крови продолжают оставаться сохраненными, но уже более слабо выражены.

Таким образом, биологические пробы крови сыпнотифозных больных на изолированное сердце лягушки показали, что с нарастанием

болезни постепенно накапливаются в крови парасимпатические вещества типа ацетил-холина и некоторые другие более стойкие вещества, а наряду с этим, надо полагать, параллельно уменьшается холинэстераза в тканях.

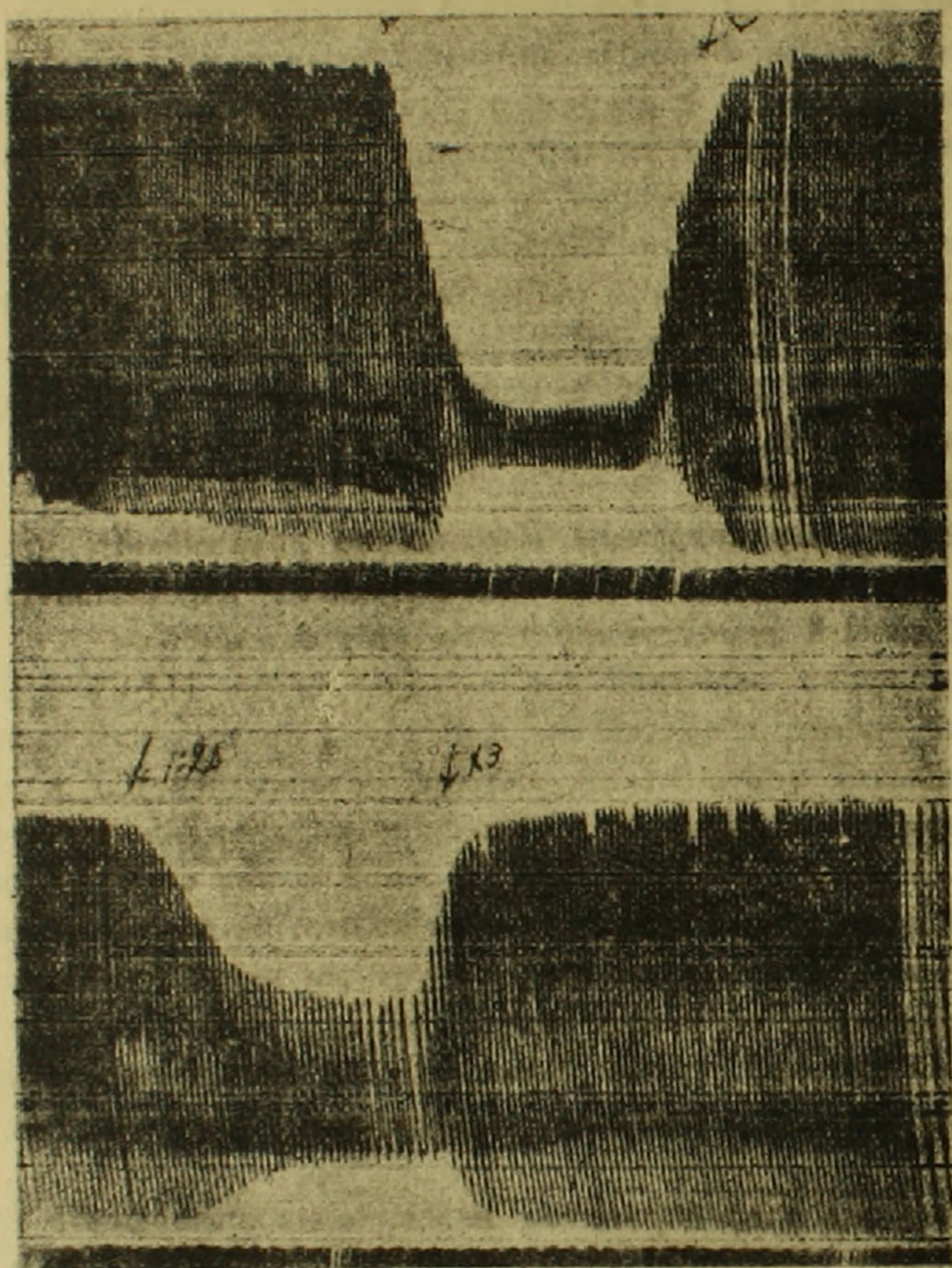


Рис. 1. Действие плазмы (верхняя кривая) и целой (нижняя кривая) крови сыпнотифозных больных на изолированное сердце лягушки (К.)
Восстановление сердечной работы от холинэстеразы (хэ).
Счет: 1 отметка=1 секунде.

Вторую серию опытов мы ставили на изолированном отрезке кишки кошки. Записывались ритмические сокращения кишки по Магнусу. При отсутствии спонтанных сокращений кишки мы прибавляли в раствор Тирода ацетил-холин (1:100.000) с эзерином и, когда начинались сокращения кишки, к раствору Тирода мы прибавляли кровь сыпнотифозного больного (1:10, 1:20). Полученные результаты при этих опытах сводятся к следующему: в большинстве случаев спонтанные сокращения кишки или сокращения, вызванные ацетил-холином, усиливаются, а также повы-

шается тонус (см. рис. 2). Кровь, взятая на 20—25-ый день болезни у тех же больных, такого эффекта не выявляет.

Третья серия опытов ставилась на изолированных прямых мышцах живота лягушки. Мы предварительно обрабатывали мышцы ацетилхолином (1:10.000) и эзерином, затем, смешивая этот раствор с рингеровским раствором, ждали до полного расслабления мышцы и на этом фоне

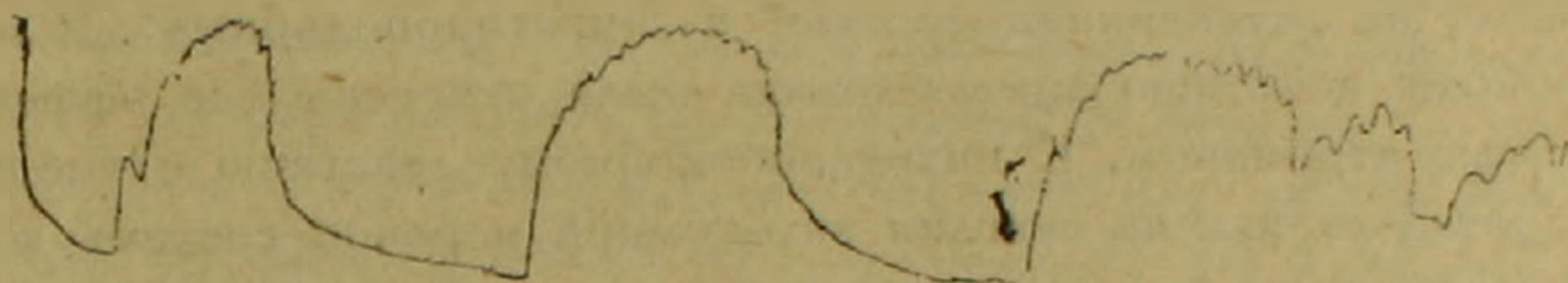


Рис. 2. Запись спонтанных сокращений кишки после обработки эзерином. Действие венозной крови сыпнотифозного больного (↓ К).

прибавляли кровь сыпнотифозного больного (1:10, 1:20). При этих условиях снова начинается тоническое сокращение мышцы. Часто мы обрабатывали мышцу только эзерином, после чего прибавляли кровь к раствору Рингера, которая опять повышала тонус мышцы. Кровь, взятая на 20—25-ый день болезни у тех же больных, такого эффекта не выявляет.

Основываясь на нашем экспериментальном материале и на литературных данных, в заключение я хотел бы остановиться на некоторых важных моментах, касающихся осложнений и лечения сыпного тифа.

Так как одним из ведущих симптомов в клинике сыпного тифа является падение кровяного давления, то симптоматическое лечение заключается в применении сердечных и тонизирующих сосуды средств. Но наряду с этими медикаментозными средствами необходимо уменьшить количество парасимпатикотропных веществ в организме, а потому мы предлагаем применять для этой цели переливание плазмы человеческой крови, которая богата холинэстеразой. Лучше, конечно, ввести в организм холинэстеразу, но, к сожалению, этого фермента пока в чистом виде не имеется.

При сыпном тифе угрожающими моментами иногда являются осложнения и трофические нарушения со стороны разных органов (пролежни, омертвление конечностей, отит, воспаление легких и т. д.).

При нынешнем уровне наших знаний мы должны найти некоторые объяснения и способы лечения этих трофических нарушений. Стройные теории академиков Л. А. Орбели и Сперанского о трофике и трофической адаптационной роли симпатической нервной системы для каждой клетки нашего организма дают нам ключ к объяснению этих функциональных нарушений.

Клиника и патанатомические исследования указывают на то, что при сыпном тифе также поражаются симпатические узлы и надпочечники. Следовательно, эти трофические нарушения мы должны объяснить понижением функции симпатической нервной системы и надпочечников.

Этим мы должны объяснить и другие вегетативные нарушения при сыпном тифе, как-то: понижение слуха, изменение кожной чувствительности, вкуса и т. д. Само собой разумеется, что сыпнотифозный вирус непосредственно влияет на симпатические ганглии и на надпочечники, но не исключается и влияние на эти образования ацетил-холина.

Еще в 1914 году Дел (Dale) дал исчерпывающий анализ фармакодинамики ацетил-холина. Он разделил все эффекты, вызываемые этим ядом, на „мускариноподобные“ и „никотиноподобные“. К мускариноподобному действию ацетил-холина были отнесены все эффекты, парализуемые атропином. К никотиноподобному действию относится действие ацетил-холина на ганглии автономной нервной системы и на надпочечную железу, устраняемое большими дозами никотина.

На основании этих экспериментальных данных понятно, насколько важным является своевременное применение атропина и никотина при ожидаемых осложнениях тяжелых форм сыпного тифа, в целях лечения и профилактики. Весьма возможно, что применение никотина у курящих больных с тяжелым течением сыпного тифа даст еще более хорошие результаты.

В ы в о д ы

1. При перфузии крови (в разведении 1:10, 1:20) сыпнотифозных больных в изолированное сердце лягушки наблюдается замедление и ослабление сердечной работы и некоторое повышение тонуса сердечной мышцы. Через несколько секунд сердце останавливается в фазе диастолы и уже не отвечает на механические внешние раздражения.

2. Плазма крови в тех же разведениях выявляет ваготропные эффекты более сильно, чем цельная кровь.

3. Кровь сыпнотифозных больных на изолированное сердце лягушки выявляет начальное положительное тонотропное, отрицательное хронотропное, инотропное, брадмотропное влияния и остановку сердца в диастоле. Эндолимфа (холинэстераза) улитки снимает этот эффект, снова восстанавливается сердечная работа, выявляя положительное хроно- и инотропное действие.

4. В большинстве случаев при воздействии крови сыпнотифозных больных тонус изолированной кишки повышается и сокращения усиливаются.

5. При воздействии крови сыпнотифозных больных тонус изолированных прямых мышц живота лягушки повышается.

6. Ваготропные свойства крови сыпнотифозных больных, с нарастанием болезни, усиливаются, а после падения температуры ослабевают.

7. При сыпном тифе в крови больного накапливаются не только нестойкие парасимпатикотропные вещества типа ацетил-холина, но и вещества более стойкие.

Институт Физиологии
Академии Наук Арм. ССР
Ереван, 1944, июнь.

Աւրյան բիւրոգիական հասկութիւններէ փոփոխութիւնները բծավոր տիպի
ժամանակ

Ինչպէս հայտնի է, բծավոր տիպի ժամանակ առաջնակարգ սիմպտոմներն յ մեկը հանդիսանում է արյան ճնշման աստիճանական անկումը, որը և հաճախ մահւման պատճառ է դառնում: Արյան ճնշման անկման պատճառն այս դեպքում մի շարք հիպինականերէ բացատրում են նրանով, որ մի կողմից՝ երկարավուն ուղեղում անոթաշարժ կենտրոնները պարալիզւում են, մյուս կողմից՝ պերիֆերիկ անոթները բորբոքւելով՝ կորցնում են իրենց տոնուսը և միաժամանակ կազմափոխւում են սիմպատիկ հանգուցները և մակերիկամները, որի հետեանքով ադրենալինի քանակը արյան մեջ պակասում է:

Վերոհիշյալ պայմանները, անշուշտ, պատճառ են դառնում արյան ճնշման անկմանը, սակայն մենք ենթադրում ենք, որ բացի մատնանշված պատճառներից, արյան ճնշման անկումը, բծավոր տիպի ժամանակ, պետք է կախված լինի նաև արյան մեջ կուտակված պարասիմպատիկոտրոպ նյութներից:

Նորմալ ֆիզիոլոգիական պայմաններում ացետիլ-խոլինն առաջանում է տարբեր նյութաւածքներում և պարասիմպատիկ ներվների գրգռումից, սակայն նա երկար չի մնում արյան կամ նյութաւածքների մեջ, այլ իսկույն քայքայւում է խոլինէստերազայ ֆերմենտի միջոցով, որը նույնպէս սինթեզւում է նյութաւածքներում: Ներկայումս ընդունւում է, որ ներվային գրգռումների փոխանցումը դեպի աշխատող օրգանը՝ կատարւում է հենց ացետիլ-խոլինի միջոցով և, որ գլխավորն է, նրա կուտակման դեպքում գրգռի այդ փոխանցումը տեղի չի ունենում:

Այս աշխատութիւնը նպատակ ունի պարզելու արյան բիւրոգիական հատկութիւնների փոփոխութիւնները բծավոր տիպի ժամանակ: Փորձերը կատարվել են ուսաներն ընագրում նկարագրված ձևով:

Արդյունքները հետևյալներն են.

1. Բծավոր տիպով հիվանդի արյունը (1:10, 1:20 նոսրացումով) դանդաղեցնում և թուլացնում է դորտի անջատած սրտի աշխատանքը, մասամբ բարձրացնում է մկանի լարվածութիւնը, մի քանի վայրկյանից հետո սիրտը կանգ է առնում դիաստոլայում և արտաքին զրգիւններին չի պատասխանում:

2. Ավելի ուժեղ պարասիմպատիկոտրոպ էֆֆեկտ է հայտարարում նույն կոնցենտրացիայի արյան պլազման, քան ինքը՝ արյունը:

3. Արյունը կամ արյան պլազման, ավելի նոսր կոնցենտրացիայով (1:50, 1:100), նույնպէս պարասիմպատիկոտրոպ էֆֆեկտ է հայտարարում, սակայն ավելի թույլ արտահայտված:

4. Բծավոր տիպով հիվանդի արյան հիմնական ազդեցութեան բնույթը դորտի անջատած սրտի վրա դրսևորւում է սկզբնական դրական տոնոտրոպ (տոնուսի բարձրացում), բացասական խրոնոտրոպ (դանդաղեցում), ինոտրոպ (թուլացում), բազմոտրոպ (զրգուականութեան անկում) և սրտի դադար դիաստոլայում: Խիտունջի էնդոլիմֆան (խոլինէստերազան) վերացնում է այդ

ազդեցությունը, սիրտը կրկին վերականգնում է իր աշխատանքը, հայտա-
բերելով դրական խրոնոտրոպ (արագացում) և ինստրոպ (ուժեղացում)
ազդեցությունը:

5. Բժավոր տիֆով հիվանդի արյունը բարձրացնում է մեկուսացած
աղիքի տոնուսը և ուժեղացնում է կծկումները:

6. Բժավոր տիֆով հիվանդի արյունը բարձրացնում է գորտի որովայ-
նի անջատած մկանի տոնուսը:

7. Արյան պարասիմպատիկոտրոպ հատկությունը բժավոր տիֆի ըն-
թացքում ուժեղանում է, իսկ կրիզիսից հետո աստիճանաբար թուլանում:

8. Բժավոր տիֆով հիվանդի արյան մեջ ավելանում են ոչ միայն ան-
կայուն սյարասիմպատիկոտրոպ նյութերը (ացետիլ-խոլինի ախլի), այլև
նույնիսկ ավելի կայուն պարասիմպատիկոտրոպ նյութերը:

Հայտաբերելով վերահիշյալ օրինակությունները, մենք առաջարկում
ենք բժավոր տիֆի ծանր դեպքերում (արյան ճնշման ուժեղ անկման ժամա-
նակ) հիվանդին ներարկել համապատասխան խմրի մարդու արյան պլազ-
ման, որը հարուստ է խոլինէստերազա ֆերմենտով:

Բացի սովորական օդադործվող դեղանյութերից (էֆեդրին, ադրե-
նալին, գլյուկոզա և այլն), գործադրել նաև ատրոպին, նիկոտին, որոնք
վերացնում են ացետիլ-խոլինի ազդեցությունը օրգանիզմում:

Մեր կարծիքով՝ բժավոր տիֆի մամուռակ սնհրաժեշտ է գործադրել
ոչ միայն սիմպատիկ ներվերը պրզոտել, այլև սյարասիմպատիկ ներվերի
տոնուսը իջեցնող միջոցներ: