

6110
АЧ

АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 1—2 (61—62)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР
АЛИЕВ М. И.

ЗАМ. ОТВ. РЕДАКТОРА ПРОФ. П. П. ПОЛОВ
ЗАМ. ОТВ. РЕДАКТОРА ПРОФ. Г. К. АЛИЕВ

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ:

проф. М. ТОПЧИБАШЕВ,
проф. АФОНСКИЙ Н. П.,
проф. ГАДЖИ-КАСУМОВ М.

ОТВ. СЕКРЕТАРЬ М. ГИЛЬДЕЕВ



АЗИЗ АЛИЕВ

Экспериментальный нефрит*

(Первое сообщение)

В настоящее время накопилось не мало работ, которые занимаются экспериментальным гломерулонефритом. Однако, данные до сих пор имевшихся опытов с применением иммунизаторных процессов вызвать у животных заболевание почек, близко стоящее к человеческому гломерулонефриту—весьма противоречивы. Некоторые авторы совершенно не наблюдали влияния предварительной проведенной сенсибилизации на форму (вид, течение) нефрита. Те же, которые признают влияние предварительной сенсибилизации, между собою расходятся по указанию различных данных. Однако, гистологическое своеобразие этого заболевания почек лучше всего может быть объяснено предположением, что здесь дело идет о гиперергической реакции почек на какой-то белковый антиген. Этот весьма важный вопрос был поставлен перед собой и успешно разрешен японскими учеными М. Масуги и И. Сато. Они поставили перед собой задачу выяснения того, что происходит в почке, когда жидкому, в высокой степени сенсибилизированному белковым антигеном, вводится антиген предварительной обработки гематогенным путем в почку.

На основании своих опытов над кроликами, авторы приходят к заключению, что при введении высокосенсибилизированному белковым антигеном животному в почечную артерию антиген предварительной обработки возникают болезненные процессы, аналогичные человеческому диффузному гломерулонефриту.

Решение вопроса о природе получаемого гломерулонефрита и основное—насколько эти результаты могут толковаться с точки зрения аллергии—не могут основываться исключительно на патоморфологической картине. Только синтез патоморфологической и клинической картины должен служить базой для решения вопроса об аллергической природе того или иного заболевания. В соответствии с этими основными целями наших наблюдений являлась 1) проверка имеющихся разрозненных литературных данных о возможности получения экспериментального гломерулонефрита путем сенсибилизации, 2) для решения вопроса об участии аллергии в патогенезе гломерулонефрита необходимо было изучение патоморфологической картины сопоставить с данными клиники.

* Доложено на расширенном заседании Медицинского Совета Азербайджанского Медицинского Института 13/X 1937 г.

В качестве объекта мы остановились на собаках, как на животных, которые по своему пищевому режиму наиболее подходят к человеку. Здесь нет необходимости доказывать большое значение эксперимента на животных для решения чисто клинических вопросов. Вот почему в своем стремлении понять механизм и природу аллергии, мы прежде всего обратились к эксперименту на животных. Намеченный путь дал уже много нового в понимании патогенеза и клиники ревматизма и различных других вопросов клиники. Наиболее настоятельно требует своего разрешения вопрос об аллергической природе заболеваний почек.

В соответствии с поставленными задачами, методика собственных исследований заключалась в том, что в целях сенсибилизации, нормальной лошадиной сыворотке вводилась нами подопытным животным, одна лошадиная сыворотка вводилась нами подопытным животным, каждые 5,0 см³ внутривенно с промежутками в 6 дней. Всего каждая собака получила 13 инъекций подготовительных, а 14-ая инъекция 5,0 см³ (разрешающая) — в почечную артерию. Каждое животное, перед поступлением под опыт, подвергалось тщательному осмотру и получало перед опытом глистогонное (четырёххлористый углерод).

В целях исключения приобретенной ранее повышенной чувствительности к нормальной лошадиной сыворотке, перед опытом всем собакам были сделаны контрольные инъекции в кожу спины того же антигена. Во всех случаях мы получили отрицательные результаты. Такие же инъекции проводились собакам в конце сенсибилизации. Определение степени сенсибилизации определялось по схеме проф. В. Т.Талалаева через 24 часа и повторно на 5-й день после инъекции. Всего мы имели 6 подопытных и 7 контрольных собак. Из 6-ти подопытных собак две, именно Барбос и Джульбарс получили по 13 подготовительных инъекций, затем спустя 14 дней, после последней инъекции, у этих собак была произведена операция выведения почки под кожу под хлороформно-эфирным наркозом, и собаки на следующий день после операции околели от кровотечения. Четыре же других собаки: Корноухая, Черняк, Пегашка и Куцая получили по 13 подготовительных инъекций и 14-ую разрешающую инъекцию в почечную артерию. Разрешающая инъекция вводилась в почечную артерию без наркоза. Для того, чтобы получить доступ к art. renalis за три дня до разрешающей инъекции почка под наркозом вводилась под кожу.

7 контрольных собак распределяются следующим образом: 3 собаки, совершенно здоровые, убиты электрическим током и у них изъят почки для гистологических исследований (контроль 2, 3, 5). У одной здоровой собаки (контроль № 1) почка выведена под хлороформно-эфирным наркозом под кожу; спустя три дня собака убита кровопусканием и почки взяты для гистологических исследований. У трех других собак (контроль 4, 6, 7) почки выведены под кожу под хлороформно-эфирным наркозом; спустя 3 дня после этого без анестезии раскрыты кожные раны, в почечную артерию введено по 5,0 см³ нормальной лошадиной сыворотки. Кожа над почкой зашита, а через два дня собаки были убиты кровопусканием, почки же изъят для гистологических исследований.

Все собаки находились на уравнительном смешанном пайке и каждая из них получала индивидуальный суточный рацион.

В продолжении всего наблюдения собаки систематически взвешивались. Вес их показывал незначительные колебания.

У всех подопытных собак, для изучения различных сдвигов обмена веществ периодически регулярно до сенсибилизации на 5-ой, на 10-ой, 13-ой инъекции, на 14-ой (разрешающей) инъекции и два дня спустя после разрешающей инъекции брались на исследование кровь. Периодиче-

ски также исследовались кровь и моча контрольных собак и выяснялась биохимические, морфологические и иммуно биологические сдвиги.

У всех собак периодически определялся гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, F. J., ретикулоциты, гемограма, произведены были биохимические исследования крови на резервную щелочность, остаточный азот белковую фракцию, мочевую кислоту, сахар, калий, кальций, РОЭ. Определялись в крови содержание компонента и резервную щелочность титрационная кислотность, ставилась проба Мак-Клюр и Ольдрича и, наконец, исследовалась патоморфологическая картина почек.

Как на характерные явления в крови надо отметить: 1) В то время как гемоглобин, эритроциты и цветной показатель имели наклонность к снижению к концу сенсибилизации, лейкоциты, наоборот, имели тенденцию к повышению. В отношении гемограммы характерным являлось то, что количество эозинофилов по мере сенсибилизации постепенно возрастало, а затем начинало падать и к концу сенсибилизации выравнивалось до нормы, что находится в соответствии с исследованиями Кеммерера о том, что ясные колебания эозинофилов вверх и вниз являются подтверждением диагноза «аллергическая реакция». Количество лимфоцитов даю постепенное нарастание, исчезающее после 14-ой (разрешающей) инъекции. В отношении ретикулоцитов в общем можно сказать, что в течение сенсибилизации происходило в большинстве случаев нарастание, которое к моменту 14-ой (разрешающей) инъекции у большинства собак резко снижается, а спустя два дня после разрешающей инъекции получалась картина поворотного нарастания. Определение тромбоцитов под влиянием сенсибилизации даю пеструю картину. В части случаев наблюдалось повышение, а в другой части — снижение количества тромбоцитов. Как видно, разбор данных морфологии крови в ряде случаев давал совершенно отчетливую картину, характерную для процессов сенсибилизации. В отношении биохимии крови можно отметить следующее:

1. **Резервная щелочность.** Выявляется заметное нарастание под влиянием сенсибилизации с максимумом на 13-ой, а в одном случае на 10-ой инъекции.

2. **Остаточный азот.** До сенсибилизации и после разрешающей инъекции заметных изменений в содержании остаточного азота не наблюдалось.

3. **Белковая фракция.** Под влиянием сенсибилизации наблюдался сдвиг в сторону повышения содержания глобулинов с некоторым возвратом к исходному положению ко времени 13-ой инъекции. В момент разрешающей инъекции наблюдался максимальный сдвиг в сторону глобулинов (до 43,6%).

4. **Мочевая кислота.** При сенсибилизации в 5-ти случаях наблюдалось повышение содержания мочевой кислоты с максимумом в большинстве случаев на 10-ой инъекции и снижением в период разрешающей инъекции и два дня спустя после таковой.

5. **Сахар.** Уровень сахара в крови, являясь до известной степени отражением состояния углеводного обмена организма, находится под влиянием многообразных воздействий со стороны, как эндокринной, так и вегетативной нервной системы. Во всех наших случаях в процессе сенсибилизации мы наблюдали резкие колебания сахарной кривой крови вверх и вниз, что очень характерно для процессов сенсибилизации.

6. **Калий.** Почти во всех случаях под влиянием сенсибилизации мы наблюдали постепенное понижение калийного зеркала.

7. **Кальций.** Под влиянием сенсибилизации почти во всех случаях наблюдалось незначительные колебания, которые в большинстве случаев

достигают максимума на высоте сенсибилизации, т. е. на 13-ой ин'екции, затем оно понижается и спустя 2 дня после разрешающей ин'екции приходит почти к первоначальной цифре. Сопоставления кривых кальция в сыворотке крови дает в некоторых случаях тенденцию к сдвигам противоположного характера, т. е. при нарастании кальция—снижение кальция. В нормальных условиях содержание кальция и кальция в крови представляется довольно постоянным. В этих опытах электролиты давали различные колебания в связи с процессами сенсибилизации. Имея ввиду тесную связь кальция и кальция, с одной стороны, и вегетативной нервной системы, с другой подмеченные колебания надо расценивать, как вегетативные сдвиги.

8. Роэ. У наших подопытных собак, мы, начиная с 5-ой ин'екции и дальше, почти во всех случаях наблюдали замедление оседания эритроцитов, после разрешающей ин'екции оседание ускорялось. Особо надо отметить определение преципитинового титра у наших собак. Почти во всех случаях кривая преципитинов по мере сенсибилизации шла вверх, достигая своего максимума на высоте сенсибилизации.

Параллельно с исследованием крови у всех собак периодически исследовалась моча, причем производился общий анализ, микроскопия осадка, определялся pH и титрационная кислотность мочи. У 4-х собак мы уже на 8-ой ин'екции могли обнаружить в моче белок, а двух других—на 12-ой ин'екции. Кровь в моче обнаружена на высоте сенсибилизации на 13-ой ин'екции. Параллельно с этим под микроскопом удавалось обнаружить, кроме эритроцитов, лейкоциты, почечный эпителий и эпителий мочевыводящих путей. Таким образом, данные общего анализа на высоте сенсибилизации уже говорили за наличие мочевого синдрома.

1) pH мочи. Кривые pH мочи не дали закономерных сдвигов. pH колебалась в пределах от 4,7 до 7,0. Истолкование отдельных колебаний в ту или иную сторону представляет большие затруднения тем более, что получение мочи у собак при определенных стандартных условиях было связано с большими техническими затруднениями.

2) Титрационная кислотность мочи. У 4-х собак мы отметили постепенное незначительное понижение кривой титрационной кислотности (10—13 ин'екции). Затем кривая резко идет вверх, доходя до максимума к моменту 14-ой ин'екции. После 14-ой (разрешающей) ин'екции у 5-ти собак наблюдалось резкое падение кривой титрационной кислотности, опускающейся на много ниже первоначальной цифры.

Анализируя данные физиологических изменений наших подопытных собак, подчас можно подметить моменты, характерные для процессов сенсибилизации, некоторые вегетативные сдвиги, во все это только частично, на основании которых трудно строить какие либо предположения.

Значительно более определенные изменения дает исследование мочи, на основании которых можно притти к заключению о нарастании глубоких поражений почек по мере сенсибилизации, достигающие наивысшей степени после разрешающей ин'екции. Эти данные исследования мочи давали нам право ожидать и соответствующие патоморфологические изменения в почках. Если результаты исследований биохимических, иммуно-биологических свойств крови, наблюдение за поведением экспериментальных животных и результаты исследований мочи (наличие мочевого синдрома) давали нам уже права подозревать у подопытных собак к концу сенсибилизации и после разрешающей ин'екции наличие заболевания почек, то патоморфологическая картина почек с несомненностью подтвердила предположение о наличии диффузного острого гломерулонефрита.

Данные патоморфологических изменений в почках подопытных со-

бак (Барбос, Джульбарс, Корноухая, Черняк, Пегашка и Куцай), из которых две первые околели на высоте сенсибилизации, а четыре были убиты два дня спустя после введения разрешающей ин'екции нормальной лошадиной сыворотки в почечную артерию левой почки—весьма демонстративны. Во всех случаях, а в особенности там, где собаки получили разрешающую ин'екцию в почечную артерию, мы имели очень резкие изменения в клубочковом, канальцевом и межтубочном аппарате. Состояние клубочкового аппарата соответствует интракапиллярному гломерулофериту с огромным количеством клеток. Капилляры расширены до значительной величины. В полости Баумановской капсулы отмечено скопление белкового вещества в виде зернистой или гомогенизированной массы, занимающей иногда в виде полулуния большую ее половину. В извитых канальцах необычно резко выражены изменения эпителия, сплошь утраченного ядра, потерявшего границы между клетками и превратившиеся в зернистое гомогенизированное вещество. Местами—обильное образование гиалиновых цилиндров. Соответственно этому мы имели функциональные нарушения со стороны почек, сводящиеся к альбуминурии, гематурии, и частично цилиндрурии. Все эти изменения в клубочковом и канальцевом аппарате почек с достаточной достоверностью указывают на воспалительные явления клубочков—Glomerulo-nephritis intracapillaris haemorrhagica, а накопление мелкоклеточного инфильтрата в межклеточной ткани является последним компонентом воспаления почек. Изменения же в канальцах позволяют отнести их к некротическому нефрозу, который и выражен во всех случаях очень резко.

Таким образом, мы в результате наших опытов получения экспериментального гломерулонефрита на собаках, сенсибилизированных нормальной лошадиной сывороткой и получивших разрешающую ин'екцию того же антигена в почечную артерию, имеем резко выраженную патоморфологическую картину нефрозо-нефрита. Отсутствие каких либо существенных изменений в патоморфологической картине почек всех трех серий контрольных опытов подтверждает аллергическую природу острых нефритов.

ВЫВОДЫ

Анализируя все полученные нами данные биохимических, морфологических, иммуно-биологических сдвигов в крови у экспериментальных собак и изменения в моче, а также патоморфологическую картину почек, мы могли установить, что:

1. Вызванные нами патологические изменения в почках находятся в каузальной связи с обработкой нормальной лошадиной сывороткой, что повторным введением белка (нормальной лошадиной сыворотки) удается вызвать у животных своеобразные патологические изменения почек в смысле легкого гломерулонефрита.

2. Операция введения почки под кожу и ин'екция норм лошадиной сыворотки в почечную артерию нормальной здоровой собаки обычно не вызывает глубоких тканевых изменений (незначительная мелкоклеточная инфильтрация и некоторое расширение кровеносных сосудов). При ин'екции нормальной лошадиной сыворотки в почечную артерию одной почки, идентичные изменения получаем и в другой почке.

3. При введении разрешающей ин'екции нормальной лошадиной сыворотки в почечную артерию собакам, воссенсибилизированным этим же антигеном, получаем более глубокие поражения как клубочкового, так и тубулярного аппаратов и межтубочного вещества почек. Таким образом, у сенсибилизированных животных после разрешающей ин'екции в почечную артерию нормальной лошадиной сыворотки происходят другие процессы, чем у нормальных собак. Болезненные процессы

происходят в просветах гломерул, куда попадает инацированная белковая масса в тубулярном аппарате и в межтубулярном веществе почки. Необходимо отметить, что у сенсibilизированных животных гломерулы заболевают всегда, как целое, хотя и меняются изменения в отдельных петлях и это дает картину диффузного гломерулярного поражения, что составляет особый признак аллергического состояния животных по сравнению с контрольными, у которых повреждения всегда ограничивались отдельными петлями гломерул. После дает следующее объяснение такому явлению. Картина явлений аллергического воспаления представляет собою выражение усиленной способности организма зафиксировать антиген на месте соприкосновения и воспрепятствовать его резорбции. Капилляры гломерул благодаря предшествующей сенсibilизации приобретают усиленную способность на соприкосновение с антигеном немедленно тяжелой гипераллергической воспалительной реакцией и зафиксировать его.

4. Все сказанное выше дает новую опору для предположения, что для патогенеза диффузного нефрита аллергия играет решающую роль.

5. Для определения аллергической природы того или иного болезненного процесса правильнее всего сопоставлять данные патоморфологии с иммуно-биологическими и экспериментально-клиническими.

Изучение аллергического процесса должно проводиться, безусловно, комплексным путем. Тут, как нигде, нужна совместная работа клиницистов, иммуно-биологов и патоморфологов с учетом данных эксперимента.

6. Аллергическая теория патогенеза острых нефритов дает большие возможности в выборе специфической и неспецифической десенсибилизирующей терапии.

7. Физиологические пробы у наших экспериментальных собак частично выпадают также, как и при аллергических реакциях.

8. Таким образом и патоморфологические изменения почек и физиологические показатели организма при экспериментальных нефритах (в наших случаях) обнаруживают сдвиги однородного значения, характерные для аллергических процессов.