

Вліяніє токсина ботулізма на центральную
нервную систему, по сравненію съ вліяніємъ
нѣкоторыхъ другихъ нервныхъ токсиновъ.

Проф. В. П. Осипова ¹⁾).

Въ виду того, что въ настоящее время все тверже устанавливается ученіе объ интоксикаціи и аутоинтоксикаціи организма, какъ причинномъ моментѣ весьма многихъ нервныхъ и душевныхъ заболѣваній, изученіе вліянія токсиновъ на нервную систему съ каждымъ днемъ пріобрѣтаетъ все большій интересъ; это изученіе имѣетъ не только теоретическое, но и важное практическое значеніе, такъ какъ, вызывая при помощи того или иного токсина извѣстное заболѣваніе, изучивъ вліяніе токсина на организмъ, мы пріобрѣтаемъ шансы выработать антитоксинъ, а, слѣдовательно, обогатить клинику новымъ раціональнымъ лечебнымъ средствомъ; кромѣ того, обладая токсиномъ, мы можемъ вызывать и изучать клиническую и патологоанатомическую картину болѣзни на животныхъ во всякій данный моментъ, что особенно цѣнно при изученіи натуры рѣдко встрѣчающихся болѣзней.

Приведу результаты своихъ изслѣдованій надъ вліяніемъ токсина ботулізма на центральную нервную систему и, охарактеризовавъ его, попытаюсь сравнить съ данными, полу-

¹⁾ Настоящая статья случайно запоздала печатаніемъ, всл. чего въ ней не приведены нѣкоторые изъ позднѣе появившихся работъ по затрогиваемому вопросу. В. О.

чепными по отношенію къ другимъ первымъ токсинамъ, какъ токсины тетануса, бѣшенства, отчасти дифтеріи и стрептококковый.

Ботулизмъ или алліаптіазисъ, заболѣваніе, развивающееся вслѣдъ за отравленіемъ мясными и рыбными продуктами, подвергающимися особаго рода порчѣ, извѣстенъ уже давно; но лишь въ концѣ 1895 и въ началѣ 1896 г. бельгійскій профессоръ *van Ermengem* открылъ анаэробный бациллъ, названный имъ *bacillus botulinus*, продукты жизнедеятельности котораго вызывали типичную картину ботулизма; бациллъ былъ выдѣленъ *van Ermengem*омъ изъ сырой солевой ветчины, послужившей въ бельгійской деревнѣ *Ellezelle* причиною цѣлой эпидеміи ботулизма, жертвою которой сдѣлались члены одного музыкальнаго кружка; 21 человекъ изъ нихъ, ѣвшихъ эту ветчину, заболѣли болѣе или менѣе тяжело, въ зависимости отъ количества съѣденной ветчины; трое умерло, десять человекъ подвергались смертельной опасности, восемь отдѣлались легкимъ заболѣваніемъ; бациллъ ботулизма былъ выдѣленъ *Ermengem*омъ, какъ изъ ветчины, такъ и изъ органовъ погибшихъ отъ заболѣванія.

Естественно, что *Ermengem*, предъ глазами котораго протекалъ цѣлый рядъ заболѣваній ботулизмомъ, далъ прекрасную клиническую картину этой болѣзни, характеризующуюся слѣдующими главными симптомами, проявляющимися черезъ промежутки времени отъ 20—36 часовъ послѣ отравленія и достигающими особенно отчетливаго развитія черезъ 48 часовъ: больные жалуются на затуманеніе зрѣнія, скоро перестаютъ узнавать окружающихъ и неотчетливо различаютъ находящіеся вблизи ихъ предметы; въ этому же времени развивается болѣе или менѣе рѣзко выраженное внутреннее косоглазіе при явленіяхъ бинокулярной диплопіи; кромѣ того, объективно отмѣчается: сильное расширеніе зрачковъ съ полнымъ исчезновеніемъ реакціи ихъ на свѣтъ, двухстороннее опущеніе (птозисъ) верхняго вѣка, неподвижность глазныхъ

блоковъ, придающая особос, какъ бы окаменѣлое выраженіе взгляду больного; проглатываніе пищи затрудняется иногда до полной невозможности глотательнаго акта, вызывающаго опасныя приступы удушья; голосъ становится глухимъ, вслѣдствіе пареза голосовыхъ связокъ, иногда дѣло доходитъ до полной афоніи; артикуляція рѣчи нарушается, повидимому, въ зависимости отъ пареза языка; выдѣлительная дѣятельность слизистыхъ оболочекъ рѣзко разстраивается и задерживается; нерѣдко наблюдается задержка акта мочеиспусканія и запоры; въ смертельныхъ случаяхъ бульбарныя явленія усиливаются, появляется расстройство дѣятельности сердца и дыханія, приводящее больныхъ къ коллапсу и смерти. Сознаніе больныхъ, кромѣ комы въ смертельныхъ случаяхъ, остается нетронутымъ, равно какъ не бываетъ и повышенія температуры. Въ началѣ заболѣванія часто наблюдается бессонница. Параличей и атрофіи мышцъ туловища и конечностей не обнаруживается, но въ тяжелыхъ случаяхъ развивается крайняя мышечная слабость, сохраняющаяся долго и въ періодѣ выздоровленія; выздоровленіе начинается черезъ 2—3 недѣли, считая отъ момента заболѣванія; прежде всего улучшаются глазныя симптомы, а именно исчезаетъ амаврозъ, появляется свѣтовая реакція зрачковъ, исчезаетъ постепенно параличъ вѣкъ, постепенно проходятъ и другіе болѣзненные симптомы, но полное выздоровленіе достигается лишь черезъ 6—8 мѣсяцевъ отъ начала заболѣванія.

Изъ представленной вкратцѣ клинической картины ботулизма настолько ясно, что при этой болѣзни имѣется дѣло съ тяжкимъ пораженіемъ центральной нервной системы, что нельзя не согласиться съ *Ermenget*'омъ, отмѣчающимъ возможность смѣшенія этой болѣзни, при незнаніи анамнеза, съ астеническимъ бульбарнымъ параличемъ, подострымъ энцефалитомъ и др. Тѣмъ болѣе приходится сожалѣть, что *Ermenget*, изслѣдовавшій патологоанатомически внутренніе органы погибшихъ больныхъ, относительно центральной нерв-

ной системы ограничился лишь краткой помѣткой, что въ веществѣ головного мозга наблюдались точечныя кровоизліянія.

Желая детальнѣе изучить патологию ботулизма, *Ermengem* вызывалъ болѣзнь у цѣлаго ряда различныхъ животныхъ весьма различными способами, какъ кормленіемъ животныхъ ядовитой ветчиной, воднымъ экстрактомъ изъ этой ветчины, настоемъ, фильтратомъ воднаго настоя, культурами самого бацилла. Особенно типичное заболѣваніе развивалось у морскихъ свинокъ, кошекъ и обезьянъ. Клиническая картина, развивавшаяся у этихъ животныхъ, представляла полный параллелизмъ съ клинической картиной, наблюдавшейся у людей; лишь парезы мышцъ, а именно мышцъ конечностей, выражены у животныхъ чрезвычайно отчетливо.

Центральная нервная система животныхъ, отравленныхъ ядомъ ботулизма, была изслѣдована *Marinesco*, *Kempner*’омъ совместно съ *Pollack*’омъ и мною—въ лабораторіи проф. *Мечникова* при Пастеровскомъ Институтѣ въ Парижѣ. *Marinesco* изслѣдовалъ мозги обезьянъ, отравленныхъ продуктами испорченной ветчины *Ermengem*’а, *Kempner* и *Pollack* изслѣдовали въ 1897 году мозги кошекъ, кроликовъ и морскихъ свинокъ, отравленныхъ уже токсиномъ ботулизма, добытымъ въ 1897 же году *Brieger*’омъ и *Kempner*’омъ по методу *Brieger-Baer*’а, осажденіемъ дѣйствующаго начала алкоголемъ, танниномъ и нейтральными солями,—способъ который былъ уже примѣненъ этими авторами для полученія токсиновъ дифтеріи и тетануса; по ихъ словамъ, и въ химическомъ отношеніи токсинъ ботулизма весьма близокъ къ токсинамъ дифтеріи и тетануса; я также изучалъ ботулизмъ на животныхъ, отравленныхъ токсиномъ, при чемъ въ моемъ распоряженіи находился жидкій токсинъ, одинъ куб. мм. котораго, будучи введенъ подъ кожу, убивалъ морскую свинку въ 3 дня; объектомъ изслѣдованія служили морскія свинки, кошки и обезьяны породы *Macacus Rhesus*.

Къ клинической картинѣ ботулизма, описанной *Ergen-*
det'омъ у животныхъ, можно прибавить слѣдующее: зрачки
у животныхъ дѣйствительно расширяются весьма значительно,
но реакція ихъ на свѣтъ не утрачивается абсолютно, она
очень замедлена, вяла, но всетаки существуетъ; далѣе, иногда
у кошекъ, въ числѣ первыхъ признаковъ отравленія (на дру-
гой же день послѣ инъекціи яда), наблюдается чрезвычайно
рѣзко выраженный нистагмъ обоихъ глазныхъ яблоковъ, про-
должающійся въ теченіе всего заболѣванія (около 3-хъ не-
дѣль). Парезы конечностей отчетливѣе всего выражены у сви-
нокъ, часто дѣло ограничивается монопарезами: если свинка
отравлена слабой дозой токсина и живетъ отъ 6—8 дней,
то можно наблюдать и полные параличи. У обезьянъ удается
наблюдать картину острого отравленія—заболѣвшая обезьяна
погибаетъ менѣе, чѣмъ въ 24 часа.

Патологоанатомическое изслѣдованіе мозговъ погибшихъ
животныхъ или убитыхъ въ послѣднихъ стадіяхъ заболѣванія
макроскопически обнаруживаетъ ясную гиперемію мозговыхъ
сосудовъ, мѣстами наблюдаются точечныя кровоизліянія въ
вещество спинного мозга и мозгового свола.

Микроскопическое изслѣдованіе мозговъ животныхъ, по-
гибшихъ отъ ботулизма, вполне объясняетъ клиническіе сим-
птомы болѣзни, какъ локализацией пораженныхъ отдѣловъ цент-
ральной нервной системы, такъ и степенью пораженія нерв-
ныхъ элементовъ; этимъ токсинъ ботулизма чрезвычайно рѣ-
зко отличается отъ дѣйствія тетаническаго токсина, который,
какъ показали спеціальныя изслѣдованія, вызываетъ разсѣян-
ныя пораженія нервныхъ клѣтокъ, безъ строго опредѣленной
локализациі, и при которомъ отмѣчено отсутствіе паралле-
лизма между степенью пораженія нервныхъ элементовъ и
тяжестью клиническихъ симптомовъ; при ботулизмѣ пора-
жается сѣрое вещество спинного мозга, продолговатаго, мо-
згового ствола, частью мозжечекъ; кора большого мозга почти
свободна отъ пораженія; сильнѣе всего поражается спинной

мозгъ, а именно, группы клѣтокъ переднихъ роговъ, иннервирующія парализованныя конечности (я отмѣняю это потому, что парезы и параличи мышцъ могутъ зависѣть и отъ пораженія периферическихъ нервовъ); явленія со стороны языка, сердца, глазъ, явленія афоніи и разстройства глотательнаго акта и дыханія объясняются пораженьемъ нервныхъ ядеръ подъязычнаго, блуждающаго, языкоглоточнаго, отводящаго и глазодвигательнаго нервовъ; въ перечисленныхъ отдѣлахъ мозга измѣненія нервныхъ клѣтокъ отличаются наибольшею тяжестью, но поражаются клѣтки спинного мозга вообще, также и продолговатаго, хотя и не въ такой сильной степени.

Что касается характера патологическихъ измѣненій центральной нервной системы, то первое, что привлекаетъ вниманіе изслѣдователя, это рѣзко выраженные явленія фагоцитоза. При разсматриваніи микроскопическихъ препаратовъ нерѣдко все поле зрѣнія микроскопа представляется усѣяннымъ блуждающими элементами; эти элементы производятъ цѣлыя нападенія на нервныя клѣтки, облѣпляя ихъ со всѣхъ сторонъ; они проникаютъ въ самое вещество клѣтокъ, въ которыхъ ихъ нерѣдко можно видѣть цѣлыми группами.

Нервныя клѣтки претерпѣваютъ цѣлый рядъ измѣненій въ своей структурѣ, особенно отчетливо выступающихъ при обработкѣ препаратовъ по способу Nissl'я. Прежде всего наблюдается набуханіе Nissl'евскимъ тѣлецъ протоплазмы, утрачивающихъ вмѣстѣ съ тѣмъ свое правильное расположеніе и опредѣленность очертаній; они походятъ въ это время на безформенные комочки: неокращающееся вещество протоплазмы начинаетъ окрашиваться, вслѣдствіе растворенія въ немъ красящагося вещества; глыбки хроматофильнаго вещества начинаютъ стягиваться вокругъ ядра клѣтки, наступаетъ распаденіе хроматофильнаго вещества клѣтки на мелкія зерна, клѣтка выглядитъ какъ бы посыпанной мелкой пылью; пыль эта тоже мало-по-малу исчезаетъ, клѣтка пріобрѣтаетъ гомогенный видъ, наконецъ, видимъ лишь едва замѣтный, почти

неокрашенный силуэтъ ея; вмѣстѣ съ началомъ ясно выраженныхъ явленій хроматолиза протоплазмы клѣтки измѣняются и ея очертанія: клѣтка теряетъ связь со своими отростками, закругляясь въ мѣстахъ отхожденія отростковъ; образуются лакуны и вѣѣдины въ прежде ровныхъ краяхъ ея; въ клѣткѣ появляются вакуолы. Явленія хроматолиза, т. е., растворенія и исчезновенія красящагося вещества клѣтки при ботулизмѣ чаще начинается съ периферіи клѣтки, нерѣдко отъ одного изъ ея полюсовъ; часто наблюдаются и явленія центрального хроматолиза.

Тяжкія измѣненія претерпѣваетъ и ядро нервной клѣтки: уже при началѣ набуханія красящихся элементовъ протоплазмы оно пріобрѣтаетъ неясныя, расплывчатыя границы, пріобрѣтаетъ способность окрашиваться все гуще и гуще, такъ что нерѣдко съ трудомъ различается сидящее въ немъ ядрышко; это послѣднее явленіе особенно рѣзко выступаетъ у морскихъ свинокъ, оно слабо выражено у кошекъ и обезьянъ; далѣе, ядро уменьшается въ объемѣ; постепенно ядро измѣняетъ свое положеніе въ клѣткѣ, отодвигаясь къ ея периферіи, мы видимъ затѣмъ, какъ ядро выпячивается изъ тѣла клѣтки, какъ бы удаляясь изъ нея и увлекая съ собою сидящее въ немъ ядрышко; ядрышко тоже измѣняетъ свое положеніе въ ядрѣ и набухаетъ; наконецъ, въ послѣднихъ стадіяхъ измѣненія клѣтки въ ней не видно ни ядра, ни ядрышка. Фагоциты играютъ важную роль въ структурныхъ измѣненіяхъ нервной клѣтки: видя, какъ тѣсно они облѣпляютъ клѣтку, какъ они проникаютъ въ ея протоплазму, видя фагоциты, сидящіе въ извѣдинахъ, лакунахъ и вакуолахъ клѣтокъ, мы можемъ ясно представить себѣ, какъ разрушается и исчезаетъ нервная клѣтка не только въ зависимости отъ яда, какъ такового, но и уничтожаемая элементами самого организма. Остановлюсь на вопросѣ, какіе элементы выполняютъ фагоцитарную роль, освобождая нервную систему отъ отжившихъ и погибающихъ нервныхъ клѣтокъ, сдѣлавшихся

ненужными, быть можетъ, даже вредными для организма; дѣло въ томъ, что за послѣдніе годы *Nissl* и *Marinesco* сильно умалили фагоцитарное значеніе лейкоцитовъ для центральной нервной системы, перенесли ихъ функцію на клѣтки неврогліи, а въ частности, при ботулизмѣ *Marinesco* совершенно исключилъ фагоцитарное значеніе лейкоцитовъ. Мы не имѣемъ никакого права отрицать значеніе неврогліи, какъ замѣстительницы погибшихъ нервныхъ элементовъ въ смыслѣ архитектурномъ, не исключаемъ и ея фагоцитарнаго значенія, которое, по мнѣнію *Мечникова*, принадлежитъ различнымъ клѣткамъ организма, но мы не имѣемъ достаточно основаній, чтобы отрицать фагоцитарную роль лейкоцитовъ въ центральной нервной системѣ вообще и особенно при отравленіи ядомъ ботулизма; за то, что громадное большинство фагоцитовъ при этомъ процессѣ суть лейкоциты, говорить ихъ строеніе, присутствіе ихъ въ гиперэммированныхъ сосудахъ и около ихъ стѣнокъ, причемъ гиперемія сосудовъ, кровоизліянія и набуханіе эндотеліальныхъ клѣтокъ служить указаніемъ на дѣятельное участіе сосудовъ, въ описываемомъ процессѣ; кроме того, рѣзко выраженныя явленія фагоцитоза въ мозгахъ животныхъ, погибшихъ менѣе чѣмъ черезъ сутки послѣ инъекціи токсина,—все это говоритъ за то, что и при этомъ процессѣ фагоцитарную роль выполняютъ лейкоциты, трудно допустить, чтобы клѣтки неврогліи могли такъ быстро размножаться и обладали бы такою подвижностью.

Коснемся вопроса, насколько специфическими можно признать измѣненія нервныхъ клѣтокъ, развивающіяся подѣ вліяніемъ отравленія токсиномъ ботулизма. Съ развитіемъ тонкихъ методовъ микроскопическаго изслѣдованія нервной системы, къ числу которыхъ безспорно принадлежитъ и методъ *Nissl*'а, многіе компетентные ученые, во главѣ съ самымъ *Nissl*емъ и *Marinesco*, начали стремиться къ доказательству специфичности измѣненій нервной клѣтки подѣ вліяніемъ различныхъ острыхъ и хроническихъ отравленій;

Nissl, Marinesco, Claude, Babes, Golgi и нѣк. др. авторы, изучавшіе вліяніе токсиновъ тетануса, ботулизма и яда бѣшенства на центральную нервную систему, хотѣли видѣть нѣчто специфическое для указанныхъ ядовъ въ измѣненіи клѣтки подъ ихъ вліяніемъ и въ отношеніи къ клѣткамъ блуждающихъ элементовъ, фагоцитовъ. Если же мы ознакомимся съ работами указанныхъ авторовъ и цѣлаго ряда другихъ, возражающихъ противъ специфичности измѣненій нервной клѣтки при этихъ отравленіяхъ, то необходимымъ образомъ мы придемъ къ заключенію что при всѣхъ указанныхъ отравленіяхъ измѣненія клѣтокъ протекаютъ по одной и той же схемѣ, съ незначительными лишь варіаціями, выражаясь набуханіемъ *Nissl'*евскихъ тѣлецъ, ихъ коагуляціей, распаденіемъ на зерна, хроматолизомъ и т. под.; также и отѣпленіе и облѣпливаніе клѣтокъ блуждающими элементами и прониканіе этихъ элементовъ въ перичеселлюлярное пространство и въ вещество клѣтки наблюдается при всѣхъ этихъ заболѣваніяхъ, да и дѣйствительно, трудно допустить, чтобы клѣтка на каждый вредный агентъ реагировала специфическимъ, только этому агенту свойственнымъ способомъ; по крайней мѣрѣ, доступными намъ методами изслѣдованія не удается обнаружить этого; тѣмъ не менѣе, для всякаго очевидно, что различныя нервныя яды дѣйствуютъ на организмъ различно, какъ показываетъ изученіе клинической картины отравленій; вотъ именно, стремленіе выяснить патологоанатомическій субстратъ клинической картины отравленія и должно лежать въ основѣ изученія специфичности дѣйствія яда на нервную систему; понятно, что степень пораженія клѣтки можетъ дать очень мало въ смыслѣ патогномоничности, такъ какъ она часто много зависитъ отъ тяжести и продолжительности отравленія, а не отъ качества яда; поэтому, главное вниманіе изслѣдователей должно быть сосредоточено на изученіи избирательнаго дѣйствія токсиновъ на нервную систему, на изученіи локализациі пораженія нервной системы въ зависимости отъ того

или другого токсина. Слѣдуя по этому пути, мы уже въ данный моментъ можемъ дать рядъ характерныхъ признаковъ, отличающихъ измѣненія нервной системы подъ вліяніемъ токсиновъ ботулизма, тетануса и бѣшенства. При ботулизмѣ мы находимъ тяжкія пораженія большихъ клѣточныхъ группъ, преимущественно, въ переднихъ рогахъ спинного мозга, пораженіе ядеръ продолговатаго мозга и мозгового ствола (ядра XII, X, IX, VI и III-ей пары черепно-мозговыхъ нервовъ) — бульбарныя пораженія; въ спинномъ мозгу особенно тяжело страдаютъ группы клѣтокъ, иннервирующія конечности и мышцы шеи. Пораженіе клѣтокъ при тетанусѣ не отличается такою тяжестью, какъ при ботулизмѣ; пораженіе неопредѣленной локализациі, разсѣяннаго характера, часто въ переднихъ рогахъ спинного мозга и въ области центрального сѣраго вещества поражены лишь отдѣльныя первыя клѣтки, находятся онѣ, болѣею частью, въ самыхъ различныхъ стадіяхъ патологическаго измѣненія; пораженные клѣтки находятся и въ мозговой корѣ (*Beck и Nissl, Marinesco, Goldscheider и Flatau, Hunter, Claude, Chantemesse и Marinesco, Matthias, Donnetti, Péchoutre, Bispat, Nageotte и Ettinger, Courmont, Doyon и Faviot, Nuck и Moor, Жуковский*). Въ послѣднее время по отношенію къ яду бѣшенства все чаще и чаще встрѣчаются указанія на характеристичность пораженія подъ его вліяніемъ клѣтокъ ganglion nodosum блуждающаго нерва, узловъ симпатическаго нерва и межпозвоночныхъ узловъ (*Nelis, Van Gehuchten и Gratia, Hébrant, Degive, Crocq, Ravenel и Carthy*). Токсины дифтеріи и стрептококковый, отличающіеся меньшимъ сродствомъ къ центральной нервной системѣ, чѣмъ предыдущіе, тѣмъ не менѣе могутъ быть характеризованы, первый — болѣе или менѣе ясно выраженнымъ пораженіемъ клѣтокъ переднихъ роговъ и рѣзко выраженнымъ пораженіемъ двигательныхъ периферическихъ нервовъ (*Щербакъ, Courmont, Doyon и Faviot, Муравьевъ*); второй — гнѣздными пораженіями, болѣею частью, соотвѣтственно спинно-

мозговимъ центрамъ нижнихъ конечностей, а также пораженіемъ клітокъ въ восходящемъ направленіи, а особенно, пораженіемъ центральныхъ отростковъ клітокъ межпозвоночныхъ узловъ при отсутствіи измѣненій въ периферическихъ нервахъ (*Roger, Bourges, Vidal и Bezançon, Subrages и Mongour, Remlinger, Babes и Varnali, Vaillard и Vincent, Claude, Муравьевъ*).

Указанные признаки могутъ служить для дифференціальной діагностики вліянія на нервную систему упомянутыхъ токсиновъ; конечно, и имѣя ихъ въ виду, мы не избежимъ ошибокъ, но всетаки при анализѣ ихъ мы достигнемъ болѣе вѣрныхъ результатовъ въ патолого анатомической діагностикѣ, чѣмъ основываясь на измѣненіяхъ въ нервныхъ кліткахъ. Итакъ, при изученіи дѣйствія токсиновъ на нервную систему слѣдуетъ изучать вопросъ съ точки зрѣнія избирательнаго дѣйствія токсина на нервную систему, а не съ точки зрѣнія специфичности реакцій нервной клітки на тотъ или иной токсинъ.
