

615.7
У-721



АНТИБИОТИКИ



МЕДГИЗ - 1956

И

615.7
А-721

АНТИБИОТИКИ

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО- КЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ

ПОД РЕДАКЦИЕЙ
члена-корреспондента
Академии медицинских наук СССР
проф. З. В. ЕРМОЛЬЕВОЙ



ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ
Медгиз — 1956 — Москва

ОТ РЕДАКЦИИ

В настоящий сборник включены работы, представленные на Первой всесоюзной конференции по экспериментально-клиническому изучению антибиотиков, проходившей в Москве в 1955 г. Во вступительных статьях дан обзор важнейших исследований по антибиотикам, проведенных в СССР и за рубежом за последние годы.

Ряд материалов касается принципов изыскания новых антибиотиков, в частности, против вирусов и злокачественных опухолей. Рассматривается влияние антибиотиков на различные стороны деятельности макроорганизма, на изменчивость микробов, образование лекарственноустойчивых форм микроорганизмов и др. Особое внимание уделяется новым препаратам и лекарственным формам антибиотиков, методам рационального их применения. В разделе «Экспериментальное изучение антибиотиков» представлены новые работы по экспериментальной химиотерапии и фармакологии, приведены методы изучения чувствительности микробов к антибиотикам.

В составлении клинического раздела сборника приняли участие работники лечебных учреждений Москвы и других городов страны. Большая часть работ посвящена применению антибиотиков при лечении различных инфекционных болезней (дизентерия, бруцеллез, туляремия, грипп, детские инфекции и др.). Некоторые исследования обобщают опыт применения антибиотиков в хирургии, клинике внутренних болезней, офтальмологии, дермато-венерологии. В специальных работах отражены основные принципы рационального назначения и выбора антибиотиков, подробно рассматриваются возникающие иногда осложнения и побочные явления.

Таким образом, в этой книге сделана попытка осветить актуальные проблемы изучения и практического использования антибиотиков. Она рассчитана прежде всего на врачей различных специальностей, а также на научных работников — микробиологов, фармакологов, биохимиков, патофизиологов и др.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ

Член-корреспондент АМН СССР
проф. *И. Г. Кочергин*

В 1955 г. на Всесоюзной конференции по антибиотикам в Москве были подведены итоги научных исследований и представлены некоторые материалы о месте и удельном весе антибиотиков при лечении различных заболеваний, главным образом инфекционной природы. На конференции выступили З. В. Ермольева, Н. А. Красильников, Г. Ф. Гаузе, Х. Х. Плательес, Г. П. Руднев, И. Л. Богданов и др. Механизму действия антибиотиков были посвящены доклады А. М. Чернух, С. Д. Юдинцева и др.

Новые данные о побочном действии антибиотиков, имеющие большой интерес для практического здравоохранения, представили П. Н. Кашкин, И. А. Кассирский и Г. Е. Вайсберг, В. Л. Троицкий, А. Е. Рабухин и др.

Итоги конференции показали, что применение в широкой медицинской практике различных антибиотиков и большого числа лекарственных форм этих препаратов открывает поистине новую эпоху в здравоохранении. С каждым годом все более и более расширяется область применения антибиотиков, увеличивается перечень заболеваний, при которых действие антибиотиков уже не вызывает никаких сомнений.

Серьезные успехи в этой области стали возможным благодаря большой работе коллективов ученых по изысканию новых антибиотиков, изучению механизма действия их на организм человека и др.

На конференции было подчеркнуто, что создание новых лекарственных форм в значительной степени решает проблему предупреждения побочных свойств антибиотиков и повышения их эффективности, а также пролонгирующего действия этих препаратов в организме человека.

По данным отечественной и зарубежной литературы, в настоящее время уже известны десятки антибиотиков, каждый из

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ

Член-корреспондент АМН СССР
проф. *И. Г. Кочергин*

В 1955 г. на Всесоюзной конференции по антибиотикам в Москве были подведены итоги научных исследований и представлены некоторые материалы о месте и удельном весе антибиотиков при лечении различных заболеваний, главным образом инфекционной природы. На конференции выступили З. В. Ермольева, Н. А. Красильников, Г. Ф. Гаузе, Х. Х. Планельес, Г. П. Руднев, И. Л. Богданов и др. Механизму действия антибиотиков были посвящены доклады А. М. Чернух, С. Д. Юдинцева и др.

Новые данные о побочном действии антибиотиков, имеющие большой интерес для практического здравоохранения, представили П. Н. Кашкин, И. А. Кассирский и Г. Е. Вайсберг, В. Л. Троицкий, А. Е. Рабухин и др.

Итоги конференции показали, что применение в широкой медицинской практике различных антибиотиков и большого числа лекарственных форм этих препаратов открывает поистине новую эпоху в здравоохранении. С каждым годом все более и более расширяется область применения антибиотиков, увеличивается перечень заболеваний, при которых действие антибиотиков уже не вызывает никаких сомнений.

Серьезные успехи в этой области стали возможными благодаря большой работе коллективов ученых по изысканию новых антибиотиков, изучению механизма действия их на организм человека и др.

На конференции было подчеркнуто, что создание новых лекарственных форм в значительной степени решает проблему предупреждения побочных свойств антибиотиков и повышения их эффективности, а также пролонгирующего действия этих препаратов в организме человека.

По данным отечественной и зарубежной литературы, в настоящее время уже известны десятки антибиотиков, каждый из

которых обладает большим спектром действия на грамположительные и грамотрицательные бактерии, а также на вирусы и риккетсии. Получен ряд антибиотиков, которые при экспериментальном изучении характеризуются противовоспалительными свойствами.

Исследования в области поисков новых антибиотиков связаны с изучением и выделением огромного количества культур различных микробов и тканей растительного и животного происхождения.

Известно, что создание антибиотиков требует огромной поисковой работы. З. Ваксман, получивший стрептомицин, должен был для этой цели вместе со своими помощниками изолировать и испытать много тысяч культур различных микробов. Из этого количества были выбраны сотни культур, которые давали основание полагать, что их можно использовать для борьбы с микробами. Только из некоторых культур были получены антибиотические вещества и лишь часть их удалось выделить в относительно чистом виде. Известно также, что большого труда потребовало создание таких антибиотиков, как левомецетин (В. Н. Орехович, М. М. Шемякин), экомлин (З. В. Ермольева с сотрудниками) и др.

Проблемой антибиотиков в Советском Союзе занимаются многие учреждения и ряд крупных ученых. Ведется работа по усовершенствованию существующих препаратов и поиски новых веществ в Институте антибиотиков Министерства здравоохранения СССР, в Институте по изысканию новых антибиотиков АМН СССР, в Институте эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалея, в Институте фармакологии и химиотерапии, во Всесоюзном научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте имени Орджоникидзе (ВНИХФИ), в Государственном контрольном институте имени Л. А. Тарасевича, на кафедре микробиологии Центрального института усовершенствования врачей и во многих других научных учреждениях.

Эти исследования развернуты также и в научных учреждениях других городов и республик, в частности, в Ленинграде (П. Н. Кашкин и др.), в Киеве, на кафедрах университетов, в учреждениях Академии наук СССР (А. А. Имшенецкий и Н. А. Красильников).

Выведение новых штаммов—продуцентов и усовершенствование технологии производства позволили значительно повысить активность ряда препаратов и улучшить их качество. Созданы новые лекарственные формы антибиотиков. Найденны новые антибиотики, часть которых в настоящее время уже получила положительную клиническую оценку; некоторые препараты находятся в стадии лабораторного изучения или разрабатываются методы их получения. Начались, правда, еще в небольшом масштабе, исследования в области химии антибиотиков.

Итоги научных исследований в области антибиотиков за последние два года характеризуются следующими данными. Выведен, всесторонне изучен и внедрен в промышленность новый штамм продуцент пенициллина — «новый гибрид», обеспечивающий на специально разработанных средах значительное увеличение выхода антибиотика при ферментации. Внедрен в промышленность новый штамм продуцента стрептомицина—ЛС-1, что обеспечило значительное увеличение активности препарата и снижение содержания маннозидострептомицина. Получен штамм продуцента биомицина, дающий на 50% больший выход антибиотика, чем ранее применявшийся штамм. Отработана схема производства тетрациклина; в настоящее время препарат изучается в производственных условиях. Созданы новые лекарственные формы пенициллина с пролонгирующим действием; получена соль пенициллина с дибензилэтилендиамином (бициллин). Разработана новая форма биомицина для внутривенного введения (натриевая соль биомицина). Получены новые лекарственные формы антибиотиков — пенициллин-экмолиновые и пенициллин-гистидиновые соли, микстура биомицина с экмолином для приема внутрь и др. Отработаны и изучены штаммы антибиотиков противоопухолевого и антиракового действия.

По данным Института экспериментальной патологии и терапии рака АМН СССР, некоторые антибиотики из актиномицетов (в форме культуральных жидкостей и сырца) обладают выраженным противоопухолевым действием.

В Институте по изысканию новых антибиотиков АМН СССР выделен колимицин и другие препараты. Продолжаются исследования по уточнению механизма и спектра действия этих антибиотиков с тем, чтобы окончательно определить их терапевтическую активность. В 1954 г. здесь же изучено 1101 почвенных образцов, из которых выделено 12 224 культуры актиномицетов, 276 культур бактерий и 500 культур плесневых грибов. Из этого количества 105 культур обнаружили антагонистические свойства по отношению к некоторым вирусам и 50 культур — противогрибковые свойства.

В Институте антибиотиков Министерства здравоохранения СССР в 1954 г. проводились исследования по таким важным проблемам, как участие некоторых аминокислот в биосинтезе пенициллина.

Установлены закономерности, которые позволяют значительно легче создавать новые терапевтически ценные препараты пенициллина. Большие работы проводятся по изучению закономерностей ферментативного превращения маннозидострептомицина в стрептомицин.

Получены новые антибиотики — мицерин, гриземин (Х. Х. Планельес, Н. А. Красильников), тетрациклин в кристаллическом виде (Институт фармакологии и химиотерапии АМН

СССР и Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический институт имени Орджоникидзе).

Изучена степень токсичности некоторых антибиотиков (стрептомицин, пенициллин в таблетках, альбомуцин), стабильная активность некоторых препаратов антибиотиков, их стандартность по соответствующим показателям и установлены более продолжительные сроки хранения ряда антибиотиков. Проведены исследования чувствительности некоторых микроорганизмов к антибиотикам. Использована модель по экспериментальному изучению действия антибиотиков на куриный эмбрион, зараженный возбудителем холеры (Государственный контрольный институт имени Л. А. Тарасевича).

Установлены антибиотические свойства бактериофага и экстракта из чайного гриба; показано, что экстракт из чайного гриба стимулирует рост цыплят. Разработано по методике В. Н. Черниговского определение побочного действия антибиотиков на изолированной кишке (кафедра микробиологии Центрального института усовершенствования врачей). В результате научных исследований З. В. Ермольевой с сотрудниками получены новые лекарственные формы бномицина с новокаином и экмолином для парэнтерального введения, пенициллина с экмолином — для применения через рот, тетрациклин с новокаином — для парэнтерального введения и др.

Из всего сказанного видно, что за последние 2—3 года научные коллективы учреждений министерств здравоохранения и Академии медицинских наук СССР, а также коллективы научных учреждений других министерств и ведомств включились в активную, целеустремленную работу. Вполне оправдано стремление научной мысли создавать все новые и новые высокоэффективные лечебные средства и методы для оздоровления населения и резкого снижения заболеваемости по некоторым нозологическим формам, занимающим все еще значительный удельный вес в общей структуре заболеваемости в СССР.

В больших масштабах ведутся исследования по антибиотикам за рубежом. В конце 1954 г. в Вашингтоне проходила вторая ежегодная конференция по антибиотикам, в которой участвовало 250 научных работников США и некоторых других стран. На этой конференции было сделано 172 доклада по 60 различным вопросам, в том числе и о новых антибиотиках. Так, работники из Бристольской лаборатории рассказали об опытах на животных с новым антибиотиком этамицином, обладающим значительной активностью против грамположительных бактерий и возбудителей пневмонии. Пуромицин, по данным Национального института здравоохранения США, замедляет у мышей развитие одного из видов раковой болезни (рак молочной железы).

Показано, что этот препарат эффективен при лечении амебиаза морских свинок.

Работниками исследовательской лаборатории фирмы «Рон-Пуленг» (Париж) описан новый антибиотик спиROMицин, принадлежащий к той же самой группе, что и эритромицин, и карбомицин. Опытом установлено, что этот антибиотик по силе своего действия значительно превышает карбомицин и эритромицин. СпиROMицин имеет определенную ценность, особенно при лечении заболеваний, вызванных грамположительными бактериями, резистентными к другим антибиотикам.

Было сделано сообщение о новом кристаллизующемся антибиотике плеомицине, обладающем активностью как по отношению к грамположительным, так и грамотрицательным бактериям. Однако этот антибиотик очень токсичен и поэтому, повидимому, без соответствующей очистки не будет иметь перспектив для широкого применения. Хорошие терапевтические результаты показал новый антибиотик РА-105, особенно против грамположительных бактерий.

На конференции было сделано несколько сообщений об антибиотиках, задерживающих рост опухолей и воздействующих на грибы. Исследователи лаборатории компании «Шенли» сообщили об антибиотике актиномицине С, который вызывает длительную задержку роста злокачественных новообразований.

Были подчеркнуты ценные свойства антибиотиков в области животноводства и растениеводства. Добавление в пищу свиней некоторых антибиотиков способствует, например, дополнительному увеличению их веса на 12—22%.

Как известно, в настоящее время насчитывается уже более 12 антибиотиков, получивших широкое распространение в зарубежных странах. К ним относятся пенициллин, стрептомицин, ауреомицин, тетрацилин, хлоромидетин, ахромицин, эритромицин и др. В Японии выделены специфически действующие антибиотики: саркомицин, задерживающий рост саркомы в опытах на животных, и трихомицин, обладающий противогрибковым действием.

По литературным данным, в настоящее время выпускается около 160 основных лекарственных форм и несколько сот комбинаций антибиотиков. Таким образом, антибиотики стали необходимым средством лечебного воздействия. Они с большим успехом используются для профилактики инфекционных осложнений в хирургии — рациональное применение их обеспечивает благоприятное течение и удачный исход оперативного вмешательства на легких, органах брюшной полости, сердце, тканях мозга.

Антибиотики в комбинации со специфическими средствами играют и сыграют, несомненно, большую роль в профилактике и лечении некоторых форм анаэробной инфекции. Некоторые лекарственные формы и комбинации их займут видное место при лечении раневой инфекции и аутоинфекции при лучевых заболеваниях.

Богатый опыт широкого применения антибиотиков свидетельствует о благотворном влиянии их на течение и исход острых инфекционных заболеваний. Они снижают летальность, смягчают тяжесть болезни, укорачивают сроки ее лечения и предупреждают некоторые симптомы острых и хронических инфекций у человека. Смертоопасные до применения антибиотиков инфекции, опасные для жизни осложнения и многие формы сепсиса перестали быть угрожающими, причем в связи не только с лечебным, но и с профилактическим применением антибиотических препаратов. Имеются большие перспективы для широкого их использования в практике животноводства и сельского хозяйства.

Наряду с весьма высокой лечебной эффективностью этих веществ, приходится признать и ряд отрицательных их свойств, побочное токсическое или аллергическое действие на организм человека.

К сожалению, в период широкого использования антибиотиков не обошлось без увлечений, не всегда их применяли рационально и продуманно. Иногда врач, назначая антибиотики, забывает о необходимости глубокого, всестороннего клинического и лабораторного исследования больного, не всегда учитывает характер заболевания, стадию и особенности течения того или иного патологического процесса, индивидуальную чувствительность к антибиотикам. В то же время не используются и другие методы патогенетической терапии или продуманного комплексного лечения.

В результате такого бесконтрольного применения антибиотиков и того, что некоторые препараты, действительно, обладают токсическими свойствами, в практике лечения наблюдаются иногда осложнения легкой и тяжелой степени.

Х. Х. Планельес до известной степени прав, подчеркивая, что при внедрении в клинику все новых и новых эффективных химиотерапевтических препаратов, особенно антибиотиков, с широким диапазоном действия у многих врачей создалось представление, что без предварительного точного клинического диагноза, установления характера этиологического агента заболевания, т. е. при всяком лихорадочном состоянии, можно сразу же прописать больному какой-либо антибиотик в зависимости от вкуса врача или возможности данного лечебного учреждения. При неудачах применения одного антибиотика врач иногда переходит к другому, например, от пенициллина к стрептомицину или к более «модному» биомицину.

Конечно, куда проще, без лишних хлопот воспользоваться высокой лечебной эффективностью какого-либо антибиотика, чем потратить труд и время на тщательное изучение и исследование больного с целью установить точный диагноз инфекционного заболевания и использовать богатый арсенал различных методов патогенетической терапии. Иногда все надежды при

лечении возлагают на случайную чувствительность неустановленного возбудителя инфекции к применяемому препарату. Такой подход опирается главным образом на неправильное представление о безвредности подобного лечения и рассчитан на то, чтобы упростить уход за больными.

В основе побочного действия антибиотиков и различных осложнений, как справедливо подчеркивает И. А. Кассирский, лежат аллергические и токсические реакции. Антибиотики могут вызывать как специфические, так и параспецифические реакции.

В зарубежной и отечественной литературе за последнее время появилось много работ о побочном действии антибиотиков. Описаны реакции на пенициллинотерапию в виде ангионевротического отека, синдрома, напоминающего сывороточную болезнь, дерматитов с зудом, отеков лица и суставов, миалгии и т. д. Известны интоксикации пенициллином, к которым относятся общий судорожный синдром, острый диффузный отек легких, кровоизлияние в легкие, энтерит.

Токсическое действие пенициллина на центральную нервную систему доказывается тем, что в эксперименте побочные явления наблюдаются в тех случаях, когда пенициллин обнаруживается в мозгу животных. По данным Коха, Бона, Хейса, Шнейдера и других, установлена зависимость ожидаемого токсического действия от метода введения пенициллина. Так, при введении даже малых доз препарата в сонную артерию обнаруживались симптомы поражения центральной нервной системы. В эксперименте получены точные указания, согласно которым мозг животных и человека обладает высокой чувствительностью к токсическому действию пенициллина. При других методах введения пенициллина, повидимому, проникновению этого препарата в спинномозговую жидкость мешают соответствующие физиологические барьеры. При внутримышечном введении людям очень высоких доз (до 20 млн. ед) была установлена соответственно высокая концентрация пенициллина в крови при низком уровне его в спинномозговой жидкости.

В литературе имеются также указания на то, что при определенных заболеваниях эффективность физиологических барьеров, или, правильнее сказать, защитных механизмов, может снижаться. В работах Коха, Бона и других описаны случаи смерти больных от токсического действия пенициллина, примененного для лечения острого сепсиса, тяжелой пневмонии и агранулоцитоза. У всех троих больных перед смертью наблюдался тяжелый генерализованный судорожный синдром. На вскрытии обнаружен отек мозга. Бейтман с сотрудниками наблюдал больных, которым вводили большие дозы пенициллина внутривенно с целью задержать развитие опухоли: они получали каждые четыре часа по 12 млн. ед пенициллина. У этих больных появились тяжелые судороги, и двое из них умерли.

С совершенствованием очистки пенициллина частота аллергических и токсических реакций резко снижается, но вместе с тем нельзя все реакции отнести целиком за счет примесей пенициллина. Известны случаи возникновения аллергических реакций после введения больным водных растворов кристаллического пенициллина (И. А. Кассирский). Одним из сравнительно частых проявлений побочного действия пенициллина и стрептомицина является эозинофилия. — по данным некоторых авторов, у 30—63% больных.

Известно, что стрептомицин, применяемый в терапевтических дозах, оказывает влияние на центральную нервную систему (VIII пара черепномозговых нервов и лабиринт). Описаны случаи глухоты и расстройства вестибулярного аппарата, дерматиты, которые, по данным А. Е. Рабухина, возникают у 1% больных. У медицинского персонала, соприкасающегося со стрептомицином, могут возникать контактные дерматиты, которым также приписывается аллергический генез. Осложнения могут возникать через большие промежутки времени после лечения пенициллином и стрептомицином.

Антибиотики широкого спектра действия (снитомин, левомицетин, биоминин) оказывают преимущественно токсическое действие на пищеварительную систему. Длительное применение больших доз указанных антибиотиков может вызвать стоматит, тошноту, рвоту, изжогу, повышенное газообразование в кишечнике, раздражение мошонки и промежности, высыпания на коже, понос, головную боль. Значительное число осложнений со стороны пищеварительного тракта наступает при применении биоминина. Правда, совершенная очистка этого препарата и создание лекарственных форм резко снижают их число.

Нейротоксическое действие некоторых антибиотиков вызывает менингеальные реакции, конвульсии, потерю слуха. Подобного рода осложнения чаще наблюдаются при энергичном лечении большими, «ударными», дозами стрептомицина.

П. Н. Кашкин и другие авторы, изучая опыт клинического применения различных антибиотиков, установили, что при длительном применении антибиотиков побеждаются антагонисты дрожжеподобных грибов *Candida*. С устранением антагонистов количество дрожжеподобных грибов нарастает, они изменяются качественно и становятся активными участниками патологических процессов различной глубины и тяжести, проникновения и распространения.

Кандидомикозы встречаются в виде изъязвлений типа молочницы на слизистой зева, языка, иногда пищевода, на щеках. Описаны случаи дрожжевого сепсиса.

Неудачи антибиотической терапии и осложнения, связанные с нерациональным применением антибиотиков, немногочисленны. Они возникают на фоне общего ослабления организма, истощенного болезнями, у людей с нарушенным обменом веществ

или страдающих хроническими инфекциями, а также у лиц с индивидуальной непереносимостью антибиотиков. Тем не менее эти осложнения должны быть предметом постоянного внимания клиницистов и экспериментаторов с тем, чтобы всеми доступными медицинскими мерами предупреждать их.

Многие авторы объясняют некоторые формы побочных явлений нарушениями биоэкологических условий в слизистых оболочках животных и человека, где живут различные микроорганизмы, сапрофитирующие или симбиотизирующие с макроорганизмами, не оказывая в нормальных условиях неблагоприятных воздействий. Чувствительные к антибиотикам микроорганизмы кишечника, например, кишечная палочка, лактобациллы и другие, при энергичном лечении антибиотиками погибают. Другие же микроорганизмы, мало или совершенно не чувствительные к этим препаратам, например, *Proteus vulgaris* и различные дрожжи, могут вызывать иногда тяжелые заболевания вплоть до генерализованной инфекции, приводящей к смерти.

Х. Х. Планельес установил, что генерализованную инфекцию, приводившую к гибели животных, вызывали те самые микроорганизмы, которые стали преобладающими в содержимом кишечника при действии антибиотиков. У этих животных вся чувствительная к данному препарату флора кишечника исчезала, в то время как количество живых микробных тел существенно не изменялось. Разница была лишь в том, что при исчезновении такой флоры ее место как бы занимали другие микробы, не чувствительные к антибиотикам. Нарушение соотношения между различными видами микроорганизмов в кишечнике создает возможность непрерывного роста некоторых видов бактерий. В этом аспекте следует рассматривать и проблему появления в организме лекарственноустойчивых форм микробов.

За последнее время большое значение придается отрицательному влиянию так называемых «ударных» доз при начале лечения соответствующих инфекций. Осложнения, которые при этом возникают, зависят, по данным многих ученых, от внезапного освобождения большого количества эндотоксинов при лизисе огромной массы бактерий. Так, наблюдались случаи тяжелого обострения клинической картины у больных брюшным тифом, леченных хлоромидетином.

Изучение механизма действия антибиотиков на организм человека позволяет предположить следующие причины их побочного действия: аллергическую реакцию, т. е. индивидуальную невосприимчивость к антибиотикам; быстрое разрушение бактерий в результате применения антибиотиков, которое может вызвать в организме хозяина токсические изменения различной тяжести; появление резистентных к антибиотикам микробов, что вызывает преобладание того или иного инфекционного агента или усиление развития бактериальной флоры.

обычно существующей в организме: подавление иммунологической активности организма вследствие применения антибиотиков; токсические свойства антибиотиков, проявляющиеся в зависимости от способа и места введения лекарственных форм антибиотиков.

В свете всего сказанного перед исследователями и перед практическими работниками возникают следующие, с нашей точки зрения, основные задачи.

1. Значительно расширять и углублять поиски новых антибиотиков и новых безвредных и эффективных лекарственных форм уже известных антибиотиков; особое значение приобретает создание препаратов с длительным сроком действия. Опыт отечественных и зарубежных авторов свидетельствует о том, что уже теперь можно широко использовать некоторые антибиотики в чистом виде или в сочетании с другими веществами, которые могут сохраняться в организме человека в терапевтической концентрации до двух недель. Таким образом, создается возможность вводить антибиотики не чаще, чем один раз в неделю или даже в две недели (например, бициллин). С этой точки зрения заслуживают большого внимания антибиотики животного происхождения, такие, как экмоллин, длительное действие которых в условиях эксперимента и клиники доказано.

2. Продолжать настойчивые поиски антибиотиков, эффективных против вирусных инфекций — полиомиелита, кори, бешенства, а также против злокачественных новообразований.

3. Углубленное и всестороннее изучение механизма действия антибиотиков в организме человека и в эксперименте с использованием, в частности, физиологических методик, что позволит глубже проникнуть в механизм действия антибиотиков на различные системы организма, в том числе и на центральную нервную систему.

4. Дальнейшее изучение влияния антибиотиков на изменчивость микроорганизмов и использование данных этих исследований для практического здравоохранения.

5. Настойчивые исследования в области создания новых лекарственных форм антибиотиков, их комбинаций, рациональных для лечения и профилактики инфекционных заболеваний, особенно осложнений при лучевой болезни. Надо признать, что эти работы ведутся еще в ограниченных масштабах. Между тем известно, что эффективность многих антибиотиков, сроки их пребывания и действия в организме, смягчение их побочных токсических и аллергических свойств в значительной степени зависят от рациональных лекарственных форм.

6. Особое внимание должно быть обращено на изучение в клинике и эксперименте побочного действия антибиотиков и на разработку эффективных методов борьбы с ним. Заслуживает внимания изучение чувствительности больного к антибиотикам

до начала лечения (внутрикожное, накожное и конъюнктивальное введение препарата).

По данным некоторых авторов, предотвращение аллергических реакций возможно при проведении специфической десенсибилизации больного введением постепенно возрастающих доз антибиотиков (по 400—1000 ед). Заслуживает также внимания использование различных антигистаминных средств, как, например, бенадрила (димедрола), эпинефрина, эуфилина, хлористого кальция и др.

Успешное выполнение перечисленных задач возможно, конечно, при условии, если каждый врач будет применять антибиотики со строгим учетом индивидуальных особенностей организма в стадии патологического процесса и при постоянном контроле за действием антибиотиков в процессе лечения больного.

Нужно решительно покончить с малообоснованным, не всегда достаточно продуманным назначением антибиотиков при всех заболеваниях да еще в больших, «ударных» дозах. Чаще следует прибегать к так называемой комбинированной терапии как к методу, в известной мере предупреждающему образование устойчивых форм микробов и снижающему реактивность организма по отношению к этим антибиотикам. Следует строго дифференцировать дозы назначаемых антибиотиков и отказаться от назначения «ударных» доз препаратов.

Очень большое значение для развития проблемы имеет широкая публикация итогов научных исследований и опыта применения антибиотиков в лечебной практике.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ НАУКИ ОБ АНТИБИОТИКАХ

Член-корреспондент АМН СССР
проф. *З. В. Ермольева*

Несколько лет назад применение антибиотиков ознаменовало начало новой эры в медицине. В настоящее время учение об антибиотиках выделилось в самостоятельную отрасль науки.

Многие антибиотики у нас в стране уже получили признание лечащего врача и широко внедрены в медицинскую практику.

Пенициллин производится в виде калиевой, натриевой, кальциевой, новокаиновой солей и должен выпускаться только в кристаллическом виде. Лекарственные формы пенициллина — экмоновоциллин, новоциллин, экмолин-пенициллиновые таблетки — нашли широкое применение. Стрептомицин выпускается в виде сернокислого или солянокислого аморфного препарата и кристаллического хлоркальциевого комплекса. Солянокислая соль биомицина (ауреомицина) производится в таблетках и капсулах. Получен препарат натриевой соли биомицина для внутривенного введения и основания биомицина — для приема внутрь. Новые антибиотики тетраамицин и тетрациклин подвергаются клиническим испытаниям. В лечебной практике широко используются синтетические антибиотики — левомицетин и синтомицин (табл. I).

Т а б л и ц а I

Антибиотики и их лекарственные формы

Препараты, выпускаемые медицинской промышленностью	Препараты, подлежащие внедрению	Новые лекарственные формы и комбинированные антибиотики, требующие дальнейшего изучения и разработки
--	---------------------------------	--

П е н и ц и л л и н

Калиевая соль Натриевая соль Кальциевая соль	Экмоновоциллин-II Бициллин	Антигистаминовые соли пенициллина Комбинированные
--	-------------------------------	--

Препараты, выпускаемые медицинской промышленностью	Препараты, подлежащие внедрению	Новые лекарственные формы и комбинированные антибиотики, требующие дальнейшего изучения и разработки
<p>Новокаиновая соль Экмоновоциллин-1 Новоциллин Таблетки: пенициллиновые, пенициллин с экмо- лином (внутри), пенициллин с экмо- лином (для соса- ния) Мази пенициллино- вые</p>	<p>Таблетки: экмолин-пе- нициллиновая соль гистидин-пеницил- линовая соль Драже пенициллиновое Конфеты: пенициллин с экмолином («лечеб- ный барбарис») Сухой порошок для аэрозолей</p>	<p>Антибиотики: пенициллин + витами- ны пенициллин + корти- зон пенициллин + стреп- токиназа + стрепто- дорназа Пенициллин О, пени- циллин V, эстопен, комбиотик ПС, пан- пенициллин</p>
Стрептомицин		
<p>Солянокислый Серпнокислый Хлоркальциевый комплекс</p>	<p>Стрептомицин-паста Таблетки: стрептоми- цин-экмолиновые</p>	<p>СДС (стрепто- мицин + дигид- ростреп- томицин) ПС (пеницил- лин + стреп- томицин)</p> <p>Комби- отки</p>
Биомицин (ауреомицин)		
<p>Солянокислый Таблетки: с фосфорнокислым кальцием; с лактатом; с экмолином Капсулы</p>	<p>Биомицин (натриевая соль) Основание биомицина Микстура для детей и взрослых Порошок Мази</p>	<p>Препараты для внутри- венного и внутримы- шечного применения</p>
Тетрациклин		
<p>Солянокислый Таблетки</p>	<p>Основание тетрацицина Микстура (для детей и взрослых) Мази для глазной прак- тики Мази для местного при- менения Порошок</p>	<p>Препараты для внутри- венного и внутримы- шечного применения</p>
Тетрациклин		
	<p>Основание Солянокислый тетра- циклин</p>	<p>Лекарственные формы</p>
Левометицин		
<p>Синтомицин 2 Антибиотики</p>	<p>Левометицин</p>	<p>Лекарственные формы</p>



За последнее время, кроме уже известных препаратов грамицидина С и альбомидина (Г. Ф. Гаузе), ливоцима и экмолина (З. В. Ермольева), эритрина (Л. А. Зильбер и Л. М. Якобсон), получены новые отечественные антибиотики: мицетин (Н. А. Красильников), гриземин (Н. А. Красильников, Х. Х. Плательес), аспергин (П. Н. Кашкин), мицерин и колицидин (Х. Х. Плательес, Г. Ф. Гаузе), саназин (В. С. Деркач), глобиспорин (Н. А. Красильников), микроцид (Н. М. Пидопличко, М. Ф. Билай), имманин (В. Г. Дроботько). Показана также возможность образования антибиотических свойств у фага (З. В. Ермольева). Представляют интерес полученные Б. П. Токиным антимикробные вещества из растений — фитонциды (экстракты из эвкалипта, чеснока и др.).

В последнее время широко ведутся поиски антибиотиков с противовирусным и противоопухолевым действием.

За рубежом нашли применение новые препараты из актиномицетов: эритромицин (элютицин), карбомицин (магнамидин); в небольших количествах выпускается также бацитрацин, полимиксин, тиротрицин, неомидин, фунигалин, пропердин (сывороточный протеин).

Выпускается также более 150 основных лекарственных форм антибиотиков. Из них особого внимания заслуживает бициллин, леоциллин (эстопен), пенициллиновые эфиры, дающие в легких в пять раз большую концентрацию. Пенициллин О с 1,2 дифенил-3-метилаламиноэтанолом или компеномен (1,2 дифенил-2-оксиэтиламин) представляют особый интерес, так как не вызывают реакции у больных, чувствительных к обычному пенициллину. Кислотоустойчивый препарат пенициллин V имеет особое значение для приема внутрь.

Специфическое воздействие антибиотика на возбудителя заболевания является важным этапом антибиотической терапии, поэтому следует создать наилучшие условия для такого воздействия. Под влиянием антибиотических веществ патогенные микроорганизмы лучше поддаются действию защитных сил макроорганизма, которые и обеспечивают лечебный эффект.

Помимо огромного значения состояния самого макроорганизма, формы болезни, чувствительности микроба, успех терапии зависит также от достаточной концентрации препарата в крови и органах, особенно в очаге инфекции. Имеет также значение способность препаратов проникать из крови вглубь пораженной ткани и т. д.

Для рационального выбора антибиотиков следует до лечения и во время него определять чувствительность микробов-возбудителей к различным антибиотикам. В связи с этим заслуживает внимания метод так называемых бумажных дисков. Наша медицинская промышленность приступила к выпуску стандартных наборов таких дисков, пропитанных пенициллином, стрептомицином, биомицином и левомицетином.

В прошлые годы изучение механизма действия антибиотиков ограничивалось микроскопией, микрофотографией, киносъемками. Было установлено, что под влиянием антибиотиков появляются гигантские формы микробов, клетки набухают, образуются веретенообразные и нитеобразные формы, замедляется деление протоплазмы, появляются так называемые L-формы. С помощью электронного микроскопа были дополнены первые исследования об изменчивости микроорганизмов, вызванной различными антибиотиками.

Все антибиотики специфичны, т. е. обладают активностью по отношению к определенным микробам, не оказывая влияния на другие, и действуют на какую-либо сторону обменного процесса микроба. Наиболее последовательно изучал изменения обмена веществ микробов под влиянием пенициллина Гейл, под влиянием стрептомицина — Умбрайт. Эти авторы объясняют антибактериальный эффект задержкой определенного процесса обмена: пенициллин задерживает всасывание и усвоение глютаминовой кислоты, стрептомицин подавляет образование конденсата виноградной и щавелевоуксусной кислот — продуктов межклеточного обмена. Ауреомицин значительно подавляет способность *Cl. Welchii* расщеплять виноградную кислоту (Остен).

Многие авторы отмечают подавление синтеза адаптивными ферментами. Различие механизма действия выявляется в перекрестной устойчивости антибиотиков. Большое внимание уделяется сравнению обмена веществ чувствительных микробов и устойчивых штаммов. Обнаружено различие аминокислотного состава чувствительных и устойчивых к пенициллину стафилококков: например, у чувствительных отсутствует лизин, а у устойчивых — глютаминовая кислота и орнитин. С помощью радиоактивных изотопов неоднократно было показано, что пенициллин необратимо связывается чувствительными к нему микробами.

Выявленные закономерности действия различных антибиотиков относятся только к определенным микробам. Так, например, действие пенициллина изучалось в основном на стафилококках и стрептококках; действие стрептомицина — на кишечной и туберкулезной палочках и т. д. Полученные данные не всегда могут быть распространены на остальные микробы. Однако можно считать достоверным, что пенициллин вмешивается в аминокислотный обмен, стрептомицин — в окисление углеводов, левомецетин подавляет гидролиз жиров (эстеразы патогенных микробов), а бномицин подавляет синтез белков и аминокислот.

В наших прежних работах (З. В. Ермольева, Б. В. Равич, Ю. М. Лазовский, 1944) показано, что пенициллин стимулирует защитные силы макроорганизма (А. П. Авцын, А. М. Чернух). Доказано, что этот антибиотик стимулирует пролиферацию

соединительной ткани. По данным ряда авторов, пенициллин усиливает чувствительность возбудимых рецепторов. Как показали опыты Г. С. Кана (лаборатория В. П. Черниговского), стрептомицин, наряду с антимикробным действием, выключает рефлекторные механизмы, поддерживающие патологический процесс. Экспериментальные данные свидетельствуют о влиянии пенициллина на функции секреторных органов.

Спорным является способность пенициллина нейтрализовать токсины. Экспериментальные данные К. И. Германовой говорили о возможности действия пенициллина на токсины культуры *V. parfringens*, И. Г. Руфанов и др. показали дезинтоксигирующее действие пенициллина методом стрижки по Тарусову.

В настоящее время механизм действия пенициллина в организме детально изучается во многих клиниках. По данным Т. И. Балевиной и Г. Е. Вайсберг в клинике, руководимой И. А. Кассирским, после обычного курса пенициллинотерапии у больных пневмонией в большинстве случаев наблюдалось повышение фагоцитоза, фагоцитабельности и титра комплемента. Исследования Н. В. Кавервиной показали, что новокаиновая соль пенициллина при внутримышечном и внутривенном введении кошкам действует на рефлексы с интерорецепторов аналогично новокаину: она угнетает рефлексы с органов брюшной полости и рефлексы с интерорецепторов легких, но не изменяет рефлексы с каротидного синуса. Однако чтобы вызвать ту же степень угнетения рефлексов одним новокаином, последнего требуется несколько меньшая доза.

Актуальным является вопрос о новых лекарственных формах пенициллина, широко вошедших в медицинскую и ветеринарную практику. Здесь в первую очередь следует назвать препараты новокаиновой соли, полученные нами совместно с Е. Н. Лазаревой и Е. А. Ведьминой (новоциллин, экмоновоциллин-I и экмоновоциллин-II).

Применение новокаиновой соли пенициллина — новоциллина и экмоновоциллина — позволило обеспечить терапевтическую концентрацию антибиотиков в крови до 48 часов, т. е. вводить препарат один раз в сутки или даже один раз в двое суток (рис. 1 и 2). Действие новоциллина и экмоновоциллина на *Tetropeta pallida* детально изучено З. М. Вяселевой. Она установила, что спирохетостатическое действие экмоновоциллина проявляется при концентрации 0,005 ед/мл, тогда как для аморфного пенициллина она равняется 0,01 ед/мл. Усиление действия препарата зависит, очевидно, от присутствия экмолина. Данные, полученные в эксперименте, нашли подтверждение и в клинике при лечении сифилиса. Новоциллин и экмоновоциллин считаются в настоящее время лучшими противосифилитическими препаратами. Безусловный интерес применение экмоновоциллина вызывает у невропатологов и терапевтов, так как этот препарат обладает более широким

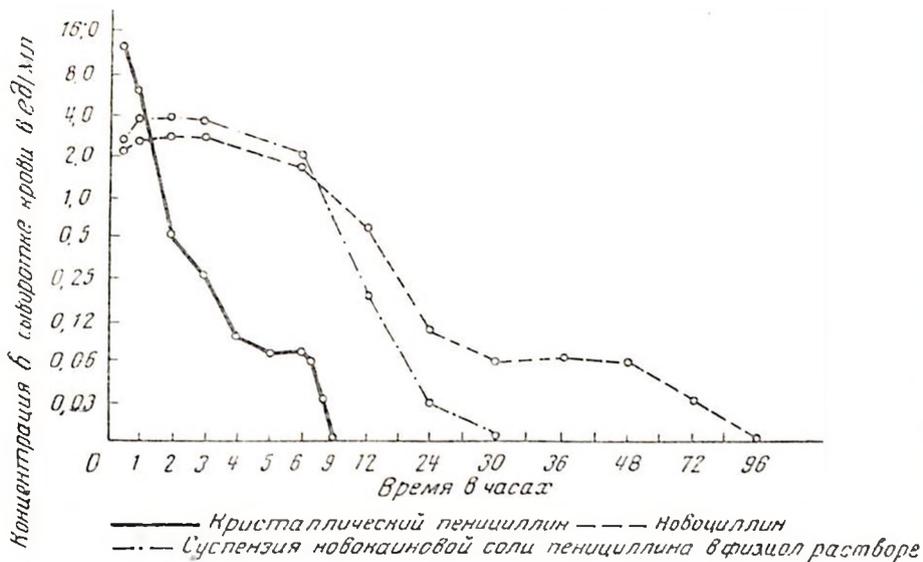


Рис. 1. Концентрация пенициллина в сыворотке крови собак при внутримышечном введении новоциллина, кристаллического пенициллина и новокаиновой соли пенициллина (10 000 ед./кг).

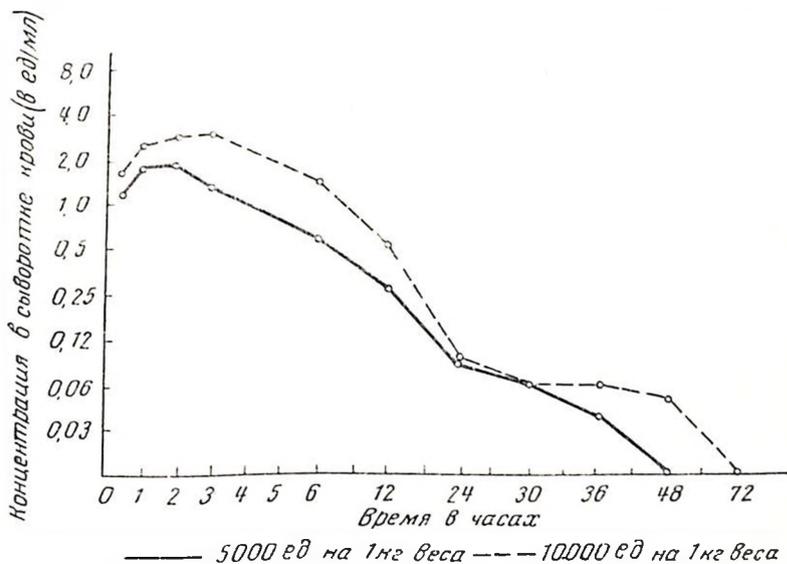


Рис. 2. Концентрация пенициллина в сыворотке крови собак при внутримышечном введении экмоновоциллина-1.

действием, чем обычный пенициллин. Введение эсмоновоциллина один раз в сутки дает хороший результат при лечении пневмоний у взрослых и детей, приводит к быстрому исчезновению токсикоза и к снижению температуры. Существенный интерес представляет применение эсмоновоциллина при послегриппозном энцефалите в клинике, руководимой Н. И. Гращенковым. В последнее время Я. Ю. Шпирт с успехом применяет эсмоновоциллин для профилактики пневмоний при гриппозных инфекциях. Должен быть внедрен в практику полученный нами эсмоновоциллин-II (новокаиновая соль пенициллина и кристаллическая натриевая соль пенициллина с эсмолином), дающий большую концентрацию пенициллина в крови в течение 2 суток при однократном введении 300 000 ед.

Из других лекарственных форм пенициллина заслуживают внимания пенициллин-эсмолиновые таблетки для сосания. В последнее время Всесоюзным институтом антибиотиков Министрства здравоохранения СССР и Рижским заводом медицинских препаратов предложено для детей драже «лечебный барбарис», содержащее кристаллический пенициллин с эсмолином. Внутрь принимают пенициллин-эсмолиновые таблетки, которые в настоящее время готовят также из кристаллической калиевой соли пенициллина. Эти препараты находят применение при лечении хирургических заболеваний и особенно в детской практике (острые катарры верхних дыхательных путей и скарлатина).

Интересные препараты получены Е. Н. Лазаревой в нашей лаборатории — пенициллин-эсмолиновая соль и пенициллин-гистидиновая соль, которые при приеме внутрь обеспечивают терапевтическую концентрацию антибиотиков до суток.

Нами предложена микстура эсмолина с кристаллическим пенициллином на сахарном сиропе для детей. Эту лекарственную форму применяли Д. Д. Лебедев, Е. Х. Ганюшина, Ю. Ф. Домбровская, А. И. Доброхотова и др. при раннем лечении скарлатины с незначительным количеством осложнений.

Недавно полученный в нашей лаборатории Е. Н. Лазаревой препарат типа бициллина (пенициллин с дибензилэтилендиаминном) в дозе 5000 ед/кг при внутримышечном введении задерживается в организме до 7 суток, в дозе 10 000 ед/кг — до 10 суток (рис. 3). Как показали данные А. И. Семич и А. И. Искрижской, бициллин является, несомненно, перспективным и для профилактики инфекций. В опытах на животных показано, что после однократного введения 4000—6000 ед бициллина мыши остаются живы через 4 дня после заражения пневмококком, через 3 дня — после заражения стрептококком и через 2 дня — после заражения стафилококком (табл. 2). Бициллин эффективен при лечении и профилактике ревматизма, при лечении гонорреи и инфекций, вызванных гемолитическим стрептококком.

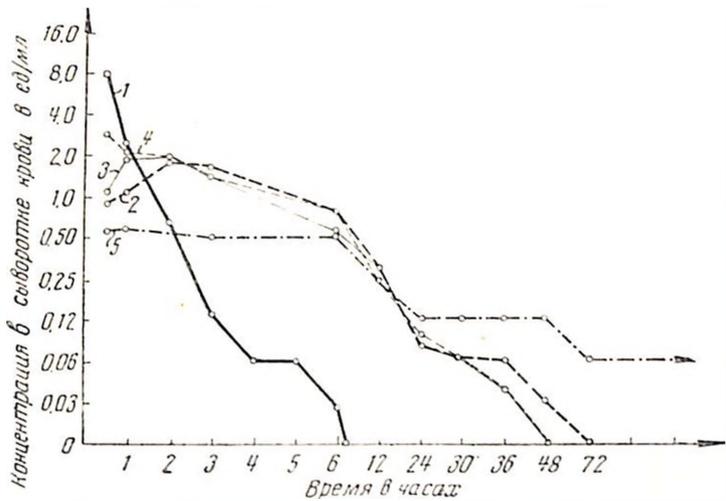


Рис. 3. Концентрация пенициллина в сыворотке крови собак при внутримышечном введении различных лекарственных форм в дозе 5000 ед/кг.

1 — кристаллический пенициллин; 2 — новоциллин; 3 — экмоновоциллин-I; 4 — экмоновоциллин-II; 5 — бициллин (обнаруживается в течение 7 суток).

Таблица 2

Профилактическое применение бициллина

Антибиотик	Доза (в ед)	Возбудитель инфекции	Выживаемость мышей (в %) через				
			1 сутки	2 суток	3 суток	4 суток	5 суток
Бициллин	4 000	Пневмококк	100	100	90	80	50
	4 000	Стрептококк	100	100	80		
	4 000	Стафилококк	100	80			
	6 000	То же	100	100			
Пенициллин	4 000	Стрептококк	Все мыши пали в течение 2—3 суток				
		Пневмококк	Все мыши пали в течение 2—3 суток				
Контроль		Стафилококк	Все мыши пали в течение 1—2 суток				

Существенный интерес представляют данные о применении пенициллина, состоящего из бициллина и экмоновоциллина-II. Установлено, что этот препарат оказался эффективным при лечении фарингитов, ангины и осложненного ревматизма. Он также должен быть внедрен в практику.

Нельзя не упомянуть о широко применяемых жидких аэрозолях пенициллина и пенициллина с экмолином. По данным С. Г. Дзагурова, они хорошо действуют при острых катаррах верхних дыхательных путей. Б. Е. Вотчал и З. И. Модестова предложили аэрозоли сухого пенициллина, дающие хороший эффект при заболеваниях органов дыхания (бронхоэктазии и др.).

Безусловный интерес представляет дальнейшее изучение солей пенициллина, обладающих антигистаминным действием, которые могут быть использованы для предупреждения аллергических реакций. С этой точки зрения целесообразно изучение пенициллина с кортизоном, витаминами, а также и нового типа пенициллина О.

Представляется перспективным также сочетание пенициллина с некоторыми ферментами. Полученные из стрептококков ферменты — стрептокиназа и стрептодорназа, расплавляющие фибриновые экссудаты, сгустки крови, некрозы, в сочетании с пенициллином находят применение в хирургической практике и при лечении дифтерии.

Применение стрептомицина значительно расширило возможности антибактериальной терапии, так как он активен по отношению к ряду таких микробов, на которые пенициллин не действует. Стрептомицин задерживает рост бактерий кишечной группы — кишечной палочки, дизентерийных микробов, тифозных, холерного вибриона. Он подавляет рост возбудителей чумы, туляремии, бруцеллеза, туберкулеза и дифтерии, задерживает также рост пневмококка, стафилококка, сенной и синегнойной палочек.

Из литературы известно, что антигистаминовые препараты предупреждают гипотензивное действие стрептомицина. Повидимому, парэнтеральное введение антибиотика ведет к высвобождению гистамина в организме и к поступлению его в кровяное русло, что уже вторично снижает уровень артериального давления. Г. С. Кан после внутривенного введения 50 000 ед стрептомицина животным в половине случаев нашел гистамин, который до этого не обнаруживался ни в крови, ни в препаратах.

При применении стрептомицина наблюдается чрезвычайно быстрое привыкание к нему бактерий. Появляются стрептомициноустойчивые формы микробов (в хирургической практике — до 32%). При комбинированном применении стрептомицина с пенициллином и стрептомицина с экмолином образование устойчивых форм замедляется.

Интересные данные получены при экспериментальной чуме Л. П. Макаровской и при туляремии Н. Г. Олсуфьевым: наиболее эффективным препаратом при чуме оказался стрептомицин с экмолином, при туляремии — стрептомицин.

Разительные успехи получены при лечении стрептомицином туберкулезного менингита. Этот антибиотик успешно применяется и при туберкулезе гортани, милиарном туберкулезе, туберкулезе кишечника, костном туберкулезе. Стрептомицин с экмолином и пенициллином были применены, по нашему предложению, В. П. Акиновым и Г. Е. Вайсберг при костном туберкулезе. У детей эффект был получен при меньших дозах стрептомицина. Стрептомицин чрезвычайно расширил возможность хирургического вмешательства при самых тяжелых формах туберкулеза почек, легких и др.

В настоящее время употребляются гораздо меньшие дозировки стрептомицина (0,5—1 г в сутки). Из комбинированных препаратов и новых солей стрептомицина заслуживает внимание стрептомицин пектат, комбинация стрептомицина и парааминосалициловой кислоты (ПАСК), стрептомицина и подстиго калия. По данным Бодунгена, хороший эффект получен при применении стрептомицина с экмолином. Заслуживает внимания комбинация стрептомицина с фтивазидом, тибоном. Целесообразно комбинировать стрептомицин с новоккаином, который, по данным А. М. Чернух, уменьшает токсичность антибиотиков.

Комбинация стрептомицина и пенициллина целесообразно применять при лечении не только туберкулеза, но и некоторых форм сепсиса, инфекций мочеполовых путей, глаза, уха. Пенициллин следует растворять в новоккаине, стрептомицин — в экмолине и одним шприцем вводить эту смесь. Целесообразно применять стрептомицин или дигидрострептомицин с экмоновоциллином (стрептомицин растворить в экмолине и влить в новоккаиновую соль пенициллина). Применение этого комбинированного препарата совершенно безболезненно и обеспечивает более длительное пребывание в крови не только пенициллина, но и стрептомицина. В эксперименте на мышах и обезьянах была показана эффективность применения стрептомицина с экмолином.

По данным зарубежных авторов, препарат стрептомицина — стрептомагму — употребляют в виде суспензии для лечения диарреи. В одном грамме препарата содержится 0,5 стрептомицина, 0,48 каолина и 0,04 пектина.

Левомицетин пока является при брюшном тифе лучшим препаратом. Однако, по литературным данным, он может вызывать явления агранулоцитоза. Описано несколько случаев смертельного исхода в результате поражения костного мозга при применении хлорамфеникола — зарубежного препарата, идентичного левомицетину (Гудман, 1953). Все больше и больше данных поступает о токсичности стрептомицина, который

следует заменить менее токсичным, но, к сожалению, тоже не безвредным левомецетином. Безусловно целесообразно создание более совершенных лекарственных форм левомецетина.

Представляют интерес новые антибиотики тетрациклиновой структуры: хлортетрациклин (ауреомицин, биомицин), окситетрациклин (террамицин) и тетрациклин. Эти препараты получены во Всесоюзном институте антибиотиков Министерства здравоохранения СССР и в Институте фармакологии и экспериментальной химиотерапии АМН СССР. Они обладают широким антибиотическим спектром, активны по отношению к грамположительным и грамотрицательным микробам, риккетсиям, спирохетам, а также по отношению к некоторым крупным вирусам. Эти три антибиотика обладают близким антимикробным спектром.

По данным Р. А. Вейс и С. И. Эйдельштейна, при введении тетрациклинов в течение месяца в дозах 1 мг/кг никаких существенных изменений в крови мышей обнаружить не удалось. М. А. Губерниев и М. А. Быкова изучали свертываемость крови, процент гемоглобина, число лейкоцитов, эритроцитов и лейкоцитарную формулу. В лечебных дозах эти антибиотики при внутривенном введении не оказывают заметного влияния на кровяное давление и дыхание, если скорость введения не превышает 10—12 мг/кг в минуту. Террамицин и биомицин в дозах 50, 100, 200 мг/кг слабо влияют на диурез и физико-химические свойства мочи.

При сравнительном изучении токсического действия солянокислого биомицина на печень в дозе 50 мг/кг в течение 24 дней установлено, что у мышей в небольшом проценте случаев имеется нерезко выраженное очаговое ожирение печеночных клеток. При введении террамицина и тетрациклина при тех же условиях изменений в печени не найдено. По другим данным, при введении мышам в течение 14 дней тетрациклиновых препаратов в дозе 14 мг/кг наблюдается примерно одинаковая картина очагового, преимущественно мелкокапельного ожирения печеночных клеток. При введении под кожу или внутримышечно (100—160 мг/кг) эти антибиотики оказывают значительное местное раздражающее действие.

Известно, что антибиотики широкого спектра действия вызывают ряд побочных явлений в виде различных нарушений функций желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, понос). Экспериментально установлено, что биомицин и террамицин усиливают кишечную перистальтику при приеме внутрь в дозах от 50 до 200 мг/кг (рис. 4), причем биомицин влияет значительно сильнее, чем террамицин. Характер побочных явлений на путях введения и выделения биомицина и близких ему антибиотиков указывает на возможный рефлекторный механизм этих реакций.

Для сравнительной оценки раздражающего действия антибиотиков в нашей лаборатории совместно с Институтом нормальной и патологической физиологии АМН СССР (Н. В. Каверина, В. М. Хаютина) был применен метод перфузии сосудов изолированного тонкого кишечника с сохраненной нервной связью (по В. Н. Черниговскому). Как показали опыты, хлоргидрат биомицина, тетрациклин и тетрациклин вызывают рефлексы с хеморецепторов тонкого кишечника. Введение всех препаратов в 1 мл раствора действует резко раздражающе



Рис. 4. Изменение перистальтики кишечника кошки после внутримышечного введения солянокислого биомицина.
Сверху вниз: перистальтика, отметки введения вещества. Отметка времени — 15 секунд.

(рис. 5). Небольшие дозы тетрациклина и тетрациклина обладают менее резким действием, чем такие же дозы биомицина. Натриевая соль биомицина почти не оказывает раздражающего действия; 1% раствор этой соли вызывает очень незначительные рефлекторные реакции.

При внутримышечном введении эти препараты оказывают местное раздражающее действие различной степени (сильнее других — биомицин). При изучении на кроликах по методу Николаева-Субботина пероральное введение биомицина вызывает значительное усиление перистальтики. По нашим данным, при одновременном введении биомицина с экмолином в дозе 5 мг на 1 кг веса усиления перистальтических движений кишечника не наблюдается. По данным Н. В. Кавериной, раздражающее действие уменьшается при нейтральной реакции препарата. Натриевая соль и основание биомицина почти не оказывают раздражающего действия (рис. 6). Установлено, что новоканн, экмолин и фосфорнокислый кальций резко уменьшают раздражающее действие биомицина и тетрациклина.

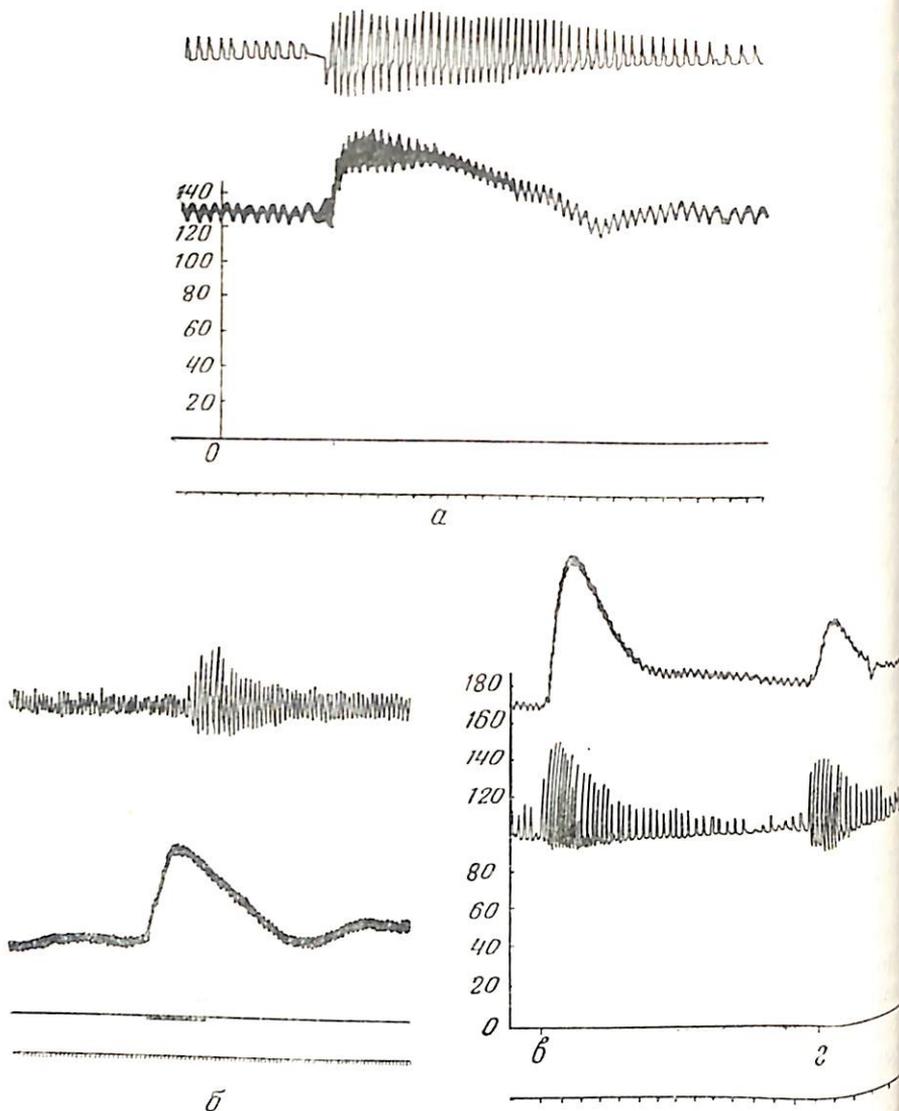


Рис. 5. Перфузия отрезка тонкого кишечника кошки.
 а — влияние тетрациклина на хеморецепторы тонкого кишечника; б — влияние тетрациклина на хеморецепторы тонкого кишечника; в — влияние солянокислого биомицина (рН-2,8) на хеморецепторы тонкого кишечника; г — влияние соляной кислоты (рН-2,8) на хеморецепторы тонкого кишечника.
 Сверху вниз: дыхание, кровяное давление, отметка введения препарата. Отметка введения — 15 секунд для а, в и г; 5 секунд — для б.

Мы совместно с клиникой медико-биологической станции АМН СССР в Сухуми (Г. О. Магакян) сделали попытку применить внутримышечный метод введения биомицина, экмолина и новокаина, а также тетрациклина и новокаина. Комбинация биомицина с экмолином и новокаином оказалась эффективной.

тивной при 0,02 г препарата, т. е. в дозе 10—15 раз меньше применяемой обычно per os.

Как в опытах на мышах, так и при лечении 151 обезьяны эта комбинация оказалась исключительно эффективной. У 51 обезьяны, больной дизентерией, внутримышечное введение 2 раза в сутки биоминина с экмолином с 2% раствором новокаина было весьма успешным: в течение четырех месяцев наблюдения эти животные были свободны от дизентерийных микробов.

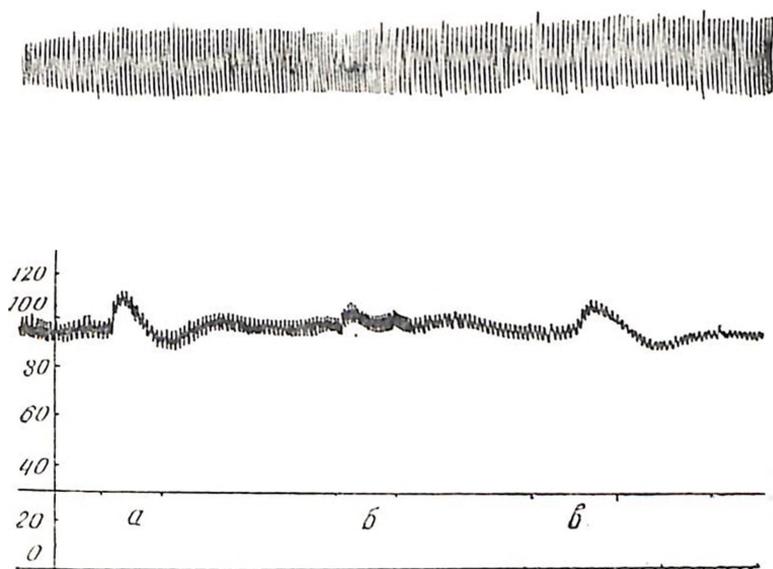


Рис. 6. Перфузия отрезка тонкого кишечника кошки.

Сверху вниз: дыхание, кровяное давление, отметка введения препарата. Отметка времени — 5 секунд. Введение в перфузат 1% раствора натриевой соли биоминина (б) оказывает меньшее раздражающее действие на хеморецепторы, чем введение 0,1% раствора солянокислого биоминина (а и в).

Обнадёживающие результаты получены при применении террамицина с новокаином в дозе, в два раза большей, чем доза биоминина, причем раздражающее действие выражено слабее, чем при введении этого препарата. Внутримышечный метод введения несколько болезнен, но побочных явлений (тошноты, рвоты, поноса) при нем не наблюдается. В клинике, руководимой Н. И. Еланским, разработан новый метод внутриполостного введения биоминина с новокаином, который оказался эффективным при перитонитах.

В этой же клинике биоминин успешно применялся местно для лечения ран.

На основании экспериментальных данных, свидетельствующих о синергизме биоминина и экмолина и уменьшении

побочных явлений, нашей лабораторией была предложена новая микстура, состоящая из этих антибиотиков.

Назначение микстуры при дифтерии приводит к быстрому прекращению выделения дифтерийных микробов (у 98% больных) в процессе лечения: уже на 2—3-й день, т. е. через 24—48 часов, у 65% больных перестали выделяться дифтерийные палочки. Курс лечения при правильном проведении должен быть не менее 7 дней, когда отмечается стойкое очищение от дифтерийных бактерий. Лечебное действие биомицина с эсмолином значительно превосходит действие всех препаратов, применявшихся до настоящего времени для борьбы с носительством дифтерийных палочек. Лечение микстурой применено у 112 человек; ее вводили внутрь и закапывали в нос (М. Е. Сухарева).

У 95% носителей при лечении их по разработанной методике отмечено стойкое освобождение от дифтерийных палочек. Микстура биомицина с эсмолином почти не вызывает побочных реакций у детей, лишь у некоторых из них наблюдалась гиперемия слизистой твердого и мягкого неба.

Считается особенно целесообразным применять эту микстуру у детей в возрасте от 3 до 10 лет (при упорном носительстве—два цикла).

Эта же микстура после экспериментального исследования В. Г. Королевой и В. В. Квирикадзе была применена при скарлатине и острых катаррах верхних дыхательных путей, отмечено быстрое исчезновение гемолитических стрептококков из зева и преципитиногена из мочи (М. Е. Сухарева и др.). Более медленное освобождение от гемолитического стрептококка и задержка выделения преципитиногена с мочой наблюдались у детей с хроническими поражениями носоглотки и при наличии сопутствующих заболеваний. Применение биомицина с эсмолином в начальном периоде скарлатины увеличивает число случаев гладкого ее течения. Возникшие осложнения протекали легко, и все дети быстро выздоравливали.

Предварительные данные о лечении этой микстурой больных острым катарром верхних дыхательных путей также говорят о хороших результатах. Следует отметить, что у детей старше 8 лет она почти не вызывает побочных реакций. У взрослых при этих заболеваниях микстура применялась 2—3 раза в сутки (0,3 г биомицина, 1 мл эсмолина и 20 мл воды), побочных явлений почти не было.

Полученные во Всесоюзном институте антибиотиков Министерства здравоохранения СССР солянокислую соль и основание тетрациклина применяют в виде таблеток и микстуры. В ВНИИФХИ и в Институте фармакологии и экспериментальной химиотерапии АМН СССР путем каталитического дегалогенирования биомицина получен тетрациклин, который применяется также в виде солянокислой соли и основания.

По литературным и нашим данным, при сравнительном изучении биомицина, тетраамицина и тетрациклина установлено, что они близки по своим свойствам. Однако многие авторы указывают на значительное различие в чувствительности даже разных штаммов одного вида микробов к антибиотикам тетрациклинового ряда. Например, Уэлс и Сэндам, изучив 838 штаммов золотистого стафилококка, нашли, что многие из них резко отличаются по степени чувствительности. Так, например, некоторые штаммы, резистентные к тетрациклину, оказались чувствительными к ауреомицину. Другие исследователи говорят о различии в чувствительности к ним отдельных штаммов стрептококков, анаэробов, бруцелл и дизентерийной палочки.

Опыты *in vitro* показали, что ауреомицин гораздо эффективнее при лечении инфекций, вызванных группой пастерелла, и не эффективен по отношению к туберкулезной палочке, тетраамицин же и тетрациклин активны по отношению к ней. Сравнительное изучение этих антибиотиков с целью выявления их действия при различных экспериментальных инфекциях позволило установить, что при экспериментальной стрептококковой инфекции для получения терапевтического действия необходимо вводить тетраамицина в 4 раза, а тетрациклина в 2 раза больше, чем биомицина. Следует отметить, что при лечении экспериментальной брюшнотифозной и дизентерийной инфекций дозировка биомицина, тетраамицина и тетрациклина приблизительно одинакова. Установлено, что лечебное действие тетраамицина при трахоме более выражено, чем действие биомицина и синтомицина (Т. И. Воинова).

Тетраамицин и тетрациклин в настоящее время проходят широкую клиническую проверку. Первые исследования говорили о полном отсутствии побочных явлений при приеме тетрациклина. Дальнейшие испытания в клинике показали, что побочные явления в виде тошноты, рвоты и поноса все же отмечаются. По данным большинства авторов, они наблюдаются реже и выражены слабее, чем при приеме ауреомицина и тетраамицина.

Клинические испытания показали, что при лечении некоторых заболеваний все три препарата тетрациклинового ряда дают одинаковые результаты. При отдельных инфекциях один из препаратов может оказать более выраженный эффект. Так, например, Чендлер считает, что ауреомицин более активен при заболеваниях, вызванных энтерококком, дифтерийной палочкой и группой пастерелла, тетрациклин — при брюшном тифе и амебиазе. Описаны случаи подострого бактериального эндокардита, вызванного зеленым стрептококком, который оказался резистентным к пенициллину и ауреомицину и чувствительным к тетраамицину. Эти явные различия в антибиотической активности тетрациклиновых аналогов говорят о том, что тетрациклин не всегда может заменить ауреомицин и тетраамицин.

ции. Поэтому необходимо выпускать все три препарата, разработав их лекарственные формы.

В Советском Союзе получен ряд оригинальных антибиотических препаратов. В настоящее время находит большое применение альбомин, выделенный Г. Ф. Гаузе с сотрудниками (о чем подробно сказано в работах В. А. Шорина и др., помещенных в настоящем сборнике). Экмолин, полученный нашей лабораторией, действует на вирус гриппа по данным А. К. Шубладзе, С. Г. Дзагурова, сотрудников И. Л. Богданова. П. Г. Ткачев из клиники, руководимой Г. П. Рудневым, установил, что этот антибиотик дает эффект при раннем лечении болезни Боткина.

Из новых антибиотиков, подлежащих внедрению в медицинскую практику, представляет интерес гриземин (Х. Х. Плагельес, Н. А. Красильников), эффективный в комбинации с другими антибиотиками при лечении дизентерии и дающий хороший эффект при лечении болезней citrusовых растений. Препарат глобиспорин типа стрептомицина (Н. А. Красильников) также должен выпускаться промышленностью. По данным А. Е. Рабухина и Н. А. Шмелева, глобиспорин в ряде случаев может заменить стрептомицин у больных, которые не переносят введения этого последнего.

Представляют интерес препараты широкого спектра — колимицин и мицерин (типа неомицина), проходящие стадию клинической апробации. В нашей лаборатории получен препарат из чайного гриба — медузомицин, задерживающий в небольших разведениях рост дизентерийной палочки и палочки синезеленого гноя и стимулирующий рост цыплят (З. В. Ермольева, Т. И. Афанасьева).

С теоретической точки зрения представляются важными для доказательства живой природы бактериофага полученные нашей лабораторией данные об антибиотических свойствах дизентерийных и стафилококковых фагов по отношению к вибриону Мечникова (Е. А. Ведьмина и Н. М. Фурер). Это обстоятельство выдвигает вопрос о попытке получить антибиотики из вирусов.

Заслуживают изучения препараты типа полимиксина, как наиболее эффективные в борьбе с синегнойной палочкой, препараты типа неомицина — для местного применения в хирургической практике и типа фунигалина — для лечения амёбиаза.

В последнее время за рубежом получили широкое применение два антибиотика — эритромицин и карбомицин, активные в основном против грамположительных микробов; их антибактериальный спектр близок к спектру пенициллина. Особенно важно то обстоятельство, что эти препараты действуют на микроорганизмы, устойчивые к пенициллину и другим антибиотикам.

Эритромицин дает хороший терапевтический эффект при лечении различных стафилококковых инфекций — от импетиго до остеомиелита, стрептококковых инфекций (ангина, сепсис), пневмонии, сифилиса, дифтерии и др.

Карбонцилин выпускают под названием магнамицина; спектр его действия близок к спектру эритромицина, он эффективен при лечении инфекций органов дыхания, мочеполовых путей и кожных покровов (вызванных стафилококком, пневмококком и стрептококком), а также при лечении амебиаза.

Громадное значение имеет исследование действия антибиотиков на вирусы и опухоли. Установлено, что на крупные вирусы действуют биомицин, тетрациклин и тетрациклин. Экмолин задерживает развитие вируса папилломы Шоупа, он способен задерживать развитие вируса гриппа в эмбрионе цыплят и на экспериментальной модели у мышей. Возможно, что действие препарата связано с наличием в нем гистидина, который, как показали исследования Н. А. Зейтленка, подавляет развитие вируса гриппа. Совсем недавно Халл показал, что антибиотик Н-8450 из плесени задерживает действие вируса полиомиелита в культуре тканей.

Изучалось противоопухолевое действие различных веществ, выделенных из стафилококков, дифтерийных палочек, простейших (трипаносома Круци), мозга, фагов, вируса желтой лихорадки, вакцины куриной чумы, фильтратов культур грибов, актиномицетов и дрожжевых клеток. Эти вещества давали, в ряде случаев, положительные результаты в опытах на животных, задерживая развитие опухоли. Подробно о действии противовирусных и противоопухолевых антибиотиков говорится в статьях Г. Ф. Гаузе и М. М. Маевского, вошедших в этот сборник. Внимание исследователей должно быть направлено на эту проблему, как на первоочередную, для ее быстрого разрешения.

Антибиотики находят применение при лечении осложнений лучевой болезни. Облучение животных вызывает резкое снижение сопротивляемости их патогенным микробам.

Большинство исследований посвящено использованию антибиотиков в профилактических и лечебных целях при облучении животных рентгеновыми лучами. Имеются данные о применении антибиотиков после введения животным радиоактивных изотопов. Проверялись почти все основные препараты (пенициллин, стрептомицин, ауреомицин, тетрациклин, хлорамфеникол и др.). Антибиотики вводили парэнтерально (подкожно и внутримышечно) и per os (в корме и через трубку). Определялось влияние их на выживаемость животных, бактериемию, общее состояние и пр. По всем этим показателям антибиотики, как правило, были эффективны. Лучшие результаты дали стрептомицин, стрептомицин с пенициллином и ауреомицин (табл. 3).

Результаты применения антибиотиков при лучевой болезни
(по литературным данным)

Модель	Облучение	Количество животных	Время введения препарата	Антибиотик	Доза	Поголо животных (ш)
Крысы	500—600 г	288	21-й день с момента облучения	Дигидрострептомицин (подкожно)	6 мг/кг	38
			То же	Пенициллин	4 000 ед	47
			Контроль			
Мыши	660 г	450	С 4-го по 28-й день	Стрептомицин + пенициллин	5 000 γ/г	25
			То же	Стрептомицин	2 500 γ/г	32
			" "	" "	6 000 γ/г	16
			" "	Левомецетин		55
			" "	Тетрациклин (подкожно)		55
Контроль					81	
Собаки			1—28 дней	Тетрациклин (в корм)	30 мг/кг	42
			То же	Ауреомицин		14
Крысы	P.2 (3—5γ/г)	124	3 недели после или перед облучением	Стрептомицин + пенициллин	12 мг/кг 20 000 ед	36
			Контроль			

В 1955 г. опубликованы работы Альтмайера и др. (США) о лечении в условиях «атомной войны», когда количество инфицированных ран, по его предположению, может составлять 75—100%. Автор считает, что в целях профилактики целесообразно применять по 500 мг тетрациклина, хлорамфеникола, тетрациклина или ауреомицина по 3 раза в день. При тяжелых ранениях пенициллин и стрептомицин следует вводить внутривенно; при ранениях средней тяжести (без шока) — новокаиновую соль пенициллина внутримышечно, тетрациклин, тетрациклин, ауреомицин, хлорамфеникол, эритромицин и др. внутрь по 3 раза в день.

Чрезвычайно важно изучение изменчивости микробов под влиянием антибиотиков, методов борьбы с лекарственной устойчивостью, комбинированного применения антибиотиков, их влияния на формирование иммунитета, побочных реакций и мер борьбы с ними.

Изучение реакций микроорганизма при введении антибиотиков представляет большую комплексную, практически важ-

ную задачу, в которой изменчивость патогенного возбудителя играет существенную роль. Изучение изменчивости микроорганизмов под влиянием антибиотиков, кроме практического, имеет также общепатологическое значение: доказано изменение под влиянием пенициллина морфологических, биохимических и серологических свойств микробов *in vitro* и *in vivo* (З. В. Ермольева, А. А. Кашаева, С. И. Шершорина, З. М. Вясе-



Рис. 7. Влияние 0,01 ед/мл экзоовоциллина на культуральную бледную трепонему. Увеличение 5100×2,5. Электронный микроскоп. По Вяселевой.

лева; рис. 7 и 8). Безусловный интерес представляет изучение фильтрующихся форм, образующихся под влиянием антибиотиков. При воздействии пенициллина и стрептомицина получены фильтрующиеся формы дизентерийных микробов и пневмококков (О. И. Шевякова, С. А. Курина). Особенно необходимо выяснить возможность образования фильтрующихся форм микробов в организме и их роль, в первую очередь — туберкулезных бактерий.

Исследованием Д. Г. Кудлай адаптации брюшнотифозных бактерий к стрептомицину (первичная доза — 15 ед) было установлено изменение вирулентности устойчивых штаммов.

Дизентерийные палочки, адаптируясь к стрептомицину, сохраняли серологическую специфичность, но агглютинировались в более низких титрах. Вирулентность культур, резистент-

ность которых была доведена до 250 000 ед стрептомицина (А. И. Семич и Д. Г. Кудлай), при первоначальной чувствительности к 1—2 ед/мл снижалась во много раз. Это говорит о том, что антибиотики могут быть использованы для получения авирулентных живых культур с сохраненной иммуногенностью.

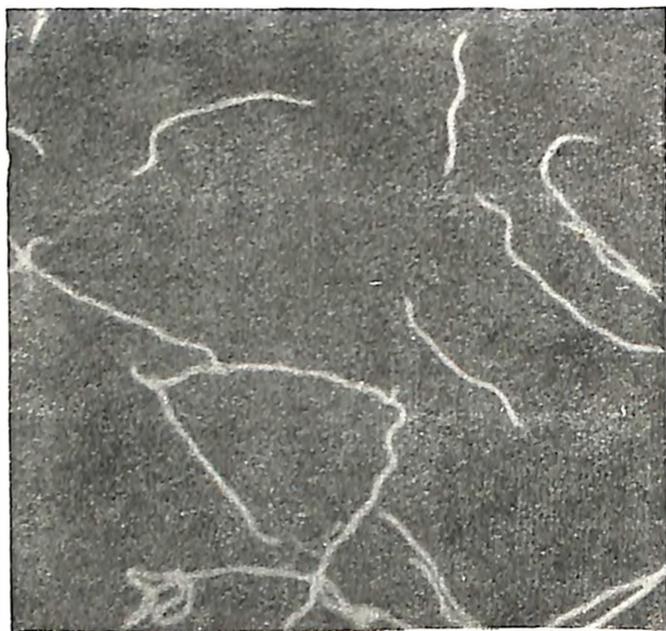


Рис. 8. Культуральная бледная трепонема.
Контроль. Электронный микроскоп.

При культивировании дифтерийных бактерий на жидких средах с постоянными концентрациями биомицина, пенициллина или стрептомицина с добавлением эсмолина 1 γ на 1 мл среды устойчивость этих штаммов возрастала через 30 пассажей только в 2—3 раза. Однако без эсмолина дифтерийные бактерии приобретали устойчивость при культивировании на средах с постоянными концентрациями вышеуказанных антибиотиков. Таким образом, сочетания антибиотиков с эсмолином представляются перспективными в целях предотвращения появления устойчивых форм бактерий (рис. 9).

Проблема изменчивости микроорганизмов под влиянием антибиотиков освещена в работах Л. М. Якобсон и В. Л. Троцкого, приведенных в этом сборнике. Преодоление резистентности микроорганизмов — серьезная задача для клиницистов.

В нашей лаборатории было показано (1949) синергидное действие сульфазола и сульфгина с пенициллином или стрепто-

мицином. Смесь суббактериостатических концентраций оказывала выраженный бактериостатический эффект на стафилококка, тифозные палочки, холерного вибриона. При этом особенно важно, что в присутствии небольших количеств сульфаниламидных препаратов пенициллин оказывается эффективным по отношению к резистентному стафилококку и грамтрицательным палочкам кишечной группы, на которые он в отдельности

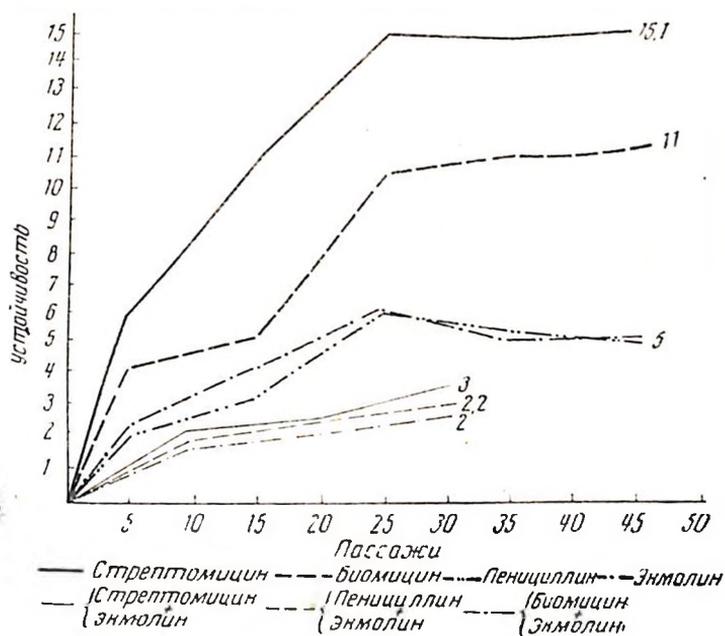


Рис. 9. Образование устойчивых форм дифтерийных бактерий при культивировании на жидкой среде с постоянными концентрациями отдельных антибиотиков и сочетаниями их с экмолином. По Искрижницкой.

не действует. Синергидный эффект демонстративно выражен при комбинированном применении пенициллина с экмолином, пенициллина со стрептомицином, стрептомицина с экмолином, биомицина с экмолином (З. В. Ермольева, А. И. Семич, Е. А. Ведьмина, Н. М. Фурер). Эти данные подтверждены Г. Е. Вайсберг на микробах, выделенных от больных при изучении действия пенициллина и экмолина на стафилококка, стрептококка, пневмококка, а также действия биомицина с экмолином на кишечную палочку.

При изучении комбинированного действия пенициллина с экмолином при дифтерийном конъюнктивите морских свинок получены положительные результаты.

Следует отметить данные нашей лаборатории о комбинированном действии биомицина и экмолина на дизентерийных

микробов *in vitro* и *in vivo*. В опытах Е. А. Вельминой и С. М. Навашина доказан синергидный эффект этих препаратов *in vitro*. На модели экспериментальной дизентерийной инфекции белых мышей они показали, что при введении биомидина с экмолином выживаемость животных в четыре раза больше, чем в случае введения одного биомидина.

По нашим и литературным данным, пенициллин и стрептомицин всегда синергидны. Пенициллин и ауреомицин дают синергидный эффект при лечении инфекции, вызванной палочкой Фридлиндера, и антагонистичный — в большинстве случаев стрептококковой экспериментальной инфекции. Пенициллин и стрептомицин синергидны при пневмококковой инфекции; при той же инфекции хлоромидетин и пенициллин в ряде случаев были антагонистами. Наблюдается антагонизм пенициллина и биомидина при комбинированном действии на дифтерийную палочку (А. И. Искрицкая), стрептомицина и биомидина, пенициллина и биомидина — при комбинированном действии двух препаратов на золотистого стафилококка (Г. Е. Вайсберг). По данным Н. М. Фурер, в эксперименте на животных, зараженных стрептококком, наблюдается антагонизм биомидина и пенициллина. Явления антагонизма пенициллина и ауреомицина показаны Геррелем при экспериментальном пситтакозе. Пенициллин и хлоромидетин являются антагонистами при пневмониях (Джавец), а пенициллин и хлорамфеникол — при инфекции бактериями группы сальмонелла.

Не все клиницисты считают, что при лечении наблюдаются явления антагонизма антибиотиков. Но по литературным данным, при пневмококковом менингите (Лернер) пенициллин с ауреомицином дают худший результат (смертность 30% вместо 20%), чем каждый препарат в отдельности, и увеличение длительности лихорадочного состояния.

Комбинации антибиотиков и вакцин должны найти применение, особенно в свете некоторых данных о влиянии антибиотиков на процессы иммунитета.

При любой терапии успех зависит от мобилизации защитных сил организма. Не случайно, что вслед за блестящим клиническим эффектом лечения левомидетином брюшного тифа стали регистрировать большое количество рецидивов. Оказалось, что рано начатое лечение левомидетином резко искажает реакцию Видаля. В эксперименте установлено, что культуры, предварительно обработанные *in vitro* левомидетином, не вызывали образования О-специфических антител. Клинически это подтверждалось отсутствием или очень замедленным образованием специфических О-антител. В то же время экспериментально показано и подтверждено многочисленными клиническими наблюдениями, что на уже возникший иммунитет левомидетин не влияет. Поэтому и создается впечатление, что чем позже начато лечение, тем напряженнее иммунитет.

С аналогичной постановкой вопроса мы встречаемся при лечении пенициллином другого инфекционного заболевания — скарлатины. Поскольку роль гемолитического стрептококка в патогенезе этого заболевания в настоящее время никто не отрицает, широкое применение пенициллина при данной инфекции вполне обосновано. Клинический опыт говорит о том, что с помощью пенициллина можно успешно предупреждать и лечить гнойные осложнения после скарлатины и резко сократить сроки госпитализации. Однако данные тщательного анализа свидетельствуют о значительном количестве рецидивов и повторных заболеваний при раннем лечении скарлатины пенициллином. Часть исследователей склонна объяснять это подавлением формирования иммунитета и предлагает не начинать лечения в легких случаях с первых дней заболевания, чтобы дать возможность развиться достаточно напряженному иммунитету. В тяжелых случаях рекомендуется начинать лечение пенициллином без промедления.

Таким образом, при скарлатине и брюшном тифе вопрос о влиянии антибиотиков на иммунобиологическое состояние организма требует дальнейшего изучения с целью изыскания более эффективной методики терапии. Необходимо расширять применение комбинированного лечения, активизирующего защитные силы организма.

Несомненно и другое: различие в механизме патогенеза и этиологии заболеваний обуславливает и различную реакцию организма на лечебные факторы, в том числе и на антибиотики. К. М. Лобан и Е. П. Савицкая, изучая влияние антибиотиков на иммунологические процессы при сыпном тифе, не смогли установить подавляющего действия биомидина на образование иммунитета,— правда, лечение было начато в среднем с 6-го дня болезни.

Не установлено торможения образования специфических антител при лечении животных, зараженных пневмококковой инфекцией (А. И. Семич). Вероятно, одним из факторов, определяющим влияние антибиотиков на защитные реакции организма, являются методы их применения, а также их дозировка. По данным Кильборга, пенициллин, вводимый каждые 3 часа по 50 000 ед, подавлял титр антистрептолизина у больных со стрептококковым ларингитом, тогда как однократная доза оказала слабое действие. Вопрос этот требует дальнейшего изучения.

Побочные реакции, возникающие при введении антибиотиков, можно свести к аллергическим, токсическим и вторично возникающим суперинфекциям.

Суперинфекции возникают в связи с подавлением чувствительных микробов и усилением роста устойчивой флоры. Особенно тяжел псевдомембранозный энтерит, возникающий после приема тетрацицина и ауреомицина. Но он с успехом излечи-

вается эритромицином или карбомицином. Обычно при этих поражениях находят грибы (*Candida albicans*), исчезает кишечная палочка или изменяются ее свойства, развивается протей, появляются организмы типа *Monilia*. Возможно, что эти ранее безвредные микробы и вызывают поражения слизистых, о чем подробно говорится в статье П. Н. Кашкина в настоящем сборнике.

Робинзон показал, что и без применения антибиотиков процент выделения культуры *C. albicans* из влагалища и глотки составлял 13—14. После 3—4-недельного лечения больных антибиотиками количество положительных культур составляло 14—14,1%. Следовательно, эти данные не подтверждают влияния антибиотиков на развитие дрожжеподобных грибов.

Известно, что кишечная палочка участвует в синтезе витаминов группы В, поэтому ее исчезновение может оказать определенное влияние на витаминный баланс (Азерра). Преобладание же в кишечнике патогенных стафилококков и дрожжевых грибов приводит к развитию колитов (Биньель), энтероколитов и даже к генерализованной инфекции дрожжевыми грибами (Браун).

Изменения, возникающие в полости рта при лечении антибиотиками, могут быть следствием развивающегося гиповитаминоза группы В. Поэтому делались попытки лечить таких больных комплексом витаминов этой группы или рибофлавином. Ряд авторов считает, что тетрацилин, ауреомицин и хлорамфеникол у лиц с пониженным питанием вызывают клиническую картину гиповитаминоза. Они находили также недостаточное количество витаминов в моче. Эти исследователи объясняют указанные явления изменением кишечной микрофлоры.

Исследованиями И. П. Фоминой, проведенными на нашей кафедре, установлено, что под влиянием тетрацицина и биомицина у мышей и птиц исчезла кишечная палочка из испражнений, оставшиеся кишечные палочки изменяли свои свойства: они разлагали сахара только до кислот, возрастала их устойчивость к названным антибиотикам, в испражнениях преобладали энтерококк и стафилококк. Такие же «безгазовые» варианты кишечной палочки с преобладанием кокковых форм и дрожжи выделила из испражнений больных дизентерией С. Д. Татаринова при лечении стрептомицином с экмолином; у большинства больных кишечная палочка исчезла. А. И. Искрицкая при лечении дифтерийных больных биомицином с экмолином выделила из полости рта только дрожжи. Однако во всех этих случаях после прекращения лечения нормальная микрофлора быстро восстанавливалась. Имеются указания, что при лечении ауреомицином и другими антибиотиками широкого спектра действия целесообразно применять внутрь препараты кишечной палочки или культуры молочнокислых микробов.

В настоящее время описаны различные аллергические реакции, возникающие при введении антибиотиков. При лечении пенициллином наблюдаются дерматит, крапивница, вазомоторный ринит, иногда боли в суставах, увеличение лимфатических узлов, отек губ, век, эозинофилия, воспаление слизистой рта и анального отверстия. При аэрозольном методе введения эти явления иногда возникают у большего количества больных (до 5%). Для предупреждения таких осложнений следует применять пенициллин типа О, димедрол по 0,03 г три раза в сутки, адреналин, хлористый кальций, эуфиллин. В целях десенсибилизации полезно вводить антибиотики, начиная с 400 ед до 1200—5000 ед. Целесообразно провести внутрикожные пробы для определения чувствительности к препарату. Так, 1000 ед пенициллина в 0,1 мл воды при повышенной чувствительности вызывают выраженную кожную реакцию. Чувствительность к стрептомицину определяют, вводя внутрикожно 100 ед стрептомицина в 0,1 мл воды. При применении стрептомицина аллергические реакции выражены в еще большей степени: дерматиты, контактные дерматиты, у 5% больных — эозинофилия (до 31%), повышение температуры, ознобы, в отдельных случаях — шокосые состояния. Биомицин и левомецетин могут также вызывать аллергические реакции: сыпь, иногда отек.

При введении больших доз антибиотиков могут быть и токсические реакции. Известно токсическое действие стрептомицина на VIII пару черепномозговых нервов и пенициллина — на головной мозг при его введении в желудочки мозга и спинномозговой канал. Хлорамфеникол (левомецетин) угнетает кроветворную функцию костного мозга. Некоторыми авторами описаны возникающие при приеме этого препарата лейкопения и апластическая анемия. За последние 4 года описано поражение крови при применении хлорамфеникола (левомецетина) у 75 больных. Поэтому лечение данными антибиотиками должно проводиться при постоянном контроле формулы крови. Длительное применение больших доз биомицина, тетрациклина и тетрациклина (14 мг/кг) оказывает токсическое действие на паренхиму печени (ожирение печеночных клеток).

Биомицин, как и левомецетин, может оказывать токсическое влияние на пищеварительную систему — сухость во рту, ощущение жжения, стоматит, глоссит, тошнота, рвота и понос. Длительное применение больших доз биомицина, особенно внутривенно, может привести к изменениям паренхимы печени. Для уменьшения побочных явлений биомицина рекомендуется комбинировать его с экмолином и применять дробными дозами (И. А. Кассирский). Г. П. Руднев рекомендует проводить прерывисто-цикловое лечение.

Антибиотики необходимо применять рационально и только по строгим показаниям. Лекарственные формы антибиотиков должны быть удобны для применения детям и взрослым.

Каждый врач знает, что антибиотики не заменяют хирурга, анти-токсических сывороток и комплекса санитарно-гигиенических мероприятий. Тем не менее антибиотики оказали огромную услугу медицинской практике и при многих заболеваниях спасают людей от гибели.

У каждого больного следует точно установить диагноз и провести бактериологическое исследование. После выделения возбудителя необходимо проверить его чувствительность к антибиотикам *in vitro*, так как в большинстве случаев существует связь между чувствительностью микробов к антибиотикам *in vitro* и эффективностью лечения в клинике.

В табл. 4 представлены результаты изучения *in vitro* чувствительности микробов к антибиотикам (по данным Альтмайера).

Таблица 4

Чувствительность бактерий к антибиотикам

Микробы	Пенициллин	Ауреомицин	Хлорамфеникол	Тетрацилин
Гемолитический золотистый стафилококк	768/571	752/67	776/74	799/72
Негемолитический золотистый стафилококк	415/57	405/63	418/89	363/69
Гемолитический стрептококк	197/86	192/98	179/97	179/92
Негемолитический стрептококк	141/63	132/74	141/92	109/63
Зеленящий стрептококк	50/80	50/52	58/100	42/95
Кишечная палочка	478/0	575/20	585/94	535/92
Группа протей	506/0	488/17	501/79	481/27
<i>Aerobacter aerogenes</i>	178/0	193/72	173/91	153/86
<i>Aerobacter faecalis</i>	21/0	19/63	19/95	14/79

¹ В числителе — количество изученных штаммов, в знаменателе — процент штаммов, чувствительных к антибиотикам.

При длительном заболевании целесообразно повторять один раз в неделю проверку чувствительности возбудителя к антибиотикам, чтобы уловить появление устойчивых штаммов или развитие вторичной инфекции. Авторы наблюдали развитие устойчивости во время лечения хлорамфениколом у 6,6% микробов, ранее чувствительных к нему, к ауреомицину — у 9,8%, к тетрацицину — у 10%, к пенициллину — у 14% и к стрептомицину — у 32,3%. В хирургической практике правильный выбор антибиотика значительно облегчает оперативное вмешательство, предотвращает развитие устойчивых форм микробов

и необходимость последующего местного применения антибиотиков.

Велико значение антибиотиков для лечения особо опасных инфекций. Мы имеем возможность не только предотвращать их путем применения специфических вакцин, но и лечить самыми активными антибиотиками. Большой частью достаточно 10 г стрептомицина, чтобы спасти больного от такого ужасного заболевания, как чума (в нашей стране чума давно уже ликвидирована, препарат был проверен в эксперименте). Туляремию также можно с успехом лечить стрептомицином. При бруцеллезе значительно облегчают течение болезни биоминцин, тетрациклин и левомицетин в сочетании с вакциной. По данным исследователей зарубежных стран, где холера еще встречается, комбинированное применение стрептомицина с сульфазолом или сульгином дает хороший терапевтический эффект (табл. 5).

Таблица 5

Применение антибиотиков

Экспериментальная инфекция	Название болезни	Антибиотики
	Раневые инфекции	Пенициллин, экмоновоциллин, новоциллин, стрептомицин, биоминцин, тетрациклин, альбоминцин
Газовая гангрена (мышь, обезьяны)	Газовая гангрена	Пенициллин + сыворотка, новоциллин, экмоновоциллин, биоминцин
Холерный сепсис (мышь, свинка)	Холера	Стрептомицин + сульгин, левомицетин, тетрациклин
Чума (мышь) . . .	Чума	Стрептомицин + сульфадиазин, стрептомицин + экмолин (в эксперименте)
Бруцеллез (мышь)	Бруцеллез	Левомицетин, биоминцин + вакцина, тетрациклин + вакцина
Туляремия (мышь)	Туляремия	Стрептомицин
Дизентерия (мышь, обезьяны)	Дизентерия	Левомицетин, биоминцин, биоминцин + фталазол, биоминцин + экмолин, стрептомицин + пенициллин + иммуноген, стрептомицин + экмолин
Брюшнотифозная пневмония (мышь)	Брюшной тиф	Левомицетин
Стрептококковые инфекции	Стрептококковые инфекции	Пенициллин, пенициллин + экмолин, экмоновоциллин, бициллин, биоминцин, биоминцин + экмолин, тетрациклин, тетрациклин

Экспериментальная инфекция	Название болезни	Антибиотики
Пневмония (мыши)	Гриппозные инфекции	Пенициллин + экмолин, экмоновоциллин, биомицин + экмолин, альбомуцин
	Пневмония	Пенициллин, пенициллин + экмолин, экмоновоциллин, биомицин, альбомуцин
Дифтерийный конъюнктивит (свинки)	Дифтерия	Пенициллин + антитоксическая сыворотка, биомицин + экмолин, биомицин, пенициллин + экмолин
Коклюш	Коклюш	Биомицин, левомицетин, стрептомицин
Сыпнотифозные инфекции (мыши)	Сыпной тиф	Биомицин, левомицетин
	Сифилис	Новоциллин, экмоновоциллин, бициллин, пенициллин, левомицетин
Спирохетозы	Гоноррея	Пенициллин, пенициллин + экмолин, экмоновоциллин, бициллин; хуже стрептомицин и биомицин
	Туберкулез	Стрептомицин + ПАСК, стрептомицин + фтивазид, стрептомицин + ПАСК + фтивазид
Туберкулез (мыши)	Туберкулез	Биомицин, тетрацилин
Амебиаз	Амебиаз Трахома	Тетрацилин, биомицин, левомицетин

Большое значение имеют антибиотики как профилактическое средство. Впервые с этой целью отечественный пенициллин был использован нами совместно с Н. Н. Бурденко и Н. И. Гращенковым во время Великой Отечественной войны в 1944 г. на передовых позициях одного из фронтов. Применение пенициллина через 1—2 часа после ранения позволяло предохранить раненых от флегмоны, сепсиса, газовой гангрены. Во время войны в Корее (Альтмайер и др., 1955) раненые получали 300 000—600 000 ед новокаин-пенициллина внутримышечно, со стрептомицином или без него. При отсутствии шока лучше назначать новокаиновую соль с кристаллической калиевой солью пенициллина. При развитии шока рекомендуется и внутривенное введение калиевой соли пенициллина. В послеоперационном периоде целесообразно, по данным этих авторов, вводить внутривенно по 500 мг тетрацицина, хлорамфеникола или ауреомицина каждые 72 часа.

В хирургической практике антибиотики в целях профилактики применяют при операциях в инфицированных областях (кишечник, дыхательные пути, мочеполовой тракт, заражен-

ные раны), сопутствующих инфекциях (тонзиллит, эндокардит), операциях в полости рта или носоглотки. Антибиотики выбирают в зависимости от вида инфекции и вводят per os или парентерально.

В нашей лаборатории (А. И. Искржицкая и В. Г. Королева) было проверено профилактическое действие биомицина при экспериментальной стрептококковой и стафилококковой инфекциях мышей. Выяснилось, что биомицин оказывает профилактическое действие при применении его за 2—3 часа до заражения: 75% выживших животных при 100% гибели в контроле. Основание биомицина способствует более быстрому очищению от микробов, хотя, как и солянокислая соль, не ведет к полному очищению от золотистого стафилококка.

Применяя биомицин в целях профилактики раневых инфекций, И. П. Лидов (II Московский медицинский институт) получил обнадеживающие результаты.

В профилактических целях антибиотики находят применение и при скарлатине, о чем сообщается в статьях А. И. Доброхотовой и И. Л. Богданова.

Профилактическое применение антибиотиков при других инфекциях представлено в табл. 6.

Таблица 6

Профилактическое применение антибиотиков

Инфекция	Антибиотики
Заболевания, вызванные гемолитическим стрептококком	Бициллин Экмоновоциллин
Гриппозная инфекция	Пенициллин + экмолин, экмоновоциллин
Чистая хирургия Хирургия кишечника	Пенициллин, биомицин Стрептомицин, биомицин, левомицетин
Хирургия легких	Пенициллин, стрептомицин, биомицин
Гнойные инфекции	Пенициллин, стрептомицин, биомицин, левомицетин
Удаление зубов Гоноррея	Пенициллин Новоциллин, экмоновоциллин
Сифилис	Новоциллин, экмоновоциллин

Антибиотики нашли себе применение не только в медицине, но и в сельском хозяйстве. Эти вещества уже давно используются в ветеринарии. В 1943 г. полученный нашей лабораторией

рией слабо очищенный препарат пенициллина был с успехом впервые применен Каревым при лечении копытной болезни северных оленей. В дальнейшем пенициллин оказался эффективным и для лечения мыта лошадей, рожи поросят, инфекционного мастита крупного рогатого скота, сибирской язвы, актиномикоза, пиелонефрита, газовой гангрены крупного рогатого скота, столбняка лошадей (в последнем случае одновременно с пенициллином следует применять сыворотку). Стрептомицин используют при лечении пастереллеза, туляремии, энтеритов. Следует также отметить использование стрептомицина в комбинации с пенициллином для предохранения спермы от бактерий при искусственном оплодотворении животных.

Действие этих антибиотиков на многие фитопатогенные бактерии позволило использовать их в сельском хозяйстве в борьбе с болезнями картофеля, томатов, огурцов, табака, а также при различных заболеваниях фруктовых деревьев. Применение их даже в полевых условиях дало хорошие результаты.

О применении антибиотиков в качестве стимуляторов роста растений имеются лишь единичные исследования, но существует много работ об использовании их в качестве стимуляторов роста для подкормки животных и птиц. Достаточно указать, что для этой цели за рубежом уже в 1952 г. было выпущено более 100 т антибиотиков. Различные антибиотики оказывают неодинаковое действие — имеет значение возраст животных и птиц и состав пищи. По данным Брауде, Коц, Портер и др., лучшие результаты были получены при применении в качестве стимуляторов роста цыплят тетрациклина, ауреомицина и пенициллина в дозе 5, 10, 20 г на одну тонну корма. При этом увеличивались вес и индекс роста (на 10—25%). Стимулирующее действие на рост цыплят, особенно петушков, наблюдается после двухнедельной подкормки. У индюшат лучшие результаты получены при применении тетрациклина и ауреомицина (10 мг на 1 кг): через 30 дней вес их увеличился на 20%. Особенно важно отметить снижение гибели молодняка, обычно отличающегося высоким процентом смертности. При подкормке только что выведенной птицы она прибавляет в весе уже через несколько дней, что особенно заметно к концу первой и второй недели. Как правило, подкормка дает лучшие результаты при растительном корме. По некоторым данным (М. А. Артемичев), биомицин повышает яйценоскость. У гусей наблюдалась незначительная стимуляция роста при добавлении пенициллина, тетрациклина и стрептомицина (до 9%). При подкормке антибиотиками поросят вес их в среднем увеличивался на 10—15%; наиболее эффективными оказались ауреомицин и тетрациклин, затем следует стрептомицин, пенициллин и бацитрацин. Рост телят повышается на 5—25% при подкормке ауреомицином и тетрациклином из расчета 50 мг антибиотика

в день. Антибиотики эффективны при подкормке молодых быстро растущих животных. По мере старения животных эффективность препаратов уменьшается.

Механизм действия антибиотиков как стимуляторов роста животных еще окончательно не выяснен, хотя роль их несомненна. Ряд данных свидетельствует, что в результате терапевтического действия антибиотиков снижается заболеваемость животных, получивших их с кормом, у них изменяется флора кишечника — развиваются микробы, синтезирующие витамины, устраняются патогенные микробы, изменяется обмен веществ в связи с увеличением потребности в воде.

Наши первые данные о применении биомидина как стимулятора роста норок — весьма обнадеживающие. Препарат позволил увеличить вес животных на 15—20%, несколько увеличить размер шкурок и их качество. Кроме того, кафедрой микробиологии Центрального института усовершенствования врачей совместно с Братцевской птицефабрикой был поставлен опыт на 20 000 цыплят для изучения действия различных антибиотиков как стимуляторов роста и в целях снижения процента гибели птицы (табл. 7).

Таблица 7

Влияние антибиотиков на вес и выживаемость цыплят при добавлении препаратов в корм
(в каждой группе по 1000 цыплят)

Дейтельность подкормки (в днях)	Антибиотики											
	стрепто-мицин	пенициллин	биомидин	контроль	стрепто-мицин	пенициллин	биомидин	контроль	стрепто-мицин	пенициллин	биомидин	контроль
	вес птиц (в г)				индекс роста птиц				смертность (в %)			
10	70,5	69,5	70,5	67,2	105	103	105	100	1,5	1,5	1,1	2,0
20	156,0	160,0	156,0	144,0	108	111	110	100	2,3	2,1	2,1	3,3
30	206,0	268,0	228,0	208,0	104	129	109	100	2,9	2,1	2,4	3,8

Лучшие результаты получены при применении новокаиновой соли пенициллина, которая приводила к увеличению веса цыплят на 29%. Некоторый эффект получен также при применении препаратов чайного гриба. При откорме птиц хороший эффект, по данным М. А. Артемичева (Братцевская птицефабрика), дал мицелий биомидина (увеличивается вес и рост, улучшается качество мяса и уменьшается процент гибели).

По последним данным, фунигалин увеличивает сбор мяса, а подкормка ауреомицином шелковичных червей увеличивает выход шелка на 14%.

Все эти данные свидетельствуют о необходимости широкого изучения антибиотиков с точки зрения применения их в сельском хозяйстве.

* * *

Каковы же основные задачи изучения, получения и применения антибиотиков?

1. Необходимо гораздо шире и глубже поставить работу по изысканию новых антибиотиков не только из актиномицетов, плесеней и бактерий, но и из тканей животных и растений.

2. Вести разносторонние широкие исследования и найти эффективные антибиотики против вирусных инфекций, кори, полиомиелита, бешенства, а также против злокачественных новообразований.

3. Вести изыскания более совершенных препаратов для борьбы с дизентерией, брюшным тифом, бруцеллезом, гриппом и осложнениями при экспериментальной лучевой болезни.

4. Как можно скорее наладить производство препаратов бициллина и экмоновоциллина-II, тетраамицина, тетрациклина. Следует изучить действие препаратов типа полимиксина, неомицина и фумигалина.

5. Шире изучать антигистаминные соли пенициллина, пенициллин с гормонами, кортизоном, комбинированные антибиотики, антибиотики со стрептокиназой и стрептодориазой, витаминами, антибиотиками с вакцинами и т. п.

6. Создать удобные лекарственные формы для взрослых и детей. Разработать методы рационального применения антибиотиков и их лекарственных форм.

7. Изучать механизм действия антибиотиков и разработать методы борьбы с побочным действием антибиотиков.

8. Изучать различные методы профилактического применения антибиотиков.

9. Шире применять антибиотики и отходы их производства в ветеринарной практике и в животноводстве.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ
ИЗУЧЕНИЕ
АНТИБИОТИКОВ

*

Все эти данные свидетельствуют о необходимости широко-го изучения антибиотиков с точки зрения применения их в сельском хозяйстве.

* * *

Каковы же основные задачи изучения, получения и приме-нения антибиотиков?

1. Необходимо гораздо шире и глубже поставить работу по изысканию новых антибиотиков не только из актиномицетов, плесеней и бактерий, но и из тканей животных и растений.

2. Вести разносторонние широкие исследования и найти эффективные антибиотики против вирусных инфекций, кори, полиомиелита, бешенства, а также против злокачественных новообразований.

3. Вести изыскания более совершенных препаратов для борьбы с дизентерией, брюшным тифом, бруцеллезом, гриппом и осложнениями при экспериментальной лучевой болезни.

4. Как можно скорее наладить производство препаратов бициллина и экмоновоциллина-II, тетрациклина, тетрациклина. Следует изучить действие препаратов типа полимиксина, неомицина и фунигалина.

5. Шире изучать антигистаминные соли пенициллина, пенициллин с гормонами, кортизоном, комбинированные антибио-тики, антибиотики со стрептокиназой и стрептодорназой, ви-таминами, антибиотиками с вакцинами и т. п.

6. Создать удобные лекарственные формы для взрослых и детей. Разработать методы рационального применения анти-биотиков и их лекарственных форм.

7. Изучать механизм действия антибиотиков и разработать методы борьбы с побочным действием антибиотиков.

8. Изучать различные методы профилактического приме-нения антибиотиков.

9. Шире применять антибиотики и отходы их производства в ветеринарной практике и в животноводстве.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ
ИЗУЧЕНИЕ
АНТИБИОТИКОВ

*

О КЛАССИФИКАЦИИ АКТИНОМИЦЕТОВ — ПРОДУЦЕНТОВ АНТИБИОТИКОВ

Член-корреспондент АН СССР
проф. *И. А. Красильников*
Институт микробиологии АН СССР

Основой классификации любой группы организмов — высших и низших — является понятие о виде. Однако до настоящего времени в биологии нет точного и объективного определения вида, которое бы отражало полностью существо дела. При группировке организмов вид определяется с различных позиций в зависимости от склонности и личных взглядов исследователя, а также от характера и целевой установки самой систематики. Вид можно рассматривать как биологическую единицу в классификации, отражающей определенную ступень в эволюции живого мира. Вид рассматривают как систематическую единицу и, наконец, как диагностическую единицу в группировке определенных организмов. Между этими понятиями имеется большое принципиальное различие и в то же время и внутренняя связь.

В настоящем сообщении мы будем касаться классификации актиномицетов с позиции определения вида как диагностической единицы. Этого требует практика изыскания и изучения антибиотиков.

Исходя из многолетних наблюдений антагонистических взаимодействий микробов, мы неоднократно отмечали, что каждому виду микробов-антагонистов свойственно продуцировать свои особые антибиотические вещества. Это высказывание подтверждается дальнейшими нашими исследованиями и литературными данными. Оно положено в основу наших работ как по изысканию и изучению антибиотиков, так равно и по распознаванию и дифференцированию их продуцентов — актиномицетов.

После получения стрептомицина, ауреомицина и террамицина актиномицеты — продуценты антибиотиков — подверглись широкому изучению. За последние 10—12 лет были обследованы сотни тысяч организмов, и многие сотни культур описаны как сильные антагонисты. Получено более 500 антибиотиков, из

которых многие применяются или начинают применяться в медицине, ветеринарии, животноводстве и растениеводстве. К сожалению, большинство исследователей, описывая полученные антибиотики, либо совсем не приводит сведений о продуцентах — актиномицетах, либо сообщает о них весьма неполные, мало характерные данные. Нередки случаи, когда разные организмы обозначаются одним и тем же видовым названием или к одному и тому же виду относят культуры не только разных видов, но даже разных групп, например, под названием *Act. griseus* в литературе описаны продуценты весьма различных антибиотиков — стрептомицина, кандицина, гризенина, родомицина и др.

Даже при поверхностном описании продуцентов можно заметить существенное различие между ними. Продуценты стрептомицина и гризенина, с одной стороны, и продуценты кандицина и родомицина, — с другой, совершенно различны как по культуральным, так и по морфологическим признакам. Следует отметить, что продуцент стрептомицина неправильно диагностирован и отнесен З. Ваксманом (1953) к *Act. griseus*. А Краинский (1914), впервые описавший этот вид, дает ему совершенно другую характеристику. Поэтому на основании правил таксономики и номенклатуры, принятых Международным конгрессом ботаников и секцией микробиологов, продуцент стрептомицина отнесен нами в 1949 г. в другой вид — *Act. globisporus* как одна из его разновидностей — *Act. globisporus streptomycini*. В настоящее время имеются основания рассматривать этот организм как самостоятельный вид, который мы предлагаем назвать *Act. streptomycini*.

В литературе немало случаев описания одного и того же вида под разными названиями. Так, например, не обосновано разделение З. Ваксманом двух видов *Act. griseus* (*streptomycini*) и *Act. bikiniensis*. Эти организмы не отличаются ни морфологически, ни культурально, ни биохимически. Антимикробные их свойства, а равно образуемые ими антибиотики тоже однородны. Большая путаница отмечается в группе пигментированных актиномицетов — продуцентов виомицина, винактина, виоцина, винацетина. Какова таксономика образующих их актиномицетов *Act. jaceus*, *Act. vinaceus*, *Act. floridae*, *Act. runicus*? Сомнение вызывает точность дифференцирования продуцентов хлоромицетина — *Act. venezuelae* и штамма под названием *Act. rheochromogenus*. Слабо изучены и дифференцированы продуценты эрлихина, лавендулина, плеоцидина, стрептина, стрептотрицина и др. Действительно ли они относятся к одному виду?

Неопределенность систематического положения продуцентов антибиотиков обусловлена, с одной стороны, отсутствием или бедностью их внешних опознавательных признаков и, с другой, — большой и своеобразной вариабельностью видов актиномицетов. Вариабельность у многих актиномицетов проявляется

так сильно и широко, что вариации часто перекрывают видовые распознавательные признаки. Нередко можно наблюдать образование нестабильных вариантов актиномицетов, которые настолько отличаются от исходной культуры, что их легко принять за другой вид. Только при подробном анализе можно распознать истинную природу таких вариантов.

Касаясь систематики актиномицетов, надо отметить, что здесь, как и при классификации других организмов — высших и низших, наиболее трудной и в то же время наиболее важной задачей является определение вида. Как и у всякой группы организмов, вид у актиномицетов познается и определяется по совокупности всех известных признаков и свойств — строению и развитию клеток, физиологическим и биохимическим проявлениям, характеру изменчивости и т. д. Всем этим признакам придается различное систематическое значение. Мало пригодны для диагностики и дифференцирования видов некоторые физиологические и биохимические признаки, например, физиология питания и дыхания, ферментативные процессы — разложение белковых субстратов, желатинны и других, гидролиз крахмала, инверсия сахаров, разложение клетчатки или восстановление нитратов и некоторые другие реакции, определяемые при обычных лабораторных исследованиях актиномицетов. Однако при определении видов как биологической таксономической единицы эти признаки должны учитываться и изучаться. Многие признаки, применяемые в систематике высших организмов, в микробиологии вовсе неприменимы.

Внешняя простота строения и развития клеток, неопределенное состояние ядерного аппарата, неопределенность полового процесса и других видимых признаков не позволяют использовать при установлении вида морфологический, анатомический и цитологический методы в той мере, как в ботанике и зоологии. Неприменимы в микробиологии генетический и исторический методы. Мы не можем пока пользоваться и географическим методом. Несмотря на все это, у лучистых грибов все же можно найти внешние признаки, имеющие систематическое значение. Для распознавания вида приходится пользоваться иными показателями — прежде всего морфологическими, а затем биохимическими.

Ранее (1938, 1941) нами было показано, что лучистые грибы хорошо подразделяются на группы и даже отдельные виды по строению спороносного аппарата и некоторым культуральным признакам. У одних видов спороносцы спиральные, с большим или малым числом завитков, плотно сжатые или растянутые; у других они неспиральные, длинные или короткие. Споры могут быть шаровидные, овально-продолговатые, цилиндрические и палочковидные; образуются они сегментацией или фрагментацией. Все эти признаки стойкие, наследственно закрепленные и неслучайные, они тесно связаны с биологией вида, его

эволюцией и, следовательно, должны быть основой классификации, как это имеет место и в систематике высших организмов.

Однако внешние признаки у микробов, согласно исследованиям последних лет, могут быть показателями только крупных таксономических категорий — групп или секций. Установленные ранее по таким признакам виды очень обширны и включают биологически различающиеся между собой организмы. Для выявления этих различий требуются новые, более тонкие способы, — должны быть использованы биохимические особенности организмов, которые можно практически установить лабораторными методами анализа. Такими показателями, по нашим данным, могут быть метаболиты, обладающие антимикробными свойствами, иначе — антибиотики. Антибиотики не являются случайными или побочными продуктами метаболизма актиномицетов-антагонистов. Они, как показывают исследования, закономерно образуются организмами в процессе эволюции вида, в борьбе за существование с конкурентами (И. Г. Шиллер, 1914, 1923, 1952; М. О. Стрешинский, 1949; Н. А. Красильников, 1952). Каждый вид образует свои собственные антибиотики с определенными физико-химическими и биологическими свойствами.

Действие антагонистов и образуемых ими антибиотических веществ специфично. Специфика антагонизма состоит в избирательном действии: микробы-антагонисты своим оружием — антибиотиками — поражают не всех окружающих микробов, а только некоторых и притом строго определенных типов — конкурентов. Каждому виду или группе близких видов антагонистов свойственно подавлять определенные виды микробов. Иными словами, для каждого из них имеется свой более или менее резко очерченный антимикробный спектр. Поражая своих конкурентов, антагонисты могут оставаться безвредными для многих других видов микробов.

Замечательной особенностью антагонистов является то, что они своими антибиотиками не действуют на клетки собственной культуры и на культуры, принадлежащие к тому же виду. Если взять два или три разных вида, хорошо известных нам актиномицетов-антагонистов, например, *Act. venezuelae*, *Act. rimosus* и *Act. griseus*, и подвергнуть их взаимному перекрестному воздействию общепринятым способом (посевы антагониста на газон конкурента), то каждая культура будет подавлять рост только чужих видов. Если воздействовать на тест-культуры тех же актиномицетов не живыми культурами антагонистов, а их антибиотиками, результат будет тот же (табл. 8).

Хлоромидетин подавляет рост *Act. rimosus* и *Act. griseus*, но не вредит росту своего продуцента *Act. venezuelae*. Террамидин подавляет рост *Act. venezuelae* и *Act. griseus*, но не своего продуцента *Act. rimosus*. Гризенин угнетает *Act. venezuelae* и *Act. rimosus* и не подавляет роста своего продуцента *Act. griseus*.

Антагонизм между разными видами актиномицетов

Антибиотики	Тест-актиномицеты		
	<i>Act. venezuelae</i>	<i>Act. rimosus</i>	<i>Act. griseus</i>
Хлоромидетин	—	+	+
Тетрацилин	+	—	+
Гризенин	+	+	—

Очищенный антибиотик не действует не только на собственного продуцента, но и на все штаммы, принадлежащие к тому же виду, так как культуры одного и того же вида не антагонистичны между собой. В нашей коллекции имеется более 300 культур *Act. streptomycini*, выделенных из разных почв Советского Союза, из рек, озер и морей и других природных субстратов. Все они относятся к стрептомицину, как одна единственная культура, как собственный продуцент. Стрептомицин не подавляет их роста. Все 300 штаммов не антагонистичны между собой, все они образуют один и тот же антибиотик — стрептомицин.

Принадлежность этих штаммов к *Act. streptomycini* и наличие одного и того же антибиотика подтверждается еще тем, что ни один из этих штаммов не подавляет роста стрептомициноустойчивого *St. aureus*. Наконец, нами получены от 8 штаммов химически очищенные препараты, которые не отличаются заметно от стрептомицина и, безусловно, представляют один тип антибиотика. Антибиотик глобиспорин, полученный из одной культуры, был испытан в клиниках при лечении туберкулезных больных с таким же положительным эффектом, как и стрептомицин.

Отсутствие антагонизма между штаммами одного и того же вида было нами отмечено у *Act. coelicolor* (60 штаммов), *Act. griseus* (150 штаммов), *Act. longisporus* (22 штамма), *Act. globisporus* (50 штаммов) и у других актиномицетов. Во всех случаях культуры-антагонисты, если они действительно принадлежали к одному виду, не подавляли роста друг друга. Это может быть только потому, что они образуют один и тот же антибиотик. Последнее подтверждается опытами с резистентными тест-бактериями, а также и сходством химически очищенных антибиотиков.

Все штаммы актиномицетов, принадлежащие к одному виду, как правило, однотипно подавляют рост всех штаммов другого вида — конкурента. Если культура № 56 *Act. globisporus* подавляет 150 штаммов *Act. griseus*, то все другие 49 культур

Act. globisporus антагонистичны к тем же 150 штаммам *Act. griseus*. Проявляя такой антагонизм к культурам чуждого вида, антагонисты сами подвергаются аналогичному воздействию своих конкурентов. Если штамм № 56 *Act. globisporus* угнетается культурой *Act. coelicolor*, то все другие 49 штаммов будут подавлены той же культурой (табл. 9).

Таблица 9

Специфика внутривидового взаимодействия антагонистов-актиномицетов

Виды и № штамма	<i>Act. coelicolor</i>					<i>Act. griseus</i>					<i>Act. globisporus</i>				
	13	24	113	123	157	14	15	16	18	43	56	63	83	410	414
<i>Act. coelicolor</i>															
13	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
24	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
113	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
123	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
157	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Act. griseus</i>															
14	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
15	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
16	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
18	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
43	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
<i>Act. globisporus</i>															
56	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
63	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
83	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
410	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
414	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-

Микробы-антагонисты своими антибиотиками подавляют не все чуждые виды, а только определенных конкурентов соответственно своей видовой специфике.

Из приведенных видов актиномицетов *Act. griseus* (продукт гризенина) не угнетает культуры *Act. fradiae*; штаммы *Act. longisporus* не антагонистичны *Act. aureofaciens*, *Act. venezuelae* и *Act. lavendulae*; культуры *Act. coelicolor* не проявляют антагонизма к культурам *Act. streptomycini* и т. д. Здесь отмечается также избирательное действие, как и по отношению к бактериям, т. е. имеется свой спектр действия (табл. 10).

Антагонизм между видами может быть двусторонним и односторонним: или оба конкурента могут подавлять рост друг друга, или только одна культура угнетает другую. Из приведенной таблицы видно, что один и тот же вид может проявлять

Антагонистические взаимоотношения между разными видами

Тест-организмы	<i>Act. streptomycini</i>	<i>Act. griseus</i>	<i>Act. aureofaciens</i>	<i>Act. venezuelae</i>	<i>Act. fradiae</i>	<i>Act. lavendulae</i>
<i>Act. streptomycini</i>	—	+	+	+	+	+
<i>Act. griseus</i>	+	—	+	+	—	+
<i>Act. longisporus</i>	+	+	—	—	+	—
<i>Act. lavendulae</i>	—	+	+	+	—	—
<i>Act. coelicolor</i>	—	+	—	+	+	—

антагонизм и первого и второго порядка. Например, *Act. streptomycini* находится в обоюдном антагонизме с *Act. griseus*, а с культурами *Act. lavendulae* — в одностороннем. То же самое отмечается у *Act. griseus* и *Act. lavendulae*.

Наблюдаемую закономерность антагонизма между микробами, обусловленную специфическими веществами — антибиотиками, следует отличать от внешне сходного проявления взаимного угнетения микробов неспецифическими веществами: спиртами, кислотами, перекисями и др. Действие их на микробы не закономерно и не специфично и скорее напоминает действие антисептиков или некротических веществ, вызывающих процесс самоотравления организмов.

Все приведенные особенности антагонистического взаимодействия актиномицетов и специфичности реакции видов на антибиотические вещества строго закономерны и могут служить хорошим опознавательными признаками в систематике видов и для дифференцирования антибиотиков. Наши данные о специфике антагонистических взаимоотношений подтверждаются исследованиями Вальхейзера (1951), Курозава (1951) и Тейллона (1953). Последний автор после тщательных исследований приходит к тем же выводам, которые были изложены нами. Он также считает необходимым явление антагонизма использовать в целях распознавания антибиотиков и прилагает специальный дихотомический ключ.

На основе описанного принципа специфики антагонизма нами был разработан в 1951 г. метод перекрестного антагонизма, при помощи которого удалось выявить неоднородность многих видов. Виды, считавшиеся ранее однородными, оказались сложными и многообразными. Удалось разделить их и установить среди них самостоятельные виды с резко очерченными антибиотическими особенностями. Так, например, прежний вид *Act. globisporus* Krainsky разделен на несколько самостоятельных

видов, среди которых вышеупомянутый *Act. streptomycini*—продукт стрептомицина, *Act. griseus* Waksman — образующий гризенин, *Act. longisporus* — продукт лонгиспорина и три других, образующих особые, пока точно не установленные, антибиотики. Все эти продуценты антибиотиков составляют особые виды, требующие своей номенклатуры. *Act. griseus* Krainsky оказался также весьма сложным и обширным видом, изучение которого еще не закончено; пока из него выделено 8 новых видов с обособленными антибиотиками. Прежний вид *Act. coelicolor* разбит нами на 5 отдельных видов (1951). *Act. lavenderae*, характеризующийся по окраске воздушного мицелия, является сборной группой, в которой можно выделить более 5 самостоятельных форм, — их, по видимому, следует рассматривать как отдельные виды.

Аналогичные данные накапливаются и при изучении других видов, состоящих большей частью, как показывают исследования, из различного числа самостоятельных видов. Их сближали только внешние показатели — строение клеток и общий вид колоний; биологическая же сущность их — биохимические проявления и особенно антибиотические — совершенно различна.

Метод перекрестного антагонизма дает возможность не только более тонко дифференцировать виды, но и выявлять и идентифицировать антибиотические вещества. Мы предлагаем пользоваться им в лабораторной практике и в антибиотической промышленности как при идентификации и группировке организмов, так и при изыскании новых антибиотиков и их дифференцировании.

К ВОПРОСУ ИЗЫСКАНИЯ ПРОДУЦЕНТОВ НОВЫХ АНТИБИОТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В ПРИРОДНЫХ СУБСТРАТАХ

Кандидат биологических наук *Г. К. Скрябин*

Институт микробиологии АН СССР

В современной литературе существуют две противоположные точки зрения на значение антибиотических веществ для микроорганизмов, их продуцирующих. З. Ваксман и ряд других зарубежных исследователей утверждали, что способность микробов образовывать антибиотики не является способом борьбы за существование, закрепленным ими в ходе эволюции. Н. А. Красильников, А. А. Имшенецкий, М. О. Стрешинский, П. Н. Кашкин и другие советские исследователи подчеркивают приспособительное значение антибиотических веществ для микроорганизмов, их продуцирующих. Они же указывают, что в процессе эволюции это приспособление укрепляется в результате естественного отбора. Воззрения советских исследователей на происхождение и сущность антибиоза определили дальнейшие пути изыскания новых методик для выявления в природе продуцентов антибиотиков. Стало очевидным, что если антибиотические вещества являются оружием микроорганизмов в борьбе за их существование и если они направлены против представителей других видов микроорганизмов, то изыскание и дальнейшее изучение этих антибиотиков не выполнимо без выявления внутривидовых и межвидовых взаимоотношений различных продуцентов.

Тщательное изучение внутривидовых и межвидовых взаимоотношений представителей различных систематических групп микроорганизмов позволило Н. А. Красильникову разработать в 1949—1950 гг. новую методику «перекрестных посевов», значительно облегчающую изыскание и идентификацию продуцентов новых антибиотических веществ¹. Эта точная и быстрая

¹ Данные о внутри- и межвидовом взаимоотношении актиномицетов впервые доложены Н. А. Красильниковым в 1949 г. на сессии ОБН АН СССР.

методика позволяет дифференцировать оригинальные антибиотики от всех уже ранее известных и, что особенно ценно, идентифицировать антибиотики до их химической очистки.

После опубликования Н. А. Красильниковым и его сотрудниками результатов исследования внутривидовых и межвидовых взаимоотношений актиномицетов — продуцентов антибиотических веществ — появились работы японских, французских и немецких авторов, которые подтвердили эти основные выводы. Японский исследователь Куроя с сотрудниками показал, что продуценты одних и тех же антибиотических веществ не антагонистичны по отношению друг к другу. Они также сообщили, что «метод перекреста» значительно облегчает отбор новых антибиотиков. Тейллон в 1952 г., изучая взаимоотношения актиномицетов — продуцентов различных антибиотических веществ — и производя перекрест, пришел к противоречивым выводам. Тейллон ошибочно полагает, что все продуценты различных антибиотических веществ должны быть антагонистичны по отношению друг к другу. В своих высказываниях этот автор совсем упускает возможность неантагонистических (включая сюда и симбиотических) взаимоотношений представителей чистых грибов. Однако приводимые им экспериментальные данные не согласуются с его же теоретическими высказываниями (что он признает и сам), а подтверждают выводы советских исследователей. Вальхейзер изучил взаимоотношения большого числа грибов и бактерий, выделенных из почвы соснового леса. При рассмотрении экспериментальных данных, приведенных в его статье, видно, что штаммы одного и того же вида не действуют друг на друга угнетающе, хотя и являются активными антагонистами по отношению к другим представителям бактерий и грибов. Таким образом, все эти работы, подтверждающие отсутствие внутривидовых антагонистических взаимоотношений, согласуются с выводами, которые были ранее сделаны Н. А. Красильниковым и его сотрудниками при изучении внутривидовых и межвидовых взаимоотношений микроорганизмов — продуцентов антибиотических веществ.

Как известно, процесс изыскания и изучения новых антибиотиков складывается из нескольких этапов.

Первый этап — выделение продуцентов антибиотических веществ из естественных субстратов — является наиболее сложным и решающим, так как от успеха открытия нового, ранее неизвестного продуцента зависит оригинальность и ценность препарата. Сложность этого этапа усугубляется отсутствием в руках исследователей быстрых и надежных приемов дифференциации не только антибиотических веществ, но и самих микроорганизмов — продуцентов этих веществ. Общепринятая классификация микроорганизмов, базирующаяся на морфолого-культуральных и физиологических принципах, позволяет объективно выявлять в большинстве случаев только крупные таксономиче-

ские единицы или группы, объединяющие различные виды и разновидности. Установленные на основании только этих признаков биологические виды зачастую оказываются неоднородными и включают культуры, отличные как по способности образовывать антибиотические вещества, так и по другим важнейшим биологическим признакам. Вышеизложенное не отрицает необходимости группирования на основе морфолого-культуральных и физиологических признаков. Этот принцип является первым и наиболее важным в систематике, ибо он отражает существенные природные свойства микроорганизмов и тем самым дает исследователю основание для их первичного подразделения.

Недостаток надежных признаков распознавания продуцентов антибиотических веществ сильно затрудняет изыскание новых антибиотиков. Не удивительно поэтому, что среди описанных в литературе так называемых «новых» антибиотиков многие при дальнейшем изучении оказывались уже ранее известными. Отсутствие возможности точно определить видовую принадлежность микроба — продуцента антибиотика, а в связи с этим и оригинальность нового антибиотического вещества — вынуждает исследователей доводить до химически очищенного состояния каждый вновь полученный антибиотик.

Нет нужды иллюстрировать примерами длительность, а иногда и бесплодность изыскания новых антибиотиков при использовании данных общепринятой классификации микроорганизмов. В связи с этим важнейшей задачей микробиологии является разработка методов изыскания новых антибиотиков. Цель нашего краткого сообщения — экспериментальный показ быстрого и достаточно точного метода изыскания новых антибиотических веществ, основанного на выявлении некоторых закономерностей внутривидовых и межвидовых взаимоотношений микроорганизмов.

Экспериментальными работами Н. А. Красильникова, А. И. Кореняко, Г. К. Скрябина, Н. И. Никитиной и др. показано, что актиномицеты, входящие в один и тот же вид, обладают сходной спецификой внутривидовых и межвидовых взаимоотношений. Эти культуры при совместном выращивании не угнетают друг друга, т. е. не вступают между собой в антагонистические связи. Наряду с этим культуры, входящие в один биологический вид, обладают единым спектром антагонистического действия и однотипно реагируют на воздействие представителей других видов микроорганизмов. Указанная триада — отсутствие внутривидового антагонизма, качественная идентичность спектра действия и однотипность реакции на воздействие представителей других видов — позволяет микробиологу выделять из естественных субстратов продуценты, активные вещества которых будут заведомо отличаться от всех ранее полученных антибиотических веществ. Знание специфики межвидовых

взаимоотношений продуцентов известных антибиотических веществ облегчает экспериментатору выявление в природе представителей биологических видов микроорганизмов, которые продуцируют новые антибиотические вещества.

Табл. II иллюстрирует внутривидовые и межвидовые взаимоотношения 11 культур — продуцентов антибиотических веществ актиномицетного происхождения. Взаимоотношения между культурами изучались методом перекрестных посевов на пептонно-кукурузной среде.

Таблица II

Внутривидовые и межвидовые взаимоотношения продуцентов разных антибиотиков

Культура газона \ Культура блока	Act. streptomycini ИИМИ	Act. streptomycini № 6932	Act. streptomycini № 158	Act. aureofaciens ИИМИ	Act. aureofaciens № 9001	Act. livendulae № 9010	Act. livendulae ИИМИ	Act. sp. № 1304	Act. rimosus	Act. fradiae № 8233	Act. venezuelae № 8231
Act. streptomycini ИИМИ	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+
Act. streptomycini № 6932	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+
Act. streptomycini № 158	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+
Act. aureofaciens ИИМИ	+	+	+	0	0	+	+	+	0	+	0
Act. aureofaciens № 9001	+	+	+	0	0	+	+	+	0	+	0
Act. livendulae № 9010	+	+	+	+	+	0	0	0	+	+	+
Act. livendulae ИИМИ	+	+	+	+	+	0	0	0	+	+	+
Act. sp. № 1304	+	+	+	+	+	+	+	0	+	+	0
Act. rimosus	+	+	+	0	0	0	0	0	0	+	+
Act. fradiae № 8233	+	+	+	+	+	+	+	0	+	0	0
Act. venezuelae № 8231	+	+	+	+	+	+	+	0	+	+	0

Условные обозначения: 0 отсутствие антагонизма; + угнетение роста.

Из данных табл. II явствует, что при перекрестном посеве культуры одного и того же штамма не угнетают сами себя. Более того, культуры разных штаммов, принадлежащие к общему биологическому виду и тем самым продуцирующие одно и то

¹ ИИМИ — Институт микробиологии АН СССР

же антибиотическое вещество, при совместном выращивании не проявляют антагонизма по отношению друг к другу. Три культуры *Act. streptomycini*, выделенные из почв разных географических зон, угнетая все продуценты других антибиотических веществ, в этих же условиях абсолютно не угнетают друг друга. Представитель вида *Act. gimosus* не вступает в антагонистические взаимоотношения со всеми продуцентами других антибиотиков, а угнетает только некоторые из них. Как и у культур *Act. streptomycini*, у штамма *Act. gimosus* явление самоугнетения отсутствует.

Данные опытов показывают, что спектр антагонистического действия и реакция культур одного биологического вида на воздействие представителей других видов строго специфичны. Кажущимся исключением из этого правила является сходство спектров *Act. gimosus* и *Act. aureofaciens*. Тщательное изучение взаимоотношений между этими культурами и представителями других видов актиномицетов показывает, что *Act. gimosus* и *Act. aureofaciens* отличаются друг от друга своей реакцией на воздействие представителей других видов лучистых грибов. Если *Act. gimosus* не угнетается *Act. lavendulae*, то развитие *Act. aureofaciens* этой культурой, а также штаммом № 1304 резко подавляется.

Следует отметить, что специфика межвидовых взаимоотношений в условиях проведения опытов на одной среде постоянна и не изменяется, по нашим наблюдениям, в течение ряда лет.

В своей работе, связанной с определением систематического положения ряда культур, выделенных из естественных субстратов, мы столкнулись со штаммом № 1304, который по своим морфолого-культуральным и физиологическим свойствам близко примыкал к широко распространенному в природе виду *Act. lavendulae*. В целях выявления истинного систематического положения штамма № 1304 нами были поставлены опыты по выяснению межвидовой специфики этой культуры. Их результаты также включены в таблицу. Опыты показали, что специфика межвидовых взаимоотношений штамма № 1304 отлична от всех взятых в опыт продуцентов, включая и *Act. lavendulae*. Культура № 1304 угнетала все штаммы *Act. streptomycini* и *Act. aureofaciens* и подвергалась сама угнетающему воздействию культур *Act. gimosus* и *Act. gradiae*. Со штаммом *Act. venezuelae* культура № 1304 не вступала в антагонизм, но резко отличалась от типичного представителя *Act. venezuelae* как спектром действия, так и своей реакцией на воздействие других видов. В отличие от *Act. lavendulae* культура № 1304 не угнетала *Act. gradiae* и *Act. venezuelae*.

Убедительным доказательством того, что культура № 1304 не являлась представителем *Act. lavendulae*, служил для нас тот факт, что ее угнетали культуры, бесспорно относящиеся к этому виду.

Анализ проведенных исследований дал основание предполагать, что штамм № 1304 продуцирует антибиотическое вещество, отличное от тех, продуценты которых были взяты в опыт, ибо этот штамм имел и отличную от других культур межвидовую специфику.

Дальнейшая работа с данной культурой показала правильность этого утверждения.

В лаборатории, руководимой Н. А. Красильниковым, был получен антибиотический препарат № 1304, отличающийся от всех описанных в литературе антибиотиков актиномицетного происхождения.

РОЛЬ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В МЕХАНИЗМАХ ДЕЙСТВИЯ НЕКОТОРЫХ АНТИБИОТИКОВ НА МАКРООРГАНИЗМ

Доктор медицинских наук *А. М. Чернух*

Институт нормальной и патологической физиологии АМН СССР

В сложном механизме лечебного воздействия антибиотиков на инфекционный процесс следует различать не только непосредственное воздействие на микробный фактор, но и влияние на приспособительные, защитные реакции макроорганизма, что в свою очередь существенно изменяет реактивность организма к микробному фактору.

Отечественные исследователи первыми начали серьезно изучать влияние антибиотиков на макроорганизм. Прежде всего следует назвать работы З. В. Ермольевой и полученные при ее непосредственном участии данные Ю. М. Лазовского о характере воздействия пенициллина на элементы ретикуло-эндотелиального аппарата. Появились ценные исследования, посвященные влиянию физиологического состояния организма на лечебный эффект антибиотиков (С. Д. Юдинцев и др.). Следует, однако, отметить, что в механизме действия антибиотиков на макроорганизм еще далеко не ясны формы участия нервной системы.

В настоящем сообщении излагаются некоторые материалы, полученные за последнее время нами совместно с В. С. Невструевой, Л. Г. Поповой и И. Л. Разумовой.

Свое исследование мы начали с изучения воздействия антибиотиков на ткани и их нервные образования в месте введения препарата при разных условиях деятельности центральной и периферической нервной системы как у здоровых животных (белых крыс), так и у зараженных стафилококками. Прежде всего было предпринято сравнительное гистологическое изучение места внутримышечного введения пенициллина, экмолина, экмоновоциллина, стрептомицина, солянокислого биомицина. Одновременно изучалось влияние растворителей (дистиллированная вода, физиологический раствор, новокаин) на физиологические реакции макроорганизма и сочетание этого влияния

с действием антибиотика. Введение натриевой соли пенициллина на физиологическом растворе или на 0,5 или 2% растворе новокаина, как это известно и из литературы, может вызвать лишь незначительные изменения мышечных волокон (атрофия некоторых из них, явления дегенерации) и небольшие, в основном обратимые, нарушения сосудистого характера (гиперемия, небольшие кровоизлияния).

Изучение же нервных образований мышц свидетельствует о некотором их изменении после многократного введения пенициллина. Особенно выражены эти изменения после введения



Рис. 10. Раздражение нервных волокон после лечения пенициллином на новокаине.

Крыса № 2. Забита после пятидневного лечения пенициллином на новокаине. Левая икроножная мышца. Резкие явления раздражения («бусы») нервных волокон нервно-мышечного веретена. Импретнация по Бильшовскому-Гросс. Увеличение 10×40.

натриевой соли пенициллина на 0,5—2% растворе новокаина — неравномерный калибр нервных волокон, выраженные патеки нейроплазмы, значительно реже — фрагментация нервных образований. Все это одинаково можно отметить как в чувствительных нервных окончаниях (веретена), так и по ходу пучков нервов (рис. 10). Введение в мышцы одного раствора новокаина сопровождается также изменениями нервных элементов мышц.

Введение токсической дозы стрептомицина (на физиологическом растворе) сопровождалось некоторыми изменениями в месте введения. Уже через 3 часа обнаружено изменениями в наполнении капилляров эритроцитами и довольно много небольших кровоизлияний, расположенных поблизости от средних и

мелких кровеносных сосудов. Последние были переполнены кровью (рис. 11). В то же время в изученных нами нервных образованиях мышц в месте введения антибиотика не найдено существенных изменений. Многократное введение его приводит к гибели мышечных волокон и к значительным сосудистым нарушениям.

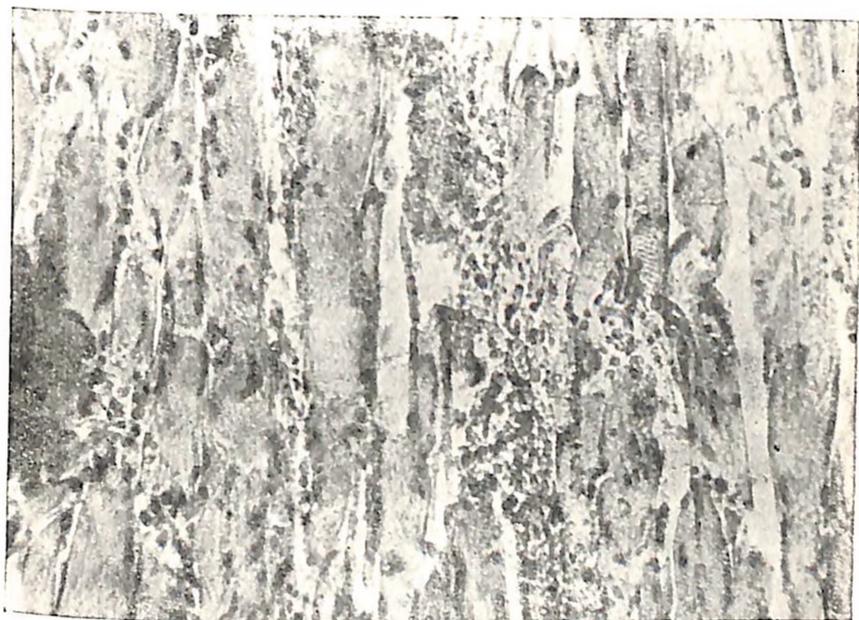


Рис. 11. Изменение капилляров после введения стрептомицина.
Крыса № 3. Забита через 3 часа после введения стрептомицина. Левая икроножная мышца. Резкое расширение капилляров, переполнение кровью, гиперемия мелких и средних сосудов, мелкие кровоизлияния в разных местах.
Окраска по ван Гизону. Увеличение 6x32.

Примерно такая же картина наблюдается и в месте внутримышечного введения лечебной дозы биомидина (рис. 12, 13, 14).

Введение в мышцы 0,4—0,5 мл экмолина в отличие от введения других антибиотиков вызывает резкие явления раздражения моторных нервных окончаний — невромы, колечки, крупные натёки. В то же время в чувствительных нервных образованиях (веретенах) отклонений от нормы не отмечено. Особых изменений ткани мышц в месте введения экмолина не наблюдается, кроме незначительной дегенерации отдельных мышечных волокон (рис. 15), и то далеко не всегда.

Введение в мышцы экмоновоциллина (40 000 ед в объеме 0,4 мл экмолина) вызывает через 3 дня ограниченную дегенерацию группы мышечных волокон. Наблюдается развитие воспалительного очага с небольшим скоплением лимфоцитов и нейтрофилов в центре. Воспалительный участок окружен неболь-

шим количеством соединительной ткани. Аксоны в пучках, претерминальные нервные волокна, аксоны в чувствительных веретенах нередко варикозны. Моторные нервные окончания несколько утолщены, изредка имеются колечки, свидетельствующие о явлениях раздражения (рис. 16).

Не углубляясь в детальный анализ изложенных материалов, можно отметить, что введение ряда антибиотиков внутримышечно вызывает определенные изменения в нервных образова-

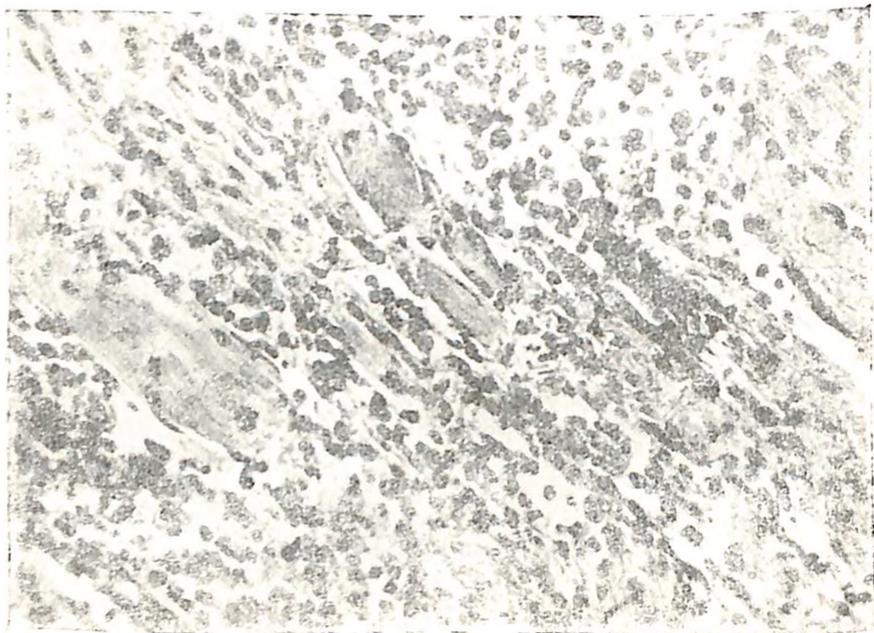


Рис. 12. Дегенерация и гибель мышечных волокон после лечения био-мицином.

Крыса № 31. Забита через 3 суток после начала лечения. Дегенерация и гибель мышечных волокон. Воспалительная реакция в месте введения препарата. Окраска по ван Гизону. Увеличение 6×32 .

ниях мышц. При этом не установлено достаточного соответствия между степенью изменения мышечной ткани и изменением ее нервных образований. Повидимому, устойчивость нервных образований к различным антибиотикам различна.

Мы поставили также задачу выяснить значение рефлекторного механизма в лечебном действии некоторых антибиотиков. Опыты проведены на белых крысах — модель инфекционного стафилококкового воспаления. После испытания чувствительности стафилококка к пенициллину мы вводили препарат в деафферентированные ткани (перерезка всех поясничных и крестцовых задних корешков спинного мозга). Успех пенициллинотерапии определялся по результатам наблюдений за течением и исходом воспаления (объем конечности, размеры воспалитель-



Рис. 13. Изменения двигательных нервных окончаний мышц после лечения биоминином.

Крыса № 31. Утолщение терминальных волокон.
Изображение по Бильшовскому-Гросс.

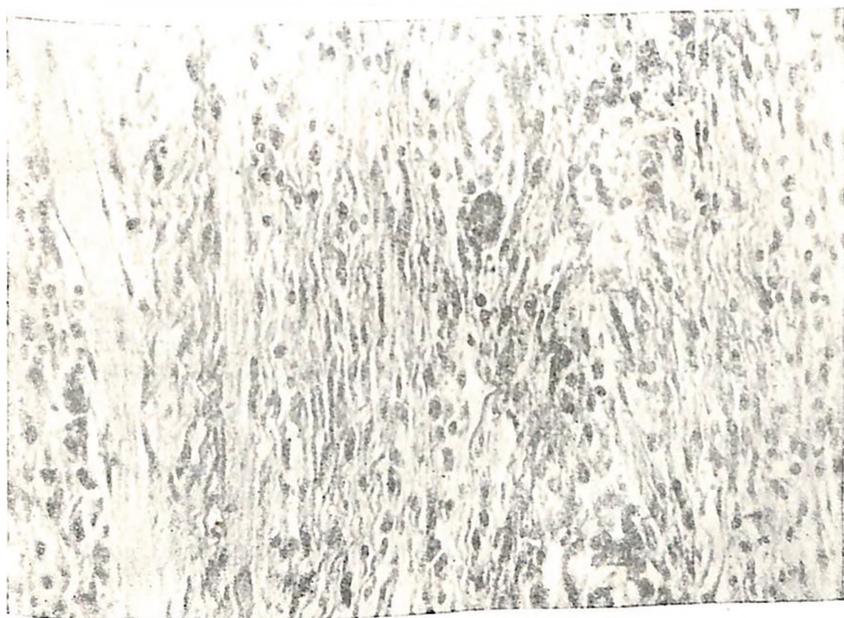


Рис 14. Развитие соединительной ткани и рубец на месте введения биоминина.

Крыса № 42. Забита через 14 суток после окончания лечения биоминином. Левая икроножная мышца.
Окраска по ван Гизону. Увеличение 6×32.

ного очага, контрактура мышц, температура кожи, сроки прорыва гнояного содержимого, время окончательного выздоровления и др.). Он не зависел от рефлекторного воздействия антибиотика на воспалительный очаг: для достижения лечебного эффекта необходимо поступление антибиотика через кровь к месту воспаления. Это, конечно, не исключает рефлекторных

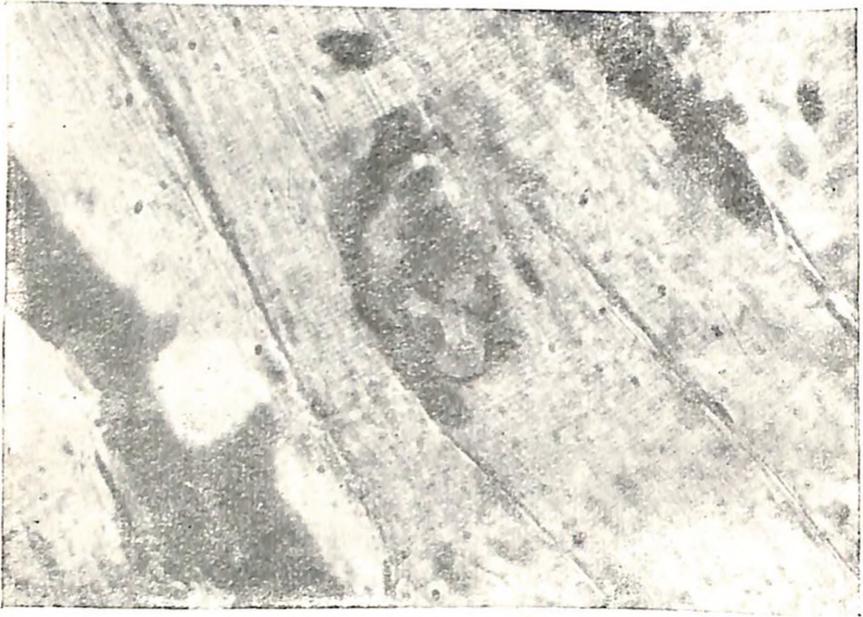


Рис. 15. Невромы моторных нервных окончаний после введения экмоллина. Крыса № 1. Забита после введения экмоллина в левую икроножную мышцу. Извистность терминальных нервных волокон. Импрегнация по Бильшовскому-Гресс.

воздействий с места введения антибиотика, но они, повидимому, не имеют специфического характера. Если такой же опыт ставили в условиях введения антибиотика в мышцы интактной конечности после вызывания инфекционного воспаления в тканях деафферентированной противоположной конечности, лечебный эффект оказывался значительно сниженным. Описанные опыты требуют дальнейшей экспериментальной расшифровки, однако уже сейчас можно предположить, что для эффекта экспериментальной терапии инфекционного воспаления существенное значение имеет афферентная иннервация вокруг воспалительного очага.

Эксперименты свидетельствуют, что побочное токсическое действие стрептомицина может осуществляться через нервную систему, повидимому, рефлекторно. Это лишний раз свидетельствует о целесообразности введения препаратов стрептомицина на растворе новокаина.

Дальнейшие опыты были поставлены с целью выяснения роли высших отделов головного мозга в процессе терапии антибиотиками. Развитие стафилококковой инфекции значительно влияет на условнорефлекторную и безусловнорефлекторную деятельность животных, что было показано в опытах на крысах. У животных вырабатывали по способу Л. П. Котляревского оп-



Рис. 16. Варикозность нервных волокон после лечения экмоновоциллином.

Крыса № 4. Забита после трехдневного лечения экмоновоциллином. Место введения. В воспалительном участке пучок нервных волокон с явлениями раздражения — варикозностью.
Импрегнация по Вильшовскому-Гросс.

ределенный стереотип двигательного-пищевых условных рефлексов на звук и свет (звук, дифференцировка звука, звук, свет). Введение стафилококка уже на следующий день вызывало нарушение условнорефлекторной деятельности (увеличение латентного периода, торможение рефлексов, фазовые состояния). После лечения пенициллином условнорефлекторная деятельность постепенно нормализовалась. Это происходило к моменту вскрытия гнойного воспалительного очага, в среднем на 8—10-й день после заражения.

При лечении стафилококкового воспаления биомикроорганизмом, разведенным на дистиллированной воде, отмечена интересная закономерность: восстановление нарушений высшей нервной деятельности происходило значительно быстрее, чем ликвидация инфекционного воспаления, условнорефлекторная деятель-

ность восстанавливалась через 10 дней, тогда как воспалительные изменения исчезали лишь к 23-му дню. Биомидин вводили из расчета 20 мг на 1 кг веса — 8 мг на 1 крысу, всего на курс 40 мг.

При лечении инфекционного воспаления биомидином, разведенным на 2% растворе новокаина, последствия инфекционного воспаления были ликвидированы через 10—17 дней. Во время лечения и на протяжении последующих дней наблюдалось значительное торможение условных рефлексов. Полностью условно-рефлекторная деятельность восстановилась значительно позднее, чем были ликвидированы воспалительные явления. Через 12 дней была обнаружена большая разница в клинических проявлениях воспаления. Контрольные опыты, поставленные с целью выяснения влияния инъекций 2% раствора новокаина на высшую первую деятельность животных, свидетельствовали о длительном торможении условных рефлексов.

Проведенные опыты свидетельствуют, что значительно лучший лечебный эффект биомидина при разведении его на 2% новокаине зависел от общего действия этого последнего, которое выражалось в развитии торможения высших отделов головного мозга.

Мы пытались также выяснить влияние функционального состояния высших отделов головного мозга на успех экспериментальной терапии антибиотиками.

Первая группа опытов была посвящена изучению влияния срыва высшей нервной деятельности на стафилококковое воспаление. У белых крыс предварительно вырабатывали стереотип двигательного-пищевого условных рефлексов, затем путем столкновения пищевого и оборонительного рефлексов вызывался срыв высшей нервной деятельности. У животных развивалось тяжелое невротическое состояние: они становились вялыми, малоподвижными, отказывались от еды, наблюдалось пучеглазие, шерсть становилась взъерошенной. После введения в мышцу таким животным золотистого стафилококка (2 млрд. микробных тел крысе весом в 200 г) у них наблюдались тяжелые местные и общие явления: развитие распространенных воспалительных изменений, множественные гнойники, значительно усиливалась вялость. Попытка лечить этих животных экмоновоциллином, который давал хороший результат у контрольных, окончилась неудачно. Животные были забиты или пали. На вскрытии обнаружено значительное увеличение селезенки, гиперплазия ее, иногда бронхопневмония. При гистологическом изучении материала отмечено все же некоторое усиление репаративных явлений под влиянием терапии, но при окраске по Грам-Вейнерту в воспалительно измененных тканях обнаружен стафилококк.

Возник вопрос о причинах отсутствия лечебного эффекта антибиотика, примененного в условиях срыва высшей нервной

деятельности. С целью получить ответ была изучена фагоцитарная активность лейкоцитов (по способу Н. В. Пучкова) у крыс до заражения золотистым стафилококком, а также при лечении их антибиотиком на фоне срыва высшей нервной деятельности. Оказалось, что срыв высшей нервной деятельности вызывает значительное снижение фагоцитарной активности лейкоцитов, сохраняющееся и после лечения экмоновоциллином. При сравнении этих данных с данными, полученными при изучении фагоцитарной активности у нормальных животных, видно, что пенициллин или биоминин, особенно в начале лечения, неизменно вызывал резкое повышение фагоцитарной активности лейкоцитов. Это свидетельствует о мобилизации защитных реакций организма под влиянием антибиотиков.

Необходимо было сравнить концентрацию препарата в крови животных со срывом высшей нервной деятельности и в крови нормальных после лечения их антибиотиками. Оказалось, что концентрация пенициллина в сыворотке крови у обеих групп животных была одинаковой. Определенно произведено по микрометоду Ермольевой и Ведьминой.

Таким образом, наши эксперименты свидетельствуют о существенном влиянии нарушений функционального состояния головного мозга на эффективность лечения антибиотиками.

Естественно было стремление получить обратный результат при другом воздействии на высшие отделы головного мозга. С этой целью была использована методика выработки оборонительных условных рефлексов у белых крыс. Животных помещали в специальную камеру, на дне которой были расположены на некотором расстоянии друг от друга электроды, соединенные с равноименными полюсами электрического тока. При включении электрического тока животные принимали оборонительные позы, предохраняющие их от его действия. Многократное сочетание этого раздражения со звуковыми раздражителями приводило к выработке оборонительных условных рефлексов. После этого животных заражали стафилококком в обычной дозировке. По сравнению с контрольными у подопытных крыс инфекционное воспаление отличалось особой легкостью, пенициллинотерапия быстро давала эффект (табл. 12).

Эти опыты еще раз подтверждают важное значение состояния высших отделов центральной нервной системы для исхода лечения инфекционного воспаления. Они также свидетельствуют о возможности повышения иммунологического состояния организма, усиления его резистентности к инфекции в случае условнорефлекторной оборонительной реакции к неспецифическим чрезвычайным раздражителям.

Изучение динамики гистологических изменений путем применения окраски по способу Ясвонна и по ван Гизону показало, что пенициллин в применявшихся нами дозах вызывает значительное усиление пролиферации соединительной ткани в участке

Степень развития воспалительной контрактуры мышц у животных подопытной и контрольной группы

Крысы	Подопытные		Контрольные	
	леченные	нелеченные	леченные	нелеченные
1-е сутки наблюдения				
1	0	±	±	++
2	0	±	++	+++
3	0	+++	0	+++
4	0	0	+++	+++
5	0	+++	+++	+++
2-е сутки наблюдения				
1	0	0	0	+++
2	0	0	0	+++
3	0	++	0	+++
4	0	0	++	++
5	0	+++	+	+++
3-и сутки наблюдения				
1	0	0	0	0
2	0	0	0	+++
3	0	0	0	+++
4	0	0	+	±
5	0	+++	0	+++
4-е сутки наблюдения				
1	0	0	0	0
2	0	0	0	+++
3	0	0	0	+++
4	0	0	+	0
5	0	0	0	+++

Условные обозначения: 0 контрактуры нет; + контрактура; ++ контрактура выражена; +++ контрактура резко выражена; ± контрактура слабо выражена.

асептического воспалительного очага. Это соответствует наблюдениям и других авторов, которые показали усиление роста культуры соединительной ткани под влиянием определенных концентраций пенициллина и стрептомицина (Е. Д. Тимофеевская), и клиническим наблюдениям над влиянием пенициллина на гнойное воспаление (В. Я. Шлапоберский).

В кратком сообщении не представляется возможным достаточно полно изложить наши экспериментальные данные, еще меньше места пришлось уделить их интерпретации. Однако, как

нам кажется, они достаточно убедительно свидетельствуют о важной роли нервной системы в механизмах лечебного воздействия антибиотиков на макроорганизм. Из этого вытекает необходимость правильного сочетания этиотропной и патогенетической терапии инфекционного процесса. В частности, для успешного лечения местных проявлений инфекционного процесса необходимо применять неспецифические (в том числе фармакологические) воздействия, повышающие иммунологическую реактивность организма. С этой точки зрения заслуживают внимания антибиотики в комбинации с другими воздействиями, влияющими на нейро-гуморальную регуляцию обмена веществ в тканях.

На необходимость патогенетической трактовки лечебного влияния новоканна в свое время указывали А. Д. Сперанский и А. В. Вишневецкий, а в комбинации с пенициллином — А. А. Вишневецкий. На основании представленных материалов мы склонны еще более расширить это положение.

Применяя антибиотик на том или другом растворителе, необходимо помнить о комбинированном их действии на макроорганизм. Следует, повидному, искать такие препараты, которые одновременно не только удлиняли бы всасывание антибиотиков, но и, являясь раздражителями нервной системы, влияли бы в свою очередь на патологический процесс. Кроме того, всегда необходимо учитывать состояние макроорганизма и его нервной системы, что в значительной степени определяет успех терапии. При соответствующих показаниях надо принимать меры для нормализации состояния всего организма и его нервной системы.

О МЕХАНИЗМЕ ВЛИЯНИЯ СТРЕПТОМИЦИНА НА НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

Кандидат медицинских наук *Г. С. Кап*

Ленинградский научно-исследовательский туберкулезный институт

В литературе имеются многочисленные сообщения о влиянии стрептомицина на нервную систему. В большинстве из них обсуждается вопрос о влиянии антибиотика на слуховой и зрительный нервы, на вестибулярный аппарат. Однако нет обстоятельных физиологических исследований, посвященных изучению влияния стрептомицина на различные звенья нервной системы. В настоящем сообщении представлены краткие итоги наблюдений, проводившихся с 1951 г. И. Э. Габер, а затем нами в Ленинградском туберкулезном институте.

Мы считали нужным прежде всего установить, может ли стрептомицин — чужеродное для организма химическое соединение — оказывать прямое влияние на хеморецепторы. Для этого тот или иной орган (петли тонкого кишечника, селезенка, задняя конечность) изолировали от общего кровотока, сохраняя нервные связи со всем организмом по методике В. И. Черниговского. Обычная перфузия раствором Рингера заменялась на некоторое время (5—15—30—45 минут) перфузией оксигенированным физиологическим раствором, содержащим стрептомицин.

Было установлено, что при кратковременном контакте с хеморецепторами стрептомицин не влияет на них. При длительном же воздействии на изолированную от общего кровотока ткань стрептомицин угнетает возбудимость тканевых хеморецепторов к обычно применяемым раздражителям (углекислота, ацетилхолин, никотин). Угнетение, как правило, было глубоким, иногда рефлексы на перечисленные раздражители совсем исчезали. Такое влияние стрептомицин оказывал на тканевые хеморецепторы лишь при применении больших доз: через органы пропускали раствор, содержащий до 400 и даже 1000 ед стрептомицина в 1 мл.

Дальнейшим этапом исследования явилось установление других возможных точек приложения действия стрептомицина

в первой системе. Прежде всего надо было решить вопрос о том, каково влияние стрептомицина на центральные звенья рефлекторной интерорецептивной дуги. Для этого так же, как описано выше, осуществлялась перфузия петли тонкой кишки, селезенки, почки, задней конечности. Далее изучалась возбудимость хеморецепторов изолированного органа при воздействии углекислотой, ацетилхолином, никотином. Затем вводили стрептомицин внутримышечно в дозах 150 000—200 000—350 000 ед и внутривенно в дозах 40 000—90 000 ед.

Результаты опытов оказались одинаковыми и вполне закономерными. Уже через 15—20 минут, иногда и раньше, после внутримышечной инъекции стрептомицина величина рефлексов с хеморецепторов на кровяное давление начинала уменьшаться. Постепенно, в течение 20—40—60 минут, возбудимость хеморецепторов к применявшимся раздражителям падала. Нередко соответствующие рефлексы оказывались полностью угнетены. Действие стрептомицина, обычно достигнув максимума через 30—40 минут, в дальнейшем (2—3 часа наблюдения) не ослабевало.

Итак, под влиянием стрептомицина, введенного парентерально, угнетаются рефлексы с хеморецепторов ряда органов, изолированных от общего кровообращения. Так как по условиям опыта антибиотик не мог оказывать прямого влияния на хеморецепторы этих органов, можно полагать, что эффект угнетения соответствующих рефлексов обусловлен либо прямым его воздействием на центральную первую систему, либо на эффекторную часть рефлекторной дуги.

Следующие эксперименты решили этот вопрос. В большинстве опытов введение в организм стрептомицина в дозах, аналогичных выключающим рефлексы с хеморецепторов органов, изолированных от общего кровотока, не угнетало рефлексы с механорецепторов, а также с периферических нервов при раздражении их электричеством.

Избирательность влияния антибиотика на раздражение определенного вида интерорецепторов установлена и в тех опытах, где одновременно испытывалось влияние стрептомицина на рефлексы с хеморецепторов органов, изолированных от общего кровообращения, и на рефлексы с механорецепторов, а также с периферического соматического центростремительного нерва. Рефлексы с хеморецепторов в этих наблюдениях, как и в описанных выше, были значительно угнетены, а в части случаев и совсем исчезали. Рефлексы с механорецепторов и соматического нерва в части опытов возрастали, в части — оставались неизменными и лишь в некоторых были несколько угнетены.

Аналогичное явление обнаружено и тогда, когда с одного органа испытывали рефлексы и с хеморецепторов, и с механорецепторов (кишечник) или с хеморецепторов и с периферического центростремительного соматического нерва (задняя

конечность). При внутримышечном введении стрептомицина в этих опытах избирательно угнетались только рефлексы на химические раздражители. Наконец, было показано, что стрептомицин практически не влияет на симпатический и парасимпатический отделы нервной системы.

Все эти опыты свидетельствуют, что стрептомицин в применявшихся дозировках не обладает прямым влиянием на эффекторную часть рефлекторной дуги, ибо рефлексы с механорецепторов и нервов в большинстве опытов сохранялись, тогда как рефлексы с хеморецепторов — угнетались. Подкрепляло этот вывод и отсутствие сколько-нибудь заметного влияния антибиотика на проведение возбуждения с симпатического и парасимпатического нервов на соответствующие эффекторные органы. Стало быть, эффект угнетения рефлексов с хеморецепторов перфузируемых органов обусловлен прямым влиянием стрептомицина на «центральный конец» хеморецепторных центростремительных путей.

В специальных опытах установлено, что свойство стрептомицина избирательно угнетать рефлексы с хеморецепторов сохраняется и в случае, если животное подвергается децеребрации (удалению участка мозга между передними и задними четверохолмиями). Из этого следует, что эффект избирательного влияния стрептомицина на афферентные пути от хеморецепторов осуществляется в центральной нервной системе на уровне ниже среднего мозга.

Следует отметить, что в рассмотренных опытах, а также и в других специально поставленных для этой цели экспериментах установлено избирательное блокирующее влияние стрептомицина на рефлексы с хеморецепторов на кровяное давление и на дыхание. При внутримышечном или внутривенном его введении это свойство проявляется также и при инъекции препарата в субарахноидальное пространство в дозах, в 10 раз меньших, чем при внутримышечном его введении. Угнетающее действие стрептомицина при введении в подоболочечное пространство проявляется через 7—20 минут.

Приведенные данные получены в условиях наркоза. Представляло интерес проверить закономерность действия стрептомицина в опытах без применения наркоза. Для этого в хронических экспериментах на кошках исследовалось влияние стрептомицина на рефлексы с хемо- и механорецепторов на состав лейкоцитов периферической крови. Было показано, что стрептомицин угнетает лейкоцитарный рефлекс, вызываемый раздражением тканевых хеморецепторов (при введении молока в мышцу бедра), и не ослабляет заметно лейкоцитарный рефлекс, вызываемый раздражением механорецепторов (при раздувании в полости желудка резинового баллона). Эти наблюдения отчетливо показали, что стрептомицин в явно нетоксических дозах (200 000 ед на кошку) в условиях хронического экспе-

римента без применения наркоза и без нарушения поведения животных оказывает такое же строго избирательное действие на внутренний химический анализатор, как и в условиях наркоза. Суммируя результаты опытов, можно сказать, что, бесспорно, стрептомицин в примененных нами дозировках оказывает избирательное угнетающее действие на рефлексы с хеморецепторов. Степень выраженности угнетения зависит от дозы, времени, прошедшего после введения препарата, индивидуальных особенностей подопытных животных, интенсивности раздражения хеморецепторов и пути введения антибиотика.

Стрептомицин блокирует рефлексы, вызываемые химическими раздражениями, двояким образом. Он может прямо понижать возбудимость тканевых хеморецепторов. Но этот механизм имеет существенное значение лишь при создании высоких концентраций антибиотика при местном его применении; при внутримышечном, внутривенном или субокципитальном введении этот механизм имеет второстепенное значение. В таких случаях особое значение приобретает свойство стрептомицина оказывать прямое блокирующее влияние на элементы центральной нервной системы, расположенные ниже четверохолмия, которые воспринимают (а может быть и проводят) импульсы от тканевых хеморецепторов. В итоге нарушается рефлекторный путь с хеморецепторов периферии, даже если сами рецепторы не подвергаются прямому угнетающему влиянию препарата (в наших опытах при перфузии органа — до его введения), но полностью сохраняется возбудимость тех центральных нервных элементов, которые воспринимают импульсы от механорецепторов. Своеобразная тропность антибиотика к подкорковой части внутреннего химического анализатора подтверждается и опытами с изучением влияния стрептомицина на высшую нервную деятельность.

Значение установленных факторов для понимания механизма лечебного действия антибиотика вытекает из следующего. Было показано, что стрептомицин блокирует афферентные системы внутренних органов не только к адекватным химическим раздражителям, но и к специфическому туберкулезному антигену и к ряду других неспецифических антигенных раздражителей. Так, установлено, что стрептомицин ослабляет или предупреждает развитие анафилактического шока, гемотрансфузионного шока.

Антибиотик блокирует хеморецепторы и к неантигенным патогенным раздражителям, в частности, введение стрептомицина значительно повышает устойчивость подопытных животных к кислородному голоданию. В отличие от этого антигенные реакции, осуществляющиеся путем прямого влияния антигена на исполнительный орган, не изменяются под действием стрептомицина (например, нарастание титра агглютининов при иммунизации убитыми бактерияльными телами).

Из всего изложенного следует, что блокирующее действие стрептомицина на внутренний химический анализатор обуславливает торможение рефлекторных патогенных реакций, вызываемых возбудителем туберкулеза, продуктами его жизнедеятельности и продуктами тканевого распада, и вместе с тем повышает устойчивость организма к кислородному голоданию. На этом основании мы полагаем, что стрептомицин можно рассматривать как этиологическое и патогенетическое лечебное средство. Такое понимание, основанное на многочисленных экспериментальных данных, позволяет объяснить многое из того, что было неясно при попытке оценить явления, сопровождающие и обуславливающие лечебный эффект, лишь с точки зрения классических представлений об антагонизме между микробом и антибиотиком.

ВЛИЯНИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА НА ЦИРКУЛЯЦИЮ АНТИБИОТИКОВ

Доктор биологических наук *С. Д. Юдинцев*

Институт по изысканию новых антибиотиков АМН СССР

Действие антибиотиков на инфекционный процесс обуславливается, с одной стороны, непосредственным влиянием лечебного препарата на возбудителя заболевания, а с другой стороны, состоянием защитных сил организма. Совершенно очевидно, что лечебный эффект этих препаратов может проявляться лишь при непосредственном контакте антибиотика с микробом. Следовательно, концентрация антибиотического вещества в организме в известной степени определяет лечебную эффективность антибиотической терапии, поэтому изучение концентрации антибиотических веществ в крови и тканях организма имеет важное практическое значение. Не менее существенное значение для клинической практики представляет вопрос о влиянии физиологического состояния организма на циркуляцию антибиотиков.

Выявление влияния физиологического состояния организма на циркуляцию антибиотиков позволило бы объяснить те индивидуальные колебания в скорости всасывания и выделения антибиотиков, которые постоянно наблюдаются в клинике. При постановке этих вопросов мы исходили с позиций физиологического учения И. П. Павлова, рассматривающего организм как единое целое, находящееся в непрерывном уравнивании с условиями внешней среды.

В настоящем сообщении приводятся экспериментальные данные о влиянии торможения, удаления щитовидной железы и половых желез на циркуляцию антибиотиков в организме животных. Мы сделали также попытку определить влияние, которое могут оказывать на циркуляцию антибиотиков такие факторы, как голодание и температура тела животного.

Влияние медикаментозного сна на циркуляцию антибиотиков. И. П. Павлов показал охранительную и целебную роль процесса торможения. Медикаментозный сон, вызывая охранительное торможение нервной

системы, изменяет реактивность организма, а следовательно, и течение инфекционно-воспалительного процесса обычно в благоприятную сторону, но при этом не всегда удается ликвидировать инфекцию. Отсюда совершенно естественное желание использовать при медикаментозном сне антибиотики как сильные антибактериальные средства. Однако совместное применение антибиотиков и терапии сном изучено еще недостаточно.

Изучение циркуляции альбомуцина и пенициллина в условиях медикаментозного сна было проведено нами на 61 кролике. Антибиотики вводили подкожно одновременно спящим и контрольным кроликам: альбомуцин в дозе 100 000 ед/кг, пени-

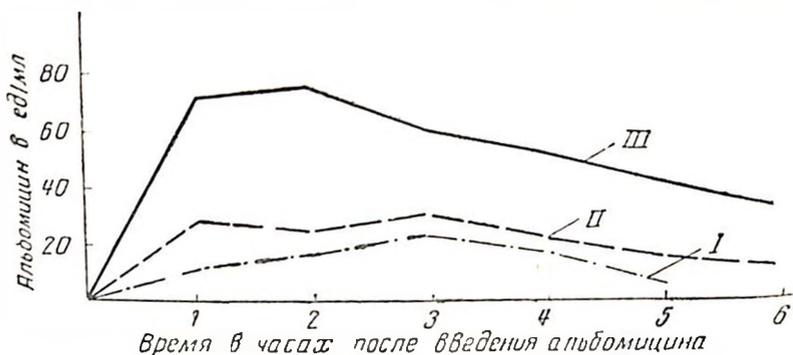


Рис. 17. Концентрация альбомуцина в крови у кроликов в условиях медикаментозного сна.

I — концентрация альбомуцина в крови у спящих кроликов, получивших хлоралгидрат; II — концентрация альбомуцина в крови спящих кроликов, получивших раствор уретана с вероналом; III — концентрация альбомуцина в крови бодрствующих кроликов.

циллин — в дозе 2000 ед/кг. Опыты показали, что при медикаментозном сне, вызванном как веронал-уретаном, так и хлоралгидратом, всасывание альбомуцина и пенициллина в организме замедляется (рис. 17).

При медикаментозном сне концентрация альбомуцина в крови в продолжение всего опыта была ниже, чем у контрольных кроликов. Концентрация антибиотика в крови у спящих животных медленно нарастает в течение трех первых часов после его введения, причем в течение двух первых часов она примерно в 3—4 раза ниже, чем у контрольных животных. Через 3 часа после введения антибиотика концентрация альбомуцина начинает снижаться и к 5-му часу падает до 6 ед в 1 мл крови. Таким образом, у кроликов, находящихся в условиях медикаментозного сна, циркуляция альбомуцина резко изменяется по сравнению с циркуляцией его у контрольных животных. Эти изменения выражаются в более быстром исчезновении антибиотика из крови и в более низкой концентрации его в крови, чем у контрольных животных. Аналогичные данные

были получены и при изучении концентрации пенициллина (рис. 18).

Динамика выделения альбомуцина у спящих и у бодрствующих животных имеет существенные различия. У кроликов, находящихся в условиях медикаментозного сна, выделение альбомуцина с мочой в течение трех первых часов после его

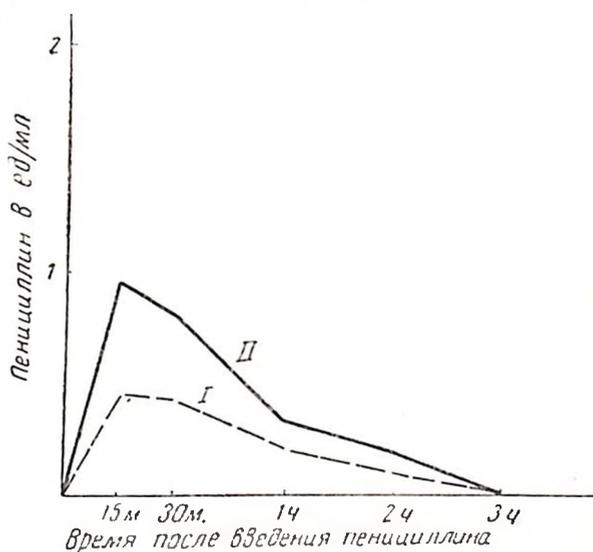


Рис. 18. Концентрация пенициллина в крови кроликов в условиях медикаментозного сна.

I — концентрация пенициллина в крови спящих кроликов; II — концентрация пенициллина в крови бодрствующих кроликов.

введения происходит медленнее, чем у контрольных. Так, к концу 3-го часа у подопытных животных в среднем выделилось 49 700 ед альбомуцина (17,17% введенной дозы), а у контрольных — 66 840 ед (23,05% введенной дозы). Но падение скорости выделения альбомуцина с мочой, которое у животных обеих групп наблюдается с 4-го часа после введения препарата, происходит значительно медленнее у спящих кроликов, чем у животных контрольной группы. В дальнейшем эти различия в выделении альбомуцина с мочой спящих и у контрольных животных становятся еще заметнее, и за ночной период, с 17 часов до 9 часов следующего дня (за 16 часов), с мочой у спящих кроликов выделялось в 5,3 раза больше альбомуцина, чем у контрольных.

Был определен индекс очищения крови от альбомуцина у спящих и бодрствующих животных на основании данных, полученных за два первых часа после введения альбомуцина, когда в крови содержится большое количество свободного антибиотика. Средний индекс очищения крови от альбомуцина

для 7 бодрствующих кроликов равен 24,7 мл, для 4 кроликов, усыпленных хлоралгидратом — 28,5 мл. Таким образом, функциональная способность почек у спящих животных несколько выше, чем у контрольных. Следовательно, те различия в циркуляции альбумина, которые наблюдаются у спящих и контрольных кроликов, обуславливаются не изменением функциональной способности почек под влиянием снотворных препаратов, а, вероятно, замедлением всасывания альбумина и проникновения его в кровь у спящих животных.

Установлено, что эффективность антибиотической терапии в очень большой степени зависит от концентрации препарата в очагах поражения, а последняя в значительной мере определяется содержанием антибиотика в кровяном русле. Совершенно очевидно, что в условиях медикаментозного сна эффективность применения антибиотиков будет слабее, чем у животных в бодрствующем состоянии. При некоторых инфекционных процессах, особенно хронических, можно применять с успехом и медикаментозный сон, изменяющий реактивность организма, но в таких случаях следует назначать антибиотики и медикаментозный сон не одновременно, а поочередно, чтобы полностью использовать терапевтическую активность антибиотиков.

Влияние некоторых гуморальных факторов на всасывание, распространение в организме и выделение с мочой антибиотических веществ. В работах М. К. Петровой, Б. М. Завадовского, Н. И. Красногорского, В. М. Архангельского, Р. П. Ольянской и др. показано, что всякое нарушение функции какого-либо секреторного органа неизбежно вызывает нарушение деятельности коры головного мозга. Удаление щитовидной железы или половых желез изменяет постоянство внутренней среды организма, единство нейро-гуморальных регуляций. В результате изменяется и возбудимость коры больших полушарий, нарушается условнорефлекторная деятельность, снижается общий обмен организма, особенно интенсивность окислительно-восстановительных процессов, т. е. изменяется физиологическое состояние организма в целом.

Опыты по изучению циркуляции и выделения из организма альбумина, стрептомицина и пенициллина у тиреоидэктомированных и кастрированных животных были поставлены на 99 кроликах. Полученные данные показывают, что у таких животных концентрация этих антибиотиков в крови сохраняется на значительно более высоком уровне и более длительное время, чем у контрольных. Выделение антибиотиков с мочой у подопытных животных происходит слабее и общее количество выделенного антибиотика значительно ниже, чем у контрольных. Так, при введении одинаковых доз стрептомицина у тиреоидэктомированных кроликов выделяется с мочой за 24 часа 49,2% введенной дозы, а у контрольных за то же время—75%.

Соответствующие количества альбомуцина равняются 24 и 35%. Аналогичные результаты были получены при изучении циркуляции в крови альбомуцина и пенициллина у кастрированных кроликов (рис. 19).

Так как у нормальных кроликов антибиотик выводится с мочой быстрее и в больших количествах, то совершенно очевидно, что в организме сохраняется меньше лечебного препарата и более короткое время. Наоборот, в организме тиреоидэктомированных и кастрированных кроликов сохраняется боль-



Рис. 19. Концентрация пенициллина в крови кастрированных кроликов при подкожном введении 2000 ед/кг.

I — концентрация пенициллина в крови кастрированных кроликов; *II* — концентрации пенициллина в крови нормальных кроликов.

шее количество препарата и более длительное время. Интересно отметить, что эта закономерность установлена при опытах со всеми тремя антибиотиками, очень различными по химической природе. Следовательно, мы вправе предположить, что замедление выделения различных антибиотиков из организма кастрированного или тиреоидэктомированного животного обусловлено не каким-то особым фармакологическим действием определенного антибиотика. В настоящее время мы знаем, что фармакологические свойства пенициллина, стрептомицина и альбомуцина очень различны. Таким образом, результаты приведенных наблюдений можно объяснить общей перестройкой организма после удаления щитовидной железы или кастрации, способствующей сохранению в организме всех изученных нами антибиотиков более длительное время.

Полученные данные можно объяснить лишь опосредованным действием, связанным с отсутствием гормональных влияний на организм и в первую очередь — на нервную систему, которая регулирует все жизненные функции организма. Лишение организма одного или двух очень различных между собой гормонов оказывает в конечном счете одинаковое действие на циркуляцию антибиотиков.

Для определения у подопытных животных отклонений в концентрации антибиотиков в крови, а также их количества,

выделенного с мочой, мы приняли данные, полученные у контрольных кроликов, за 100 и вычислили отклонения у подопытных животных в процентах по отношению к контролю (рис. 20).

Полученные данные показывают, что выделение альбумина и пенициллина в течение всего опыта у тиреоидэктомированных кроликов отстает на 20—40% от выделения этих пре-

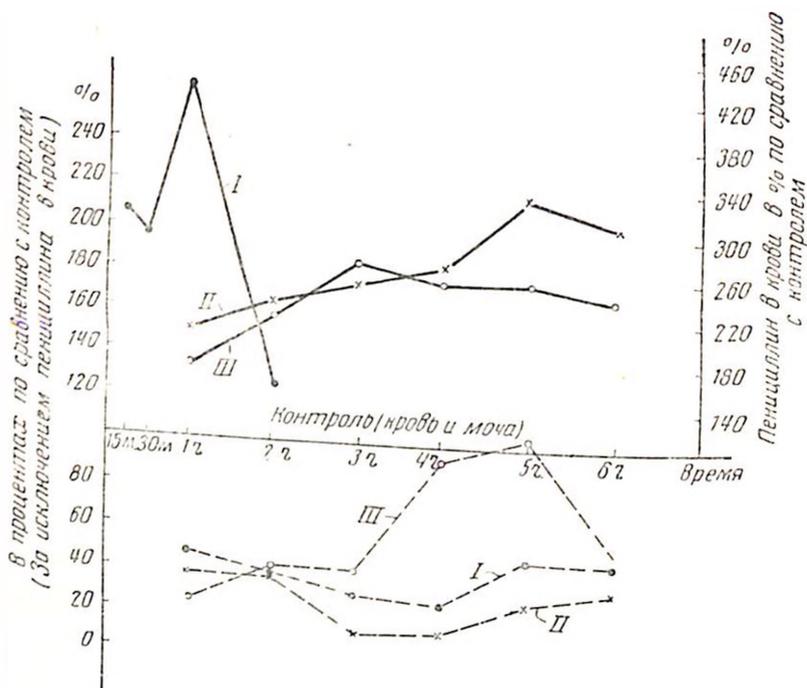


Рис. 20. Содержание пенициллина, стрептомицина и альбумина в крови и моче тиреоидэктомированных животных. Прерывистые линии — содержание антибиотиков в моче; сплошные линии — содержание антибиотиков в крови: I — пенициллин, II — стрептомицин, III — альбумин.

паратов у контрольных. Для стрептомицина эта разница достигает в начале опыта 58% и снижается к 24-му часу до 35%. Мы определили количество мочи, выделенное за первые шесть часов у неоперированных и тиреоидэктомированных кроликов. Несмотря на то, что у тиреоидэктомированных выделилось в 1,3—2,3 раза больше мочи, количество выделившихся антибиодовательно, выделение почками антибиотиков происходит в известной степени независимо от выделения воды. Мы установили, что в крови тиреоидэктомированных кроликов концент-

рация всех трех антибиотиков значительно выше, чем у контрольных, и в тоже время концентрация их в моче значительно ниже. Прохождение различных веществ через почечный фильтр представляет, несомненно, весьма сложное явление и зависит главным образом от функционального состояния почек. Для получения более точных данных мы определили средние индексы очищения крови от альбумина и стрептомицина у тиреоидэктомированных и контрольных кроликов. Средний индекс очищения крови от альбумина для пяти контрольных кроликов равнялся в этой серии опытов 18 мл, а для 9 тиреоидэктомированных животных — 5,3 мл, т. е. был в 3,4 раза ниже. Средний индекс очищения крови от стрептомицина для 10 нормальных животных равнялся 56,5 мл, а для 10 тиреоидэктомированных — 13,4 мл, т. е. был в 4,2 раза ниже, что говорит о резком снижении выделительной функции почек у тиреоидэктомированных животных. Следовательно, после удаления щитовидной железы в организме происходит сложная перестройка различных физиологических функций, сопровождающаяся изменением почечного фильтра. Прохождение различных органических веществ через почечный фильтр у тиреоидэктомированных и кастрированных животных происходит более медленно.

Данные приведенных нами экспериментальных исследований циркуляции антибиотиков в крови животного и выделения их с мочой говорят об огромном влиянии физиологического состояния организма, особенно нейро-гуморальных регуляций, на судьбу вводимых антибиотических веществ. Это обстоятельство до последнего времени недостаточно учитывалось при изучении циркуляции антибиотиков в организме животных и человека.

Влияние лихорадочного состояния животного. Особый интерес для клиники представляет циркуляция антибиотиков в условиях лихорадочного состояния организма. Для повышения температуры тела кроликам за сутки до введения антибиотика внутривенно вводили суспензию золотистых стафилококков — 20 млрд. бактериальных тел, предварительно убитых нагреванием в продолжение 1½—2 часов в водяной бане при температуре 58—60°. В момент первого введения антибиотика средняя ректальная температура животных, получавших суспензию стафилококков, равнялась 39,6°. Средняя ректальная температура контрольных кроликов была 38,4°. Мы считаем, что повышение температуры кроликов, вызванное введением суспензии убитых стафилококков, наиболее соответствует лихорадочному состоянию при инфекционных процессах (в условиях клиники), для лечения которых и предназначаются антибиотики.

После однократного подкожного введения 100 000 ед альбумина содержание его в крови у кроликов с повышенной

температурой тела (в продолжение 6 часов наблюдения) было в два раза ниже, чем у контрольных животных. После введения через 24 часа второй такой же дозы альбомуцина содержание антибиотика в крови лихорадящего животного повысилось по сравнению с концентрацией препарата в крови за первые сутки. Тем не менее, содержание антибиотика у этих животных оставалось значительно ниже, чем у контрольных (рис. 21). Отсюда можно сделать вывод, что лихорадочное со-

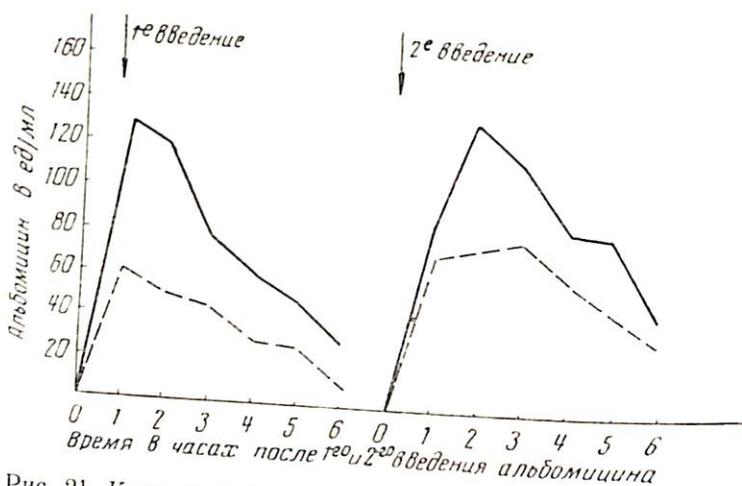


Рис. 21. Концентрация альбомуцина в крови кролика в условиях лихорадочного состояния при подкожном введении 100 000 ед/кг 2 дня подряд.
 I — концентрация альбомуцина в крови при лихорадочном состоянии кролика; II — концентрация альбомуцина в крови у нормального кролика.

I — — — — — II

стояние организма оказывает значительное влияние на уровень концентрации альбомуцина в крови, а тем самым — и на лечебное действие антибиотика.

У животных, находящихся в лихорадочном состоянии, выделяется с мочой в 5—10 раз меньше альбомуцина, чем у контрольных, следовательно, он разрушается в организме и выводится в виде соединений, лишенных антибактериальной активности. Известно, что температура тела повышается за счет усиления процессов окисления, происходящих в организме. Очевидно, как альбомуцин, так и другие антибиотики разрушаются быстрее в организме, находящемся в условиях лихорадочного состояния, чем у здоровых животных. У животных с повышенной температурой тела функциональная способность почек резко понижена. Средний индекс очищения крови от альбомуцина у животных, которым была введена суспензия золотистого стафилококка, равнялся 3,2 мл вместо 18—24 мл у

контрольных. По всей вероятности, замедление выделения чужеродных веществ почками обуславливается в данном случае интоксикацией, вызванной бактериальными эндотоксинами. Известно, что при острых бактериальных заболеваниях часто наблюдается нарушение выделительной функции почек. Вследствие быстрого разрушения антибиотика в организме содержание его в крови, несмотря на снижение функциональной способности почек, остается сравнительно низким.

Циркуляция антибиотиков в условиях голодания. В. В. Пашутин указывал на то, что процесс голодания играет весьма большую роль в патологии животного ор-

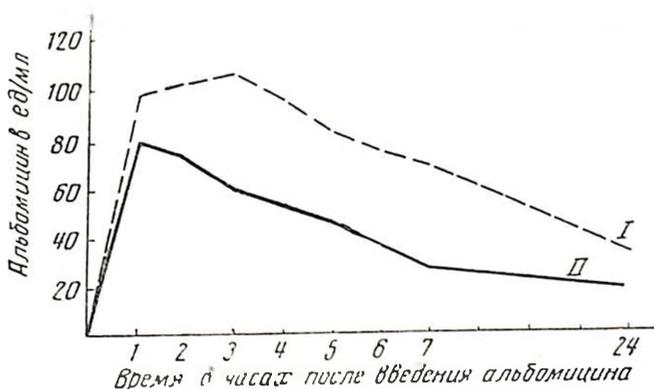


Рис. 22. Концентрация альбумина в крови голодающего кролика при подкожном введении 100 000 ед/кг.

I — концентрации альбумина в крови голодающего кролика; II — концентрации альбумина в крови нормального кролика.

ганизма, так как у редкого субъекта, считающегося в обычном смысле больным, нет явлений какой-либо из форм голодания. Голодание или недостаточное питание имеет очень важное значение для клиники, так как при большинстве заболеваний пищевой рацион в том или ином направлении ограничивается: в результате ли самого патологического состояния больного, ли хронического состояния, недостаточного усвоения пищи, ли же по предписанию врача, поэтому патологический процесс развивается на фоне относительного голодания организма.

Таким образом, в клинических условиях мы постоянно встречаемся с необходимостью применения антибактериальных препаратов у больных, находящихся в условиях относительного голодания. Поэтому мы поставили задачу проследить циркуляцию антибиотиков — альбумина, стрептомицина, пенициллина — в эксперименте на животных в условиях длительного, в продолжение 14 дней, голодания при получении ими только воды. За время голодания животные теряли до $\frac{1}{3}$ своего первоначального веса. Проведенное нами изучение цир-

куляции альбумина и динамики выделения его с мочой у кроликов в условиях длительного голодания показало, что концентрация альбумина в крови голодающего кролика при однократном введении ему препарата в дозе 100 000 ед/кг в полтора раза выше, чем у контрольного (рис. 22). Кроме того,

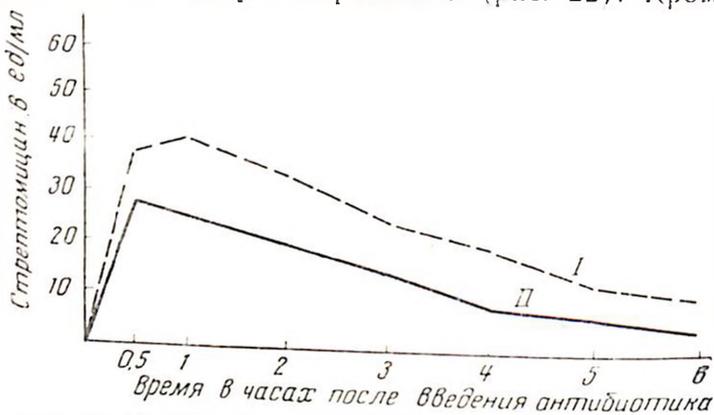


Рис. 23. Концентрация стрептомицина в крови голодающих и нормальных кроликов при подкожном введении 50 000 ед/кг.

I — концентрация стрептомицина в крови голодающего кролика; II — концентрация стрептомицина в крови нормального кролика.

при голодании организма антибиотик содержится в крови более продолжительное время, чем в норме. Однако, несмотря на более высокую концентрацию альбумина в крови голодающих животных, с мочой его выделяется во много раз меньше, чем у контрольных. Объясняется это отчасти тем, что выделительная функция почек у голодающих животных резко изменена. Индекс очищения крови от альбумина у этих кроликов равнялся в среднем 0,9 мл вместо 18—24 мл у контрольных.



Рис. 24. Концентрация пенициллина в крови голодающих и нормальных кроликов при подкожном введении 2000 ед/кг.

I — концентрация пенициллина в крови голодающего кролика; II — концентрация пенициллина в крови нормального кролика.

В условиях голодания животного циркуляция стрептомицина и пенициллина происходит так же, как циркуляция альбумина (рис. 23, 24).

Таким образом, одни и те же закономерности,

установленные нами при изучении всасывания в кровь, распределения и выделения в условиях голодания трех различных по своему спектру действия на бактерий и химической природе антибиотиков, говорят о том, что одним из определяющих моментов в циркуляции антибиотиков является физиологическое состояние организма.

Клинические наблюдения показывают, что при введении с лечебной целью одной и той же дозы антибиотика различным больным концентрация препарата в крови у них колеблется в довольно широких пределах. Вследствие этого эффект применения антибиотиков у различных больных будет неодинаков. Скорость выделения антибиотических веществ из организма больных также неодинакова, что отражается на эффективности терапии. Закономерности, установленные нами при изучении влияния физиологического состояния организма на циркуляцию антибиотиков, хорошо объясняют те индивидуальные различия в скорости всасывания, распределения и выведения их из организма, которые обычно наблюдаются у больных. Количество гормонов, секретируемых эндокринными железами, далеко не одинаково у различных больных. Наши экспериментальные данные показывают, что гормоны щитовидной железы и половых желез оказывают значительное влияние на скорость выделения лечебных препаратов почками. Точно так же уровень концентрации антибиотиков в крови и скорость выведения их с мочой будут зависеть от температуры тела больного, температуры окружающей среды, диеты, степени истощения организма, водного обмена и других условий.

Проведенные нами опыты показывают влияние торможения коры головного мозга, нейро-гуморальных факторов, влияние внешних условий и интенсивности процессов обмена на всасывание, распределение в организме и выделение антибиотиков.

Так как все функции в организме связаны между собой и эта взаимная связь координируется корой больших полушарий головного мозга, то нам кажется несомненным, что и процессы циркуляции антибиотиков в организме животного находятся под регулирующим влиянием нервной системы.

ЗНАЧЕНИЕ ЗАЩИТНЫХ РЕАКЦИЙ ОРГАНИЗМА ПРИ ПЕНИЦИЛЛИНОТЕРАПИИ

Кандидат медицинских наук *В. Н. Соловьев*

Институт нормальной и патологической физиологии АМН СССР

Решающее значение защитных реакций организма для эффективности терапии инфекционных процессов антибиотиками в настоящее время почти общепризнано.

Существует несколько путей повышения эффективности терапии антибиотиками. Один из них, подробно освещенный в работах З. В. Ермольевой, — это изыскание способов наиболее длительного поддержания в крови оптимальных концентраций антибиотиков. Другой путь — комбинирование антибиотиков с различными лечебными мероприятиями, что чаще всего и применяется в клинической практике. Обычно лечение антибиотиками проводится в сочетании с другими терапевтическими воздействиями. Только небольшая часть из них применяется для повышения эффективности антибиотиков.

Мы изучали влияние на защитные реакции организма и эффективность пенициллинотерапии ряда фармакологических средств и в первую очередь — противогистаминного препарата димедрола.

Сочетание так называемых противогистаминных препаратов с антибиотиками может преследовать различные цели, наиболее часто — подавление побочных реакций, развивающихся у некоторых больных при лечении антибиотиками, или патогенетическое воздействие на инфекционный процесс. Известно, что различные формы инфекционных процессов поддаются лечению антибиотиками в различной степени. Очаговые формы, связанные с развитием воспалительных процессов, представляют в этом отношении наибольшие трудности. Именно в этом плане мы изучали димедрол, который, как и другие противогистаминные препараты, обладает сильным противовоспалительным действием.

Опыты были проведены на модели флегмонозного воспаления лапки белой мыши, вызванного вирулентным штаммом золотистого стафилококка. Лечение начиналось через сутки

после заражения. Введение димедрола в течение 8 дней вело к уменьшению размеров воспалительных очагов, но к более тяжелому поражению внутренних органов, в первую очередь легких, и к увеличению числа животных, погибших от септикоциемии. При этом животные теряли в весе, а в местах инъекций через 4—5 дней у них развивались язвочки, обусловленные местным раздражающим действием препарата.

Одну из непосредственных причин этого явления следует, повидимому, искать в ослаблении защитной функции воспалительной реакции. Снижение сопротивляемости к инфекции при подавлении воспалительной реакции отмечалось неоднократно различными авторами, что служит одним из подтверждений правильности учения о защитном значении воспаления, сформулированного еще И. И. Мечниковым. В частности, ослабление общей сопротивляемости животных к инфекции под влиянием противогистаминных препаратов отметили за последние годы Гальперн, Дюма и Ребер и др.

Дальнейшие наблюдения показали, что, наряду с воспалительной реакцией, димедрол подавляет также развитие ряда других защитных реакций. У зараженных стафилококком и леченных димедролом животных слабо выражена характерная для этой инфекции гиперплазия селезенки, слабо выражен лейкоцитоз, в особенности нейтрофилия, слабо выражена лихорадочная реакция. Именно этим общим угнетением защитных реакций, повидимому, можно объяснить результаты опыта, в котором применение димедрола на фоне пенициллинотерапии отрицательно отразилось на эффективности последней.

Так называемые противогистаминные препараты представляют довольно обширную группу веществ, объединяемых не столько химическим строением, сколько свойственным им физиологическим эффектом — понижением чувствительности к гистамину целого организма и изолированных органов. Различным препаратам присуще известное своеобразие фармакологических свойств. В связи с этим было бы ошибочным распространять выводы, полученные при изучении димедрола, на всю группу противогистаминных веществ. Равным образом следует иметь в виду, что при других формах инфекционных процессов, другой природе или другой степени вирулентности возбудителя результаты влияния димедрола могут оказаться несколько иными. Значение могут иметь и дозы препарата. Так, для подавления побочных реакций в большинстве случаев бывают достаточны, повидимому, значительно меньшие количества препарата, чем для получения противовоспалительного эффекта, что мы преследовали в своих опытах. В соответствии с этим было бы ошибочным истолковывать полученные результаты как противоречащие идее создания таких лекарственных форм антибиотиков, в которых последние комбинируются бы с противогистаминными или какими-либо другими препарата-

ми. Тем не менее приведенные факты, как нам кажется, позволяют подчеркнуть необходимость самого тщательного и осторожного изучения влияния на защитные реакции организма при различных формах инфекционных процессов каждого препарата, рекомендуемого для комбинированной терапии с антибиотиками.

Большое значение для сочетания с антибиотиками может иметь вакциноterapia. Роль ее, повидимому, не исчерпывается ролью восполнителя недостаточного антигенного раздражения, которую ей иногда отводят. Американские авторы рекомендуют применять вакцину в случаях успешной терапии антибиотиками, когда она сопровождается быстрым исчезновением возбудителя, с целью повышения напряженности иммунитета и предотвращения опасности рецидива. Но еще большие возможности открывает применение вакцины при безуспешной терапии антибиотиками с целью повысить уровень защитных реакций.

Предварительные наблюдения показывают, что применением вакцинотерапии удастся в определенной мере нейтрализовать отрицательное влияние димедрола и некоторых других противовоспалительных средств на общие защитные реакции организма, не изменяя противовоспалительного эффекта препаратов. Весьма полезными в этом отношении оказались препараты, стимулирующие кроветворение, в частности, коамид.

Совершенство нового мощного лечебного метода — антибиотикотерапии — в значительной мере связано с изучением возможностей направленного регулирования защитных реакций организма.

ВЛИЯНИЕ ЛЕВОМИЦЕТИНА НА РЕАКТИВНОСТЬ МАКРООРГАНИЗМА

В. С. Уралева

Государственный научно-исследовательский институт
Министерства здравоохранения СССР (Ростов-на-Дону)

Изучая действие антибиотиков, в частности, левомицетина, на экспериментальный бруцеллез, мы обнаружили сильное влияние его на реактивность макроорганизма и подвергли это свойство специальному изучению.

Опыты ставились на морских свинках, зараженных вирулентными штаммами *Bg. melitensis*. Всего в опытах было использовано около 700 животных. Лечение левомицетином начиналось одновременно с заражением или через 20—30 и 40 дней после него и длилось 5—10—15—25 и 30 дней. Был испытан также циклически-курсовой метод введения антибиотика, рекомендуемый Г. П. Рудневым, И. Л. Богдановым и другими авторами. Левомицетин вводился свинкам каждые 6—8 и 12 часов при суточной дозе 120 мг на 1 кг веса животных. В двух опытах было испытано комбинированное лечение левомицетином с вакциной при введении их одновременно или в виде трех чередующихся между собой курсов по 10, 10 и 5 дней каждый.

Бактериологическое исследование животных, произведенное тотчас и некоторое время спустя после окончания лечения, показало, что введение левомицетина зараженным бруцеллезом морским свинкам приводит в большинстве случаев к снижению обсемененности их бруцеллами, однако полное освобождение от возбудителя инфекции отмечалось очень редко.

Комбинированная терапия левомицетином с вакциной по примененной нами схеме не оказала на бактериологические показатели более эффективного влияния, чем лечение одним левомицетином. Она лишь несколько улучшила отдаленные результаты.

Систематическое иммунологическое исследование морских свинок во всех опытах показало, что введение левомицетина вызывает снижение выраженности иммунологических реакций.

Так, титры реакции агглютинации по Райту у леченных левомицетином свинок в процессе лечения и тотчас же по его окончании были в $1\frac{1}{2}$ —5 раз ниже, чем у контрольных животных. После прекращения введения рег ос свинок левомицетина агглютинационные титры в большинстве случаев в течение 10—20 дней резко возрастали. То же наблюдалось и у животных, леченных левомицетином с вакциной. Введение убитой бруцеллезной вакцины вызывало у зараженных бруцеллезом морских свинок значительное повышение агглютинационного титра, при введении же вакцины в комбинации с левомицетином агглютинационные титры оставались низкими — такими же или почти такими же, как при даче одного левомицетина.

Аналогичное влияние оказывал левомицетин на фагоцитарную активность лейкоцитов морских свинок: в процессе введения антибиотика фагоцитарный индекс снижался, а после прекращения — повышался. Наконец, терапия левомицетином зараженных бруцеллами морских свинок приводила к ясному снижению аллергической реактивности. Необходимо отметить, что после прекращения введения антибиотика аллергическая реактивность, в отличие от агглютинационного титра и фагоцитарной активности лейкоцитов, в течение 10—15 дней не нарастала и продолжала чаще всего оставаться на низком уровне. Кроме того, мы отметили, что у леченных левомицетином свинок некрозы в месте введения бруцеллина появлялись в $7\frac{1}{2}$ раз реже, чем у контрольных. Снижение выраженности иммунологических реакций под влиянием левомицетинотерапии было обнаружено нами и у больных бруцеллезом, госпитализированных в факультетской терапевтической клинике Ростовского медицинского института. Богданов и Проценко, наблюдавшие такую же динамику иммунологических реакций у больных бруцеллезом, леченных левомицетином, объясняют это явление снижением антигенного раздражения в результате воздействия антибиотика на бруцеллы *in vivo*.

Однако на основании анализа собственных данных мы с таким представлением согласиться не можем. Во-первых, снижение выраженности иммунологических реакций в наших опытах наступало как при снижении обсемененности свинок бруцеллами, так и при отсутствии сдвигов в бактериологии процесса. Во-вторых, изменения в динамике этих реакций у леченных животных наступали быстро и раньше или одновременно с уменьшением обсемененности животных бруцеллами, тогда как у контрольных свинок даже при начавшемся и наступившем самоочищении выраженность иммунологических реакций снижалась весьма медленно. В-третьих, после прекращения дачи левомицетина выраженность иммунологических реакций быстро повышалась даже при отсутствии «ухудшения» в бактериологии процесса. Наконец, левомицетин снимал выработку агглютининов при введении морским свинок убитой бруцел-

лезной вакцины. Все изложенное, с нашей точки зрения, свидетельствует о том, что снижение выраженности иммунологических реакций при введении левомицетина является прежде всего следствием влияния этого антибиотика на реактивность макроорганизма.

Для подтверждения этого предположения в дальнейшем были поставлены специальные эксперименты. В одном из них изучалось влияние левомицетина на температурную реакцию зараженных бруцеллезом морских свинок в ответ на внутрисердечное введение им больших доз убитой бруцеллезной вакцины. Опыты показали, что введение левомицетина даже в течение одних суток в дозе 120 мг на 1 кг веса животного, начатое одновременно с введением вакцины, вызывает ясное снижение температурной реакции на вакцину. При начале дачи левомицетина накануне введения вакцины и при продолжающемся его введении в течение всего 2 суток температурная реакция на вакцину вообще не развивалась.

Дальнейшими опытами установлено, что введение левомицетина зараженным бруцеллезом морским свинкам, находящимся в состоянии ярко выраженной инфекционной аллергии, снижает выраженность феномена Коха в ответ на внутрибрюшинное введение им больших количеств живых вирулентных бруцелл.

Наконец, в опытах на кроликах мы обнаружили, что левомицетин в концентрации 50 γ /мл уже в течение нескольких минут резко снижает возбудимость хеморецепторов каротидного синуса такими раздражителями, как цититон и ацетилхолин.

Таким образом, наши опыты подтвердили высказанное ранее предположение о влиянии левомицетина на реактивность макроорганизма.

Анализ литературных данных показывает, что лечение левомицетином больных бруцеллезом, а также некоторых других инфекций приводит к быстрому клиническому выздоровлению, причем бактериологическое «выздоровление» либо запаздывает, либо вообще не наступает. Эти наблюдения позволили ряду клиницистов высказать мнение, что терапевтический эффект левомицетина связан с действием антибиотика не только на микро-, но и на макроорганизм.

Сопоставляя полученные нами и имеющиеся в литературе данные о терапии бруцеллеза левомицетином в эксперименте и в клинике, мы пришли к выводу, что влияние левомицетина на реактивность макроорганизма по отношению к патогенному агенту является одной из сторон механизма его терапевтического действия. Такое представление не противоречит нашим знаниям о механизме заболевания и выздоровления, в подтверждение чему можно привести, например, данные П. А. Вершиловой и др. о механизме естественной невосприимчивости крыс к бруцеллезной инфекции.

Необходимо отметить, что полученные нами данные о влиянии левомицетина на реактивность полностью согласуются с результатами экспериментальных исследований сотрудников нашего института Баладина и Простетовой. Эти авторы нашли, что однократное введение левомицетина и синтомицина белым мышам, вакцинированным убитой бруцеллезной вакциной, снижает их иммунологическую реактивность, в результате чего степень обсемененности бруцеллами мышей, получавших антибиотики, была большей, чем обсемененность контрольных животных.

С нашей точки зрения, левомицетин является не только этиотропным, но и патогенетическим средством лечения. Однако снижение реактивности под влиянием левомицетина, повидному, имеет и отрицательную сторону, — вакцина, вводимая одновременно с левомицетином при комбинированном их применении у больных бруцеллезом людей, не может полностью проявить свое действие. Возможно, что более рациональным методом комбинированного лечения окажется последовательное применение антибиотика, а затем вакцины.

ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ И СОДЕРЖАНИЕ В ОРГАНИЗМЕ ВИТАМИНА С

Кандидат медицинских наук *Л. Л. Громашевская*

Институт инфекционных болезней АМН СССР (Киев)

Клинические наблюдения показывают, что большинство применяемых антибиотиков вызывает разной степени и различного характера побочные явления. Это ставит задачу всестороннего изучения причин отрицательного действия препаратов на организм больного, в том числе и биохимических сдвигов в организме при химиотерапии, с целью разработать пути их устранения.

Особого внимания заслуживает вопрос об антивитамином действии химиотерапевтических препаратов, так как некоторые побочные явления, наблюдаемые у больных, можно связать с нарушением витаминного обмена в организме. В последние годы в литературе уже появились отдельные сообщения об отрицательном действии химиотерапевтических препаратов на содержание витаминов в организме, главным образом витаминов группы В. Ряд авторов указывает на нарушение обмена витамина С под влиянием некоторых лекарственных веществ. Лишь В. М. Васюточкин указывает на изменение содержания витамина С в органах кроликов и кошек под влиянием антибиотиков (пенициллина).

В настоящей работе обобщаются результаты исследований по вопросу о влиянии различных химиотерапевтических веществ, применяемых для лечения инфекционных больных, на содержание в организме витамина С. Всего обследовано 550 человек. Большую часть (380 человек) составляли больные различными формами дизентерии, энтероколитом, гастроэнтероколитом. Среди остальных групп были больные вирусным гриппом и катаррами верхних дыхательных путей (109 человек), бруцеллезом, паратифами и другими болезнями (26 человек) и 35 здоровых.

Больные дизентерией лечились сульфаниламидными препаратами — норсульфазолом, дисульфаном, сульфадимезином, а также антибиотиками — саназинном, левомицетином, синтоми-

цином, биомицином, микроцидом и грамицидином. Сульфаниламиды применялись по 1 г 6 раз в сутки в течение 6 суток, всего 36 г на цикл лечения. Саназин применялся в разведении 1 : 2000 по 40 мл 6 раз в день в течение 6 дней, левомецетин и синтомицин — по 1 г 3 раза в день, всего 18 г на цикл лечения. Микроцид и грамицидин использовались в виде клизм. Больные гриппом и катаррами верхних дыхательных путей лечились в основном экмолином и симптоматически. Больные бруцеллезом и паратифом лечились левомецетином.

Для изучения изменения в динамике использованного нами показателя насыщенности организма витамином С проведены соответствующие исследования практически здоровых лиц, у которых определялся показатель поглотительных свойств крови, так же как и у больных, двукратно с недельным интервалом. Состояние насыщенности организма витамином С изучалось перед началом лечения и через сутки после окончания лечения. Мы пользовались методом М. М. Эйдельман и Ф. Я. Гордон. Он основан на интенсивности поглощения добавленной *in vitro* к крови аскорбиновой кислоты: чем больше насыщен организм витамином С, тем меньше поглощает кровь добавленной аскорбиновой кислоты, и наоборот. Процент поглощения добавленной аскорбиновой кислоты называется показателем поглотительных свойств крови.

В табл. 13 приведены средние сводные данные и вероятная средняя ошибка (\pm).

Таблица 13

Влияние различной терапии на насыщенность организма витамином С у больных

Приемлемый препарат	Показатель поглотительных свойств крови при обследовании	
	первом	втором
Сульфаниламиды:		
Норсульфазол	49 \pm 1,6	67 \pm 2,8
Сульфадимезин	51 \pm 4,1	67 \pm 4,1
Дисульфан	29 \pm 6	43 \pm 6,7
Белый стрептоцид	48 \pm 5	63 \pm 7
Саназин	47 \pm 8,7	36 \pm 7
Левомецетин	41 \pm 5,9	38 \pm 5,4
Синтомицин	38 \pm 2,3	31 \pm 2,8
Грамицидин, микроцид	31 \pm 2,7	28 \pm 2,2
Симптоматическое лечение + экмолин	35 \pm 3	29 \pm 3
Без применения препаратов (у здоровых)	16	13

Из таблицы видно, что только при лечении сульфаниламидами при втором исследовании наблюдалось повышение показателя поглотительных свойств крови по сравнению с первым;

это свидетельствовало об уменьшении насыщенности организма витамином С после окончания лечения. После лечения другими препаратами содержание витамина С в организме не уменьшается, а, наоборот, даже несколько повышается.

В табл. 13 не включены данные о влиянии биомицина на уровень витамина С в организме вследствие разноречивости получаемых результатов: одни серии биомицина вызывали изменение насыщенности организма витамином С, подобно сульфаниламидам, другие не оказывали отрицательного влияния. Оказалось, что значительное обеднение организма витамином С вызывали первые серии биомицина, которые обладали некоторым токсическим действием.

Для изучения влияния химиотерапевтических препаратов на содержание витамина С в различных органах нами проведены эксперименты на морских свинках, которые, подобно человеку, не синтезируют витамин С и требуют введения его извне.

До опыта, на протяжении 1—2 недель, животные одинакового веса находились под наблюдением и получали одинаковую пищу. Затем всех животных разделили на 4 группы: одни получали сульфаниламиды по такой же схеме и в таких же дозах, как больные, устанавливаемых путем перерасчета на вес тела животного, другие — саназин из такого же расчета, третьи — левомицетин и четвертая группа служила контролем.

Во время опыта все животные находились в одинаковых условиях питания. На 7—8-й день, т. е. соответственно окончании курса лечения, животных убивали и исследовали содержание витамина С в различных органах, а также показатель поглощательных свойств крови. Данные приведены в табл. 14.

Таблица 14
Влияние химиотерапевтических препаратов на содержание витамина С в органах морских свинок

Группа	Препарат	Органы							Показатель поглощательных свойств крови
		надпочечники	селезенка	печень	почки	семенники	толстый кишечник	желудок	
		содержание витамина С (в мг%)							
Первая	Сульфаниламиды (норсульфазол, дисульфан)	26	13	5	4	4	1	1	55
Вторая	Саназин	72	33	15	8	9	5	3	17
Третья	Левомицетин	80	35	11	9	8	5	2	19
Четвертая	Контроль	87	31	12	9	4	5	3	15

Из табл. 14 видно, что содержание витамина С в органах животных, получавших сульфаниламиды в терапевтических дозах, резко снижалось, наряду со значительным повышением показателя поглотительных свойств крови. У животных, получавших сапазин, левомицетин, содержание витамина С в органах было приблизительно таким же, как и у контрольных. Таким образом, из обследованных препаратов значительное обеднение организма витамином С вызывают сульфаниламиды, причем при повышении дозировки наблюдается еще большее снижение содержания витамина С в различных органах.

Устранив отрицательное действие сульфаниламидов на С-витаминный обмен, можно повысить эффективность сульфаниламидотерапии. Л. Л. Громашевской, Е. Г. Федуловой и Е. М. Мироновой показано, что применение сульфаниламидов в комбинации с витамином С повышает эффективность сульфаниламидотерапии дизентерии, заключающуюся в быстрейшем заживлении эрозий и язв.

О ВЛИЯНИИ АНТИБИОТИКОВ НА РОСТ ВИРУСОВ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Проф. Г. Ф. Гаузе

Институт по изысканию новых антибиотиков АМН СССР

Крупные успехи, достигнутые за последнее десятилетие в области антибиотической терапии бактериальных инфекций, выдвигают проблему изыскания новых антибиотиков для лечения вирусных заболеваний и злокачественных опухолей.

Как известно, в настоящее время не описано ни одного антибиотика микробного происхождения, который был бы пригоден для лечения вирусных инфекций. Среди нескольких сотен антибиотиков только семь препаратов, судя по литературным данным, обладают слабым противовирусным действием.

Три противовирусных соединения образуют лучистые грибы. Эрлихин, продуцируемый *Act. lavendulae*, не угнетает роста бактерий в пробирочных опытах, но инактивирует вирус гриппа А и Б. В опытах на животных эрлихин слабо подавляет вирус гриппа Б и не действует на вирус гриппа А. Токсичность эрлихина составляет около 100 мг/кг при внутрибрюшинном введении. Ахромовиомицин образуется *Act. achromogenes*. Он также не подавляет роста бактерий *in vitro*, но инактивирует вирус японского энцефалита. В опытах на животных он не оказывает лечебного действия. Антибиотик нетропсин, образуемый *Act. netropsis*, подавляет *in vitro* рост грамположительных и грамотрицательных бактерий. В опытах на животных он не проявляет химиотерапевтического действия при бактериальных инфекциях, но тем не менее подавляет развитие вируса оспы *in vivo*. Токсичность нетропсина составляет 17 мг/кг при внутривенном введении и 30 мг/кг — при внутрибрюшинном.

Два антибиотика образуют проактиномицеты. Это кристаллический препарат из *Proactinomyces formica*, который совсем не подавляет роста бактерий и вирусов *in vitro*, но задерживает развитие вируса гриппа в опытах на животных. Токсичность этого препарата — около 5 мг/кг при подкожном введении и около 12 мг/кг при введении через рот. Другой антибиотик из

проактиномицет (*Proactinomyces* sp.) — кардицин — обладает совсем иными свойствами: он подавляет *in vitro* рост грамположительных бактерий, дрожжей и плесневых грибов и инактивирует бактериофаг. В опытах на животных кардицин подавляет вирус гриппа, но обладает высокой токсичностью.

Эленин образует плесневый грибок *Penicillium funiculosum*. *In vitro* он не подавляет ни бактерий, ни вирусов, но в опытах на мышах слабо подавляет вирус энцефалита и некоторые другие нейротропные вирусы. Наконец, бактерии *Pseudomonas viscosa* образуют антибиотик вискозин. *In vitro* он подавляет рост туберкулезной палочки и слабо инактивирует вирус гриппа. Вискозин оказывает также слабое химиотерапевтическое действие на вирус гриппа А в опытах на мышах и на туберкулезную инфекцию морских свинок.

Таким образом, изучение известных до сих пор антибиотиков отнюдь не дает четких и ясных предпосылок для изыскания противовирусных соединений. Даже оставляя в стороне высокую токсичность большинства этих препаратов, необходимо отметить, что между действием на бактерий и на вирусы *in vitro* и действием на вирусную инфекцию *in vivo* не удастся подметить никакой закономерной связи. Действие на вирус *in vivo* может наблюдаться как при наличии, так и при отсутствии действия *in vitro* на тот же вирус и на бактерий. Далее, действие на бактерий *in vitro* может сопровождаться отсутствием действия *in vivo* на тех же бактерий, но наличием действия на вирус.

При изыскании антибиотиков против вирусных инфекций следует иметь в виду, что вирус размножается внутри клеток, поэтому трудно подавить его, не нарушив функций клетки. Здесь не применим также принцип антиметаболитов, ибо вирусы не обладают собственным обменом веществ. Способность некоторых химических веществ подавлять развитие вирусов *in vivo* часто основана на повреждении клеточных энзимов. Такие вещества терапевтически бессмысленны.

Как видно, эти заключения, сделанные на основании литературных данных, вряд ли могут быть использованы в качестве теоретических предпосылок для создания новых противовирусных препаратов.

В течение последних двух лет в Институте по изысканию новых антибиотиков АМН СССР проводится широкая исследовательская работа. Собственный опыт, в отличие от литературных данных, убеждает нас в том, что действие антибиотика на вирус *in vitro* при изыскании химиотерапевтически активных противовирусных антибиотиков имеет не менее важное значение, чем при изыскании химиотерапевтически активных антибактериальных препаратов. Этот вывод создает реальную предпосылку для целеустремленного изыскания новых противовирусных соединений.

Как известно, характерным свойством антибиотиков является их избирательное действие на биохимические процессы. Антибиотики подавляют развитие определенных видов микроорганизмов, не нарушая процессов обмена веществ в клетках. В связи с этой особенностью действия среди антибиотиков можно очевидно найти и такие вещества, которые будут обладать избирательным подавляющим действием на рост раковых клеток.

Действительно, в последние годы было описано несколько антибиотиков, подавляющих рост злокачественных опухолей. Прежде всего необходимо указать на актиномицин С, образуемый лучистым грибом *Act. chrysomallus*, противораковое действие которого было обнаружено в 1952 г. в лаборатории Домагка. Как оказалось, актиномицин С обладает цитостатическим действием; особенно ярко выражено подавляющее действие этого антибиотика на лимфатическую систему. При испытаниях на крысиной карциноме Уокера было установлено, что актиномицин С уменьшает прирост веса животных и в еще большей степени подавляет рост злокачественной опухоли в организме этих животных. Препарат оказывает специфическое угнетающее действие на митозы, причем на митозы раковой ткани в более сильной степени, чем на митозы нормальной ткани. Актиномицин С в более сильной степени подавляет рост опухоли, чем прирост веса подопытных животных. Как известно, этот антибиотик обладает высокой токсичностью, которая в значительной мере ограничивает возможность его клинического использования. При однократном внутривенном введении актиномицина С в количестве 1 мг на 1 кг веса животного погибает 50% мышей.

Если поместить клетки раковой опухоли на короткое время в разбавленные растворы актиномицина С, то они после этого уже не прививаются, что указывает на наличие непосредственного действия антибиотика на клетки раковой ткани.

Нами были выделены из различных почв несколько десятков культур различных продуцентов актиномицинов. Из всех культур М. Г. Бражниковой и Н. Н. Ломакиной были получены кристаллические препараты различных вариантов актиномицина и исследован их аминокислотный состав. По данным В. А. Шорина и О. К. Россолимо, различные актиномицины, в соответствии с данными Домагка, действительно обладают противораковым действием в опытах на мышях, зараженных саркомой Крокера. Однако различия в токсичности между отдельными вариантами актиномицина очень невелики, и вся эта группа соединений обладает столь же высокой токсичностью, как и актиномицин С.

Несмотря на это, в Западной Германии была сделана попытка выпускать актиномицин С под названием санамидин для широких клинических испытаний при лечении лимфогрануло-

матоза. По отзывам крупных французских и швейцарских клиник эффективность салицицина значительно уступает рентгенотерапии и другим принятым методам лечения лимфогрануломатоза. При лечении злокачественных опухолей препарат оказался неэффективным.

Другим противораковым антибиотиком, недавно описанным в литературе, является саркомицин, образуемый лучистым грибом *Act. erythrochromogenes*. Противораковые свойства этого антибиотика пропорциональны его способности подавлять рост золотистых стафилококков. Саркомицин представляет собой органическую кислоту, которая образует натриевую соль, хорошо растворимую в воде при нейтральной реакции. Среди всех известных антибиотиков с противораковым действием саркомицин обладает наименьшей токсичностью. При внутривенном введении мышам саркомицин токсичен в дозировке 1600 мг/кг, тогда как минимальная эффективная дозировка этого препарата в опытах с крысиной саркомой Йошида и асцитным раком Эрлиха на мышах составляет 50—100 мг/кг. Подкожные и внутрибрюшинные инъекции этого антибиотика крысам, зараженным саркомой Йошида, разрушают клетки саркомы, в особенности на стадии митозов, и отодвигают время гибели подопытных животных. Ежедневные подкожные инъекции саркомицина мышам, зараженным асцитным раком, также увеличивают срок жизни животных.

Саркомицин вступает в обратимое соединение с сывороткой крови, при котором он утрачивает свое антибактериальное действие; из комплекса с сывороткой антибиотик можно извлечь в неизменном виде. Другая особенность саркомицина состоит в том, что он вызывает некрозы в месте инъекции и поэтому его приходится вводить внутривенно. Ежедневные внутривенные введения саркомицина обезьянам из расчета 100 мг/кг оказались безвредными. В настоящее время еще преждевременно делать заключение о том, какой эффект саркомицин может оказать в клинике. Судя по литературным данным, была сделана попытка использовать саркомицин в онкологической клинике для лечения 78 иноперабельных больных; у 26 из них наблюдалось временное клиническое улучшение. Какая-либо оценка данного препарата в настоящее время еще преждевременна.

Третьим антибиотиком с противораковым действием является пуромицин, образуемый лучистым грибом *Act. alboniger*. Противораковое действие этого антибиотика сравнительно невелико, однако он представляет большой интерес в теоретическом отношении. В опытах *in vitro* пуромицин подавляет рост стафилококков, сенной палочки и сарцин. Он оказывает выраженное химиотерапевтическое действие *in vivo* на трипаносом в опытах на мышах и на кишечных амеб в опытах на морских свинках и на крысах. Наряду с выраженным антипротозойным

действием, пуromицин обладает четким карциностическим действием в опытах на мышах.

В химическом отношении пуromицин является сложным телом, состоящим из диметиламинопурина, ампиорибозы и ортометилтирозина. При гидролизе пуromицина в гидролизате обнаруживается обломок его молекулы — аминонуклеозидная часть, аминонуклеозид, который полностью утрачивает способность подавлять рост бактерий. Но при этом у него не только сохраняется, а даже усиливается способность подавлять рост трипаносом и угнетать рост аденокарциномы. Таким образом, влияние пуromицина на раковую опухоль связано с его противотрипаносомным действием. В связи с этим большой теоретический интерес представляет изучение механизма действия пуromицина и аминонуклеозида на обмен веществ трипаносом и раковых клеток. Было установлено, что аденин является антагонистом химиотерапевтического действия как пуromицина, так и аминонуклеозида на трипаносом. На основании этого можно предположить, что механизм действия обоих препаратов связан с нарушением обмена нуклеиновых кислот.

Согласно данным ряда авторов, при изучении действия пуromицина и аминонуклеозида на углеводный обмен трипаносом можно обнаружить некоторые различия в механизме действия этих препаратов. Исходный антибиотик — пуromицин, подавляющий бактерий, трипаносом и карциному, — обладает менее резко выраженным избирательным действием на углеводный обмен трипаносом и подавляет в более сильной степени потребление ими глюкозы. Обломок исходного антибиотика — аминонуклеозид, который утратил действие на бактерий, но подавляет трипаносом и карциному, — обладает более выраженным избирательным действием на углеводный обмен трипаносом и в первую очередь подавляет образование пируватов и потребление кислорода.

На данном примере можно видеть, что открытие новых противораковых антибиотиков выдвигает много важных вопросов биохимического характера, которые представляют большой интерес для теоретической онкологии.

Еще один антибиотик с противораковым действием — азасерин — существенно отличается от тех препаратов, о которых мы до сих пор говорили. Противораковое действие актиномицинов и саркомицина пропорционально действию этих антибиотиков на рост стафилококков, действие пуromицина пропорционально действию его на трипаносом. Что касается азасерина, то он совсем не действует на трипаносом, на других простейших и на вирусы, но обладает довольно широким антибактериальным спектром действия — он угнетает рост ряда грамположительных и грамотрицательных бактерий и некоторых грибов. Было установлено, что противораковое действие азасе-

рина пропорционально способности этого антибиотика подавлять рост дрожжевых клеток *Kloeckeria brevis*. Используя это свойство, антибиотик выделили из культуральной жидкости и получили в кристаллическом виде.

Азасерин обладает высокой токсичностью, ибо максимальная переносимая доза азасерина при внутривнутрибрюшинном введении мышам составляет около 8 мг/кг. Противораковое действие азасерина в опытах на мышах, зараженных саркомой Крокера, судя по экспериментальным данным, опубликованным Стоком (1954), весьма напоминает действие актиномицина С. Максимальная концентрация азасерина, не подавляющая роста подопытных животных, подавляет рост опухоли в 55% случаев (актиномицин С — в 57%). При дальнейшем повышении концентрации азасерина подавляет как рост опухоли, так и рост веса тела, причем рост опухоли в большей степени, чем рост веса тела, что свидетельствует об избирательности действия азасерина.

Приведенные данные, бесспорно, свидетельствуют о наличии у некоторых антибиотиков способности избирательно подавлять рост злокачественных опухолей.

Для успешного изыскания активных препаратов особенно важно знать, с каким спектром антибактериального действия и механизмом действия на биохимические процессы связана способность этих веществ подавлять злокачественный рост. Описанные до сих пор противораковые антибиотики обладают различной избирательностью, а следовательно, и различными механизмами антибактериального действия. Актиномицин С и саркомицин избирательно подавляют рост стафилококков, причем противораковое действие их пропорционально антибиотическому действию на стафилококков.

К другой группе относятся антибиотики, обладающие избирательным действием на грибы и трипаносом: азасерин, угнетающий грибы, и пуромин, угнетающий трипаносом. У этих соединений противораковое действие пропорционально их противогрибковому или противотрипаносомному действию. Очевидно, антибиотики этой группы влияют на какие-то иные биохимические процессы, чем упоминаемые выше вещества. Несомненно, что углубленное изучение механизма действия этих соединений будет весьма полезно при анализе особенностей обмена веществ раковой клетки.

Существует ли какая-нибудь связь между противораковым и противовирусным действием антибиотиков? До сих пор это еще не решено: ни у одного из упомянутых противовирусных антибиотиков не было обнаружено способности подавлять рост злокачественных опухолей и ни у одного из противораковых антибиотиков не было обнаружено способности подавлять развитие вирусов. Этот важный вопрос нуждается в дальнейшем изучении в связи с открытием новых антибиотиков.

До сих пор изыскания противораковых антибиотиков проводились чисто эмпирически. Такие изыскания будут продолжаться и в дальнейшем, ибо здесь открылась весьма плодотворная область испытания и изучения действия на злокачественные опухоли разнообразных химических соединений, выработываемых микроорганизмами и созданных длительным эволюционным процессом.

Паряду с эмпирическим испытанием действия новых антибиотиков на злокачественный рост, необходимо также развернуть работу по изысканию противораковых антибиотиков, исходя из имеющихся в настоящее время теоретических представлений о специфических особенностях обмена веществ раковой клетки. Но такие изыскания затрудняет то обстоятельство, что специфические биохимические особенности раковых клеток еще плохо изучены. Если бы эти особенности были нам точно известны, то, опираясь на них, можно было бы найти антибиотики, избирательно поражающие именно те биохимические процессы, которые характерны для злокачественного роста. Современные микробиологические методы и принцип селективных культур, введенный в науку С. Н. Виноградским, обеспечивают возможность разрешения такой задачи.

Изыскание ряда новых антибиотиков с противораковым действием представляет на данном этапе развития науки большой теоретический интерес и может быть использовано для более углубленного изучения обмена веществ раковой клетки.

Хотя ни один из антибиотиков не получил пока практического применения для лечения и профилактики раковой болезни человека, экспериментальные исследования в данном направлении представляют значительный интерес.

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ОТБОРА АНТИБИОТИКОВ, ОБЛАДАЮЩИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМ ДЕЙСТВИЕМ

Член-корреспондент АМН СССР проф. М. М. Маевский

Институт экспериментальной патологии и терапии рака АМН СССР

Изыскание антибиотиков, обладающих противоопухолевым действием, началось сравнительно недавно. Однако литературные данные, опубликованные за последние годы, показывают, что это направление, несомненно, перспективно. Уже описано несколько антибиотиков, обладающих ясно выраженным антибластомным действием — азасерин, актиномицин С, саркомицин и некоторые другие. Изыскание подобных антибиотиков значительно затрудняется отсутствием простых методов для отбора продуцентов.

Решающим моментом является действие антибиотиков на опухоли, выявляемое на животных с экспериментальными опухолями. Это требует значительного количества животных и много времени, что весьма усложняет работу и не дает возможности исследовать столь большое количество различных препаратов, как при испытании их антибактериальных свойств *in vitro*. Для более широкого изучения антибластомных свойств антибиотиков существенно необходимо разработать более простой метод первичного отбора, позволяющий быстро узнавать, обладает или нет продуцент способностью вырабатывать антибластомные вещества. Метод должен удовлетворять определенным требованиям. Прежде всего он должен быть технически прост, доступен для лиц, не знакомых с экспериментальной онкологией, для применения в учреждениях, занимающихся изысканием новых антибиотиков, а отобранные препараты более детально должны изучаться в специальных онкологических учреждениях. Второе требование к методике первичного отбора — это ее дешевизна; опыты на животных обходятся значительно дороже, чем испытание антибактериальных свойств препаратов *in vitro*, и поэтому необходимо установить то минимальное количество животных, на которых можно получить достоверные результаты. Третьим важным условием является возможность получения результатов в наиболее короткий срок.

Необходимо установить минимальную продолжительность опыта, при которой полученные результаты гарантируют от возможных ошибок. В настоящее время мы не располагаем методом, отвечающим вышеприведенным требованиям.

Разработку метода можно вести в нескольких направлениях. Очень заманчиво выявить какой-либо тест-микроб, чтобы при применении обычной методики, используемой для определения антибактериальных свойств антибиотиков, определять и их антибластомные свойства. Попытки различных исследователей подыскать микроб, обмен которого возможно ближе подходил бы к обмену опухолевой клетки, до настоящего времени не дали желаемых результатов. Сток с сотрудниками при работе с азасерином установил параллелизм между действием антибиотика на всех стадиях его очистки на опухоли у подопытных животных и на дрожжи *Kloeckeria brevis*. Это позволило значительно ускорить и упростить проверку препарата на всех стадиях очистки.

Мы пытались использовать как этот вид дрожжей, так и некоторые другие виды для первичного отбора препаратов с антибластомным действием. Однако оказалось, что *Kloeckeria brevis* и другие исследованные нами виды дрожжей чрезвычайно чувствительны к воздействию самых разнообразных веществ, совершенно не оказывающих никакого действия на рост злокачественных опухолей у животных. Испытывались и некоторые виды бактерий, но до сих пор не удалось найти такого микроба, который мог бы быть использован для первичного отбора антибиотических препаратов.

Трудность поисков подобных тест-микробов в том, что можно ожидать одинакового действия антибиотиков на микробов и опухолевые клетки в том случае, если обмен у них будет сходен. Однако условия существования микробов и опухолевых клеток настолько различны, что трудно рассчитывать найти микроб, обмен которого был бы таким же, как у опухолевых клеток. И совсем не обязательно, чтобы антибактериальная и антибластомная активность препарата зависела от одних и тех же веществ. Это положение подтверждается нашими наблюдениями над одним препаратом. На стадии культуральной жидкости он обладал довольно широким антибактериальным спектром действия и в то же время оказывал весьма выраженное действие на опухоли у животных, проявляющееся не только в регрессии, но в некоторых случаях и в полном рассасывании аденокарциномы Эрлиха. На определенной стадии очистки препарата антибактериальная активность его была утрачена, противоопухолевое же действие сохранилось.

Повидимому, более перспективен метод отбора активных препаратов путем испытания их действия на экспериментальные опухоли. Этот метод, несомненно, более надежен и дает более точные результаты. Однако нельзя забывать, что экспе-

риментальные опухоли у животных во многих отношениях отличаются от злокачественных опухолей человека, и поэтому полученные в опыте на животных данные нельзя просто переносить на человека. Не исключается возможность того, что препараты, оказавшиеся весьма эффективными в применении к экспериментальным опухолям, в клинике окажутся сравнительно малоэффективными или будут действовать на опухоль у людей иначе, чем у животных.

Метод отбора активных препаратов может быть применен в двух вариантах: путем испытания его действия *in vitro* или *in vivo*. Первый вариант заключается в том, что создают контакт исследуемого препарата с клетками той или иной опухоли, после чего взвесь клеток прививают животным. Это сравнительно просто, ответ можно получить быстрее, чем при испытании действия препаратов на уже развившихся опухолях, и нужно значительно меньше животных.

Многие авторы отмечают частое несоответствие результатов испытания *in vitro* и *in vivo*. Иногда препарат, активный *in vitro*, не оказывает действия *in vivo*, и наоборот. К сожалению, сравнительные данные весьма невелики, и пока еще нельзя сделать окончательных выводов. Различные авторы пользуются разными критериями для суждения об эффективности препаратов. Так, показателем эффективности препаратов в некоторых работах являются изменения морфологических особенностей ядер и протоплазмы и изменение соотношения процента живых и мертвых клеток после контакта препарата с взвесью опухолевых клеток. Последнее выявляется с помощью соответствующих методов окраски, при которых живые клетки остаются бесцветными, а мертвые окрашиваются. В других случаях показателем эффективности препаратов служит лизис опухолевых клеток под влиянием препаратов, выявляемый путем подсчета клеток в начале и в конце контакта в камере для счета кровяных клеток.

Более надежные результаты дает последующая прививка животным взвеси опухолевых клеток после контакта с исследуемым препаратом. В данном случае показателями эффективности препарата являются снижение процента прививаемости опухоли и удлинение латентного периода. Некоторые авторы для исключения индивидуальных колебаний роста опухолей у разных животных прививают одному и тому же животному как взвесь опухолевых клеток, находившуюся в контакте с препаратом, так и контрольную, на которую препарат не воздействовал. Часть исследований производилась с использованием обоих способов.

Чаще всего они выполняются на мышах. Особенно удобной моделью является асцитный рак Эрлиха, так как клетки этой опухоли свободно плавают в жидкости и нет необходимости в получении взвесей из плотных опухолей путем их раз-

мельчения при помощи специальных приборов или растирания с песком, что в известной мере оказывает влияние на жизнеспособность опухолевых клеток. Повидному, столь же удобной является асцитная саркома Йошида, широко используемая для первичного отбора противоопухолевых препаратов японскими исследователями.

Метод воздействия препаратов на опухолевые клетки *in vitro* с последующей их прививкой животным, повидному, может быть успешно использован для определения активности препаратов на отдельных стадиях очистки, так как дает возможность количественного сравнения активности различных препаратов. Испытывая влияние различных разведений препарата, можно установить максимальное разведение, обладающее еще активностью. Это позволяет следить за нарастанием или ослаблением активности препаратов на каждом этапе очистки.

Более надежной является постановка опыта на животных с экспериментальными, спонтанными или индуцированными при помощи канцерогенных веществ опухолями. Конечно, наиболее близкими к опухолям человека являются опухоли, возникающие у животных спонтанно, однако их сравнительно немного. Необходимость испытания большого количества культуральных жидкостей и препаратов на различных стадиях очистки вынуждает для первичного отбора активных препаратов применять более доступные перевиваемые опухоли животных. Для этой цели отдельные исследователи использовали различные опухоли. Опыты ставились с мышинными опухолями — саркомами № 180 и № 37, аденокарциномой Эрлиха (с подкожной и асцитной формой) и с крысинными опухолями — крысиной карциномой Уокера, саркомой Йошида и с некоторыми другими опухолями.

Учитывая дороговизну более крупных подопытных животных, их обычно не используют для первичного отбора и исследования производят на мышах.

В литературе не приводится достаточно убедительных данных в пользу выбора той или иной опухоли в качестве модели для отбора активных препаратов. Этот вопрос нуждается в дальнейших сравнительных исследованиях. В нашей лаборатории мы используем для первичного отбора подкожную аденокарциному Эрлиха, получаемую путем подкожной прививки асцитической жидкости, взятой от мышей с асцитной формой этой опухоли.

Мы остановились на данной опухоли, так как она удобна в работе, дает возможность более равномерной прививки материала и нелегко поддается влиянию различных веществ. Противоопухолевое действие какого-либо препарата, выявленное по отношению к этой опухоли, указывает на его значительную эффективность. Как показали наши опыты, в большинстве случаев препараты, оказывающие тормозящее действие на

аденокарциному Эрлиха, эффективны также и по отношению к другим мышинным и крысиным опухолям.

Весьма важным моментом является количество животных в контрольной и опытной группах (обычно 5—10—15 мышей). Конечно, чем больше животных в группе, тем более надежны полученные результаты. Однако при необходимости поставить большое число опытов желательно использовать наименьшее количество животных, при котором можно получить достоверные результаты. Если в группе 10 мышей, то в случае ясно выраженной активности препарата в подавляющем большинстве результаты вполне достоверны и подтверждаются статистической их обработкой.

В нашей лаборатории изучается вопрос о возможности постановки опыта с меньшим количеством животных в группе. Предварительные данные показывают, что при работе с аденокарциномой Эрлиха вполне достоверные результаты могут быть получены в опытах даже с 5 мышами в группе в случае ясно выраженной активности препаратов, вызывающих не менее чем в 35—40% торможение роста опухоли. Если это подтвердится на значительном количестве опытов, то можно будет испытывать большое число препаратов.

Не менее важным является вопрос о продолжительности испытания активности препаратов в опытах на животных. С этой целью некоторыми исследователями (Лазло) был предложен экспрессный метод отбора, позволяющий получить ответ на 3-й день после начала испытания препарата. По наблюдению автора, саркома № 180 наиболее чувствительна к воздействию противоопухолевых веществ в то время, когда она достигает в диаметре 1 см. Отобраным мышам с опухолями такой величины вводят испытуемый препарат внутривенно два дня подряд и через 24 часа после последней инъекции мышей забивают, опухоли вылушивают и определяют их вес. Испытуемое вещество считается активным, если средний вес подопытной группы отстает от среднего веса контрольной группы на 50%.

Проверка этого метода в нашей лаборатории показала, что результаты испытания нередко не совпадают с результатами обычного испытания активности препаратов *in vivo*. Часто препараты, не оказавшие влияния на саркому № 180 в опытах по ускоренному методу, обнаруживали выраженную противоопухолевую активность при испытании по обычной методике. Практика нашей лаборатории показала, что учет опытов следует производить не ранее чем через 2 недели после начала введения препарата.

Следующим моментом, имеющим большое значение для отбора препаратов, является способ учета результатов. Чаще всего учет результатов производят по среднему весу опухолевой контрольной и подопытной групп. Показателями эффективности

препарата служат либо индекс эффективности, получаемый путем деления среднего веса опухолей контрольной группы на средний вес опухолей опытной группы ($J = \frac{M_k}{M_o}$), либо процент торможения роста опухоли, вычисляемый по формуле

$$\frac{M_k - M_o}{M_k} \cdot 100 = \text{процент торможения,}$$

где M_k — средний вес контрольной группы, M_o — средний вес опухолей опытной группы. Последний метод дает более точные представления об эффективности препарата.

Для получения более полного представления о характере действия изучаемых препаратов следует наблюдать за ростом опухоли в динамике, для чего очень удобно пользоваться кривыми роста, которые строятся по средним диаметрам опухолей, полученным при измерении их в начале опыта, через неделю и через две недели после начала испытания препарата. По этим кривым видно, оказывает ли испытуемый препарат только тормозящее рост действие или он приводит к уменьшению размеров опухоли. Последние препараты, конечно, представляют особый интерес. Чаще всего при их использовании наблюдается в течение первой недели испытания лишь отставание в росте опухолей у подопытной группы по сравнению с контрольной. В течение второй недели происходит значительное уменьшение размеров опухолей, причем нередко они становятся меньше, чем в начале испытания, а в отдельных случаях наблюдается даже полное рассасывание.

Большое значение имеет время начала введения препарата после прививки опухоли. Некоторые исследователи начинают вводить препарат на другой день после прививки. В этих условиях всегда получаются более выраженные результаты, чем при введении препарата после того, как опухоль уже развилась и достигла размеров, доступных измерению. Для получения более правильного представления о терапевтическом действии испытуемых препаратов следует отдать предпочтение второму способу испытания, т. е. начинать введение препарата после того, когда трансплантат привился и опухоль начала расти.

Что касается пути введения препаратов, то он отчасти зависит и от их свойств, — нерастворимые препараты можно вводить *per os*, растворимые же обычно вводят подкожно. Некоторые исследователи предпочитают вводить препараты внутривентриально и даже внутривенно. Наиболее распространенным методом является подкожное введение препаратов вдали от опухоли.

Весьма важным вопросом, требующим широкого изучения, является вопрос методики применения препаратов. Обычно при лечении инфекционных заболеваний принят метод поддержания постоянного определенного уровня концентрации антибио-

тиков в крови, для чего приходится делать по несколько инъекций в день. При воздействии же на опухоли инъекции производят значительно дольше, чем при лечении инфекционных заболеваний. Подобное длительное применение антибиотиков далеко не безразлично для организма, так как эти препараты все же нередко оказывают нежелательное побочное действие. Необходимы исследования для разработки оптимальных схем применения антибиотиков, но вряд ли удастся найти одну стандартную схему, — повидимому, потребуется разрабатывать ее для каждого антибиотика в отдельности.

Опыты, проведенные в нашей лаборатории с одним из антибиотических препаратов, обладающим выраженным антибластомным действием по отношению к аденокарциноме Эрлиха, показали, что вовсе нет необходимости вводить препарат несколько раз в течение дня. Гораздо лучшие результаты получаются при введении его 2 раза в неделю по одному разу в день. При введении значительно меньшего суммарного количества препарата получают гораздо лучшие результаты. Этот способ позволяет несколько увеличить дозу препарата и, следовательно, еще более повысить его эффективность.

Аналогичные наблюдения были сделаны в институте Г. Л. Ждановым при применении химиотерапевтических препаратов в опытах с экспериментальными опухолями крыс. По-видимому, здесь играют роль моменты, связанные с особенностями опухолевой ткани и организма животного, а не с характером применяемого вещества.

Для выработки наиболее простой и доступной методики первичного отбора антибиотиков, обладающих противоопухолевым действием, необходимы исследования во всех указанных направлениях. Эти вопросы разрабатываются в нашей лаборатории. Однако в настоящее время мы еще не можем предложить уже законченной методики, удовлетворяющей всем требованиям — простой, быстрой, требующей минимального количества животных и дающей вполне надежные результаты.

Временно мы пользуемся следующей методикой отбора препаратов. Опыты ставят на мышях, которым подкожно прививают асцитическую жидкость асцитной формы аденокарциномы Эрлиха. В опыт берут мышей весом в 14—16 г. Когда опухоли достигают величины, поддающейся измерению, мышей разбивают на две или три группы по 10 животных, причем контрольные и подопытные группы отбирают животных с одинаковыми размерами опухолей в зависимости от того, ставится ли опыт с одной или с двумя подопытными группами при одной контрольной. Затем подопытной группе мышей ежедневно вводят препарат, чаще подкожно, вдали от опухоли. Контрольной группе вводят при испытании культуральных жидкостей питательную среду, на которой выращивался продуцент, а при испытании сухих препаратов — растворитель.

чаще всего — физиологический раствор. Опыт длится 2 недели: взвешивание мышей и измерение размеров опухолей производят через неделю и через две недели после начала введения препарата. После этого мышей забивают, опухоли тщательно вылушивают и взвешивают, вычисляют индекс эффективности и процент торможения и определяют путем математической обработки степень достоверности полученных результатов. По средним диаметрам опухолей строят кривые роста опухолей. Для дальнейшего изучения отбирают препараты, давшие не менее 40—50% торможения роста опухоли, и исследуют их: устанавливают (в опытах) повторяемость полученных результатов, подбирают оптимальные дозы, изучают действие на различные другие перевиваемые опухоли. Далее изучают каждый препарат на отдельных стадиях очистки, его действие на спонтанные и индуцированные опухоли. Затем производят фармакологическое изучение препарата перед передачей для испытания в клинику. Одновременно ведут гистологические исследования для выявления изменений в опухолях, происходящих под влиянием препарата. Препараты, оказавшиеся активными при подкожном введении, исследуют также и при введении per os.

Характер антибактериального спектра исследованных препаратов не может служить критерием их антибластомного действия. Поэтому приходится пока идти эмпирическим путем — путем исследования различных групп продуцентов. Данные, полученные при исследовании представителей различных продуцентов, помогут разработать принципы выбора продуцентов для изучения их способности вырабатывать вещества, обладающие противоопухолевым действием.

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ ПОДАВИТЕЛЕЙ ВИРУСОВ

Член-корреспондент АН СССР проф. В. Л. Рыжков

Институт микробиологии АН СССР

В последнее время получило широкое развитие учение об антиметаболитах. Строго говоря, можно считать каждый химиотерапевтический препарат и каждое антибиотическое вещество антиметаболитом. Антиметаболиты были использованы для изучения физиологических условий размножения вирусов.

Приступая к работам по физиологии вирусов с применением ингибиторов (1940), мы сомневались в том, что вообще можно найти вещества, которые подавляли бы размножение вирусов, не подавляя при этом сколько-нибудь существенно жизнедеятельность тканей, в которых это размножение происходит. Вирусы являются облигатными паразитами. По своему химическому составу они близки структурным элементам протоплазмы, в которой паразитируют. Естественно было предполагать, что каждое вещество, которое будет подавлять в клетке вирус, будет подавлять также и структурные элементы протоплазмы. Задача подавления размножения вирусов без сколько-нибудь существенного подавления жизнедеятельности тканей хозяина в принципе была решена, когда в 1943 г. удалось показать, что тиамин в концентрациях, не нарушающих жизнедеятельность листьев *Nicotiana glutinosa*, подавляет некротическую реакцию на вирус мозаичной болезни табака (В. Л. Рыжков и К. С. Сухов, 1944). Позднее было показано, что это вещество подавляет также размножение вируса мозаичной болезни табака (ВТМ), не подавляя дыхания листьев табака (В. Л. Рыжков, В. А. Смирнова и О. С. Городская, 1946).

Чрезвычайно важен вопрос о переносимости данных, полученных на определенных моделях, на другие вирусы. Оказалось, что многие вещества, которые не действуют на размножение ВТМ, не действуют также на размножение бактериальных вирусов (фагов). И точно так же некоторые вещества, как, например, акридиновые дериваты, подавляющие размно-

жение ВТМ, подавляют также размножение бактериальных вирусов (Фитцджеральд и Бейбит, 1946). Акридиновым препаратами удалось даже проделать путь от первых опытов на листочках табака до применения в клинике при лечении гриппа (Ф. Г. Эпштейн и др., 1953, 1954). Таким образом, при изучении физиологических условий размножения вируса мы можем столкнуться с веществами, которые оказываются довольно универсальными подавителями вирусов.

Можно сомневаться в допустимости «перенесения» данных, полученных на такой простой модели, как листочки табака, на другие вирусы, размножающиеся в других условиях, например, в тканях животных. В опытах по физиологии вирусов, наряду с явлениями общности реакций, мы постоянно сталкиваемся с крайней их дифференцированностью. Подавление размножения вируса может даже зависеть от выбора макроорганизма, с которым ведутся опыты. Тиюрацил подавляет размножение вируса некроза табака в табачных листьях и не подавляет его в листьях фасоли (Бюден, 1954). Еще в самом начале работ с ингибиторами (В. Л. Рыжков и А. И. Семич, 1947) было обнаружено, что разные фаги по-разному реагируют на разные вещества. Одни вирусы при размножении их в одном макроорганизме подавляются одними веществами, а для подавления других вирусов требуются другие вещества. Вайнтрауб и др. подтвердили наши данные о способности тиамин подавлять размножение ВТМ, однако оказалось, что тиамин не подавляет размножения других фитопатогенных вирусов. Из 11 соединений, подавляющих размножение в кишечной палочке фага S_{13} , только три оказались также активными по отношению к фагу T_1 . Профлавин, активный в применении к фагу T_2 , не действует на размножение фага S_{13} (Миллз). Приведенные примеры показывают, как опасно было бы вести отбор соединений для подавления вирусов, патогенных для животных, на таких далеких моделях, как листочки табака. Очевидно, значение этих моделей очень ограниченное, так как они могут способствовать улавливанию соединений, имеющих более или менее универсальное значение в качестве ингибиторов вирусов. Надо думать, что при выборе моделей для химиотерапевтических экспериментов известную пользу принесет филогенетическая систематика вирусов, к разработке которой уже приступлено. Следовало бы использовать по крайней мере три разных вируса, принадлежащих к различным систематическим категориям, например, взять представителя класса *Eucrystallinae* (вирус полиомиелита), представителя класса *Arthropodophilaе* (вирус клещевого энцефалита) и представителя *Chlamydozoa* (вирус осповакцины). В настоящее время так хорошо разработана культура тканей и так разработан метод титрования вирусов по цитотоксическому эффекту, что это значительно упрощает методику отбора химиотерапевтических препаратов.

Необходимо особо остановиться на вопросе о применимости метода подавления местных некрозов при изучении размножения вирусов. Этот метод представляется крайне заманчивым ввиду его простоты и быстроты, с которой удастся получить ответ. Однако нельзя забывать, что полного параллелизма между подавлением некрозов и подавлением размножения вирусов не существует, в чем мы многократно убеждались и на что своевременно обращали внимание. В условиях анаэробно-биоза некрозы на листьях *N. glutinosa* под влиянием ВТМ отлично развиваются, однако анаэробные условия очень сильно ограничивают размножение названного вируса. Метод некрозов не позволил обнаружить подавляющего действия малоновой кислоты, которая способна подавлять размножение ВТМ, как было показано позднее (В. Л. Рыжков, В. А. Смирнова, О. С. Городская и др.). В опытах с вирусом полиомиелита было показано, что местная некротическая реакция однослойных тканевых культур не зависит от размножения вируса и является реакцией на его проникновение. Вещества, подавляющие эту реакцию, могут и не влиять на размножение вируса (Халл и Левелл, 1953).

Различные вещества могут подавлять разные стадии взаимодействия вируса с макроорганизмами. Необходимо прежде всего остановиться на роли инактивации вируса *in vitro*. Самые различные вещества обладают подобным инактивирующим действием, особенно кислоты и щелочи. Это не делает, однако, их сколько-нибудь пригодными для химиотерапевтического применения. Однако многие очень активные ингибиторы вирусов в концентрациях, которые применяются *in vitro*, не обладают способностью инактивировать вирусы *in vivo*. Тиамин в соответствующих условиях не действует *in vitro* на ВТМ, акридины не влияют на вирус гриппа и т. д. Это заставляет нас отличать вироцидный эффект от виростатического так же, как принято различать бактерицидное действие от бактериостатического. Само собой разумеется, что не существует пропасти между этими разными эффектами, и вещество, действующее в одних концентрациях виростатически, в других может оказаться вироцидным. В опытах по физиологии вирусов мы должны тщательно следить за тем, чтобы прямой вироцидный эффект не принять за виростатический. Такая опасность почти всегда имеет место, когда мы, например, вносим в макроорганизм вирус одновременно с испытуемым веществом и в одну и ту же точку организма.

Следует также опасаться принять умерщвление клеток макроорганизма испытуемым веществом за виростатический эффект. Вещество может уничтожить клетки, через которые проникает инфекция, как иодистая настойка, убивая клетки на поверхности раны, защищает их от проникновения инфекции, однако такое вещество еще не является химиотерапевтическим

препаратом и в лучшем случае может быть использовано для профилактики инфекции. Различного рода танинды, повидному, понижают чувствительность клеток к вирусу и, убивая периферический слой, попутно убивают и самый вирус. На этом, надо думать, основано применение препаратов дубильной кислоты для профилактики полиомиелита (Гебхардт и др., 1935). В наших самых первых экспериментах мы столкнулись с необходимостью различать способность вещества убивать клетки на листе *N. glutinosa* от способности этого вещества подавлять размножение ВТМ. Для дифференцировки этих разных процессов мы отмывали ингибиторы, и наступление после этого некротической реакции на ВТМ служило для нас доказательством того, что клетки, в которые был инокулирован вирус, остались живыми.

Во взаимодействии вируса с макроорганизмом можно различать следующие этапы: адсорбция — его проникновение в чувствительные ткани, процесс его размножения, приводящий в конце концов к образованию зрелых покоящихся форм вируса, и, наконец, выход их из тканей. Как было показано уже довольно давно, можно различать, на какую стадию размножения вируса действует ингибитор (В. Л. Рыжков и К. С. Сухов, 1944; В. Л. Рыжков и А. И. Семич, 1947). Тиамин подавляет размножение вируса мозанчной болезни табака даже тогда, если им воздействовать через несколько часов после инокуляции этого вируса. Некоторые ингибиторы фага подавляют его, если воздействовать при помощи них и в конце латентного периода незадолго до выхода зрелых частиц из фага. Эти данные В. Л. Рыжкова и А. И. Семич получили подтверждение в зарубежных работах, произведенных с помощью электронного микроскопа, в которых было показано, что профлавин вызывает появление недоразвитых фагочастиц. Во всех этих случаях ингибитор вмешивается в самый процесс размножения и онтогенеза вируса.

На эти же стадии размножения вируса гриппа, по данным Акерман (1954), действует метоксин, являющийся аналогом метионина, в молекуле которого сера заменена кислородом. Цитируемый здесь автор показал, однако, что другой ингибитор вируса гриппа, а именно α -амино- α -параметоксифенилметилсульфоновая кислота (АМПС), подавляет внедрение вируса в клетки хорионаллантоисной оболочки, а также затрудняет выход этого вируса из инфицированных клеток, но не действует на самый процесс размножения. В опытах названного автора было показано, что если размножение вируса гриппа подавлено, то, отмывая ингибитор, можно вызвать снова размножение этого вируса. Если же перед тем, как отмыть вирус, мы разрушим рецепторы вируса у клеток (при помощи обработки фильтрами холерного вибриона), то отмывание ингибитора не сможет вызвать размножения вируса. Из этого

следует, что вирус в присутствии ингибитора не мог проникнуть внутрь клетки. В конце цикла развития вируса гриппа в присутствии ингибитора выход этого вируса из клеток тормозится, но если добавить разрушающий рецепторы экстракт, то вирус выходит из клеток, в которых он размножился в присутствии ингибитора, в таком же количестве, в каком он выходит и из контрольных клеток.

Надо думать, что химиотерапевтический эффект дадут главным образом вещества, вмешивающиеся в самый процесс размножения вирусов, поэтому при поисках химиотерапевтических препаратов учет стадий развития вируса, на которые они действуют, практически очень важен.

Можно привести также примеры таких ингибиторов, которые препятствуют самой адсорбции вируса на чувствительных клетках. Известно, что для адсорбции некоторых фагов кишечной палочки чувствительными бактериями совершенно необходим триптофан. Адсорбция подавляется не только при отсутствии этой аминокислоты, но также и в присутствии ее аналога — метилтриптофана.

Процесс размножения вируса заканчивается образованием его покоящихся форм. Только эти последние фактически доступны для нашего исследования и известны под названием элементарных телец, вирусных частиц, фагочастиц и т. д. В последнее время мы выступили с предложением называть эти частицы вироспорами, для того чтобы подчеркнуть место, которое они занимают в цикле развития вируса, а также их биологический смысл как форм, приспособленных к сохранению в неблагоприятных условиях вне макроорганизма. О вегетативных формах вируса, в виде которых он размножается внутри клетки, мы знаем, собственно, очень мало, и это зависит, надо думать, от того, что эти формы слишком чувствительны к различным внешним воздействиям — инактивируются и разрушаются при самых деликатных методах, которые применяются для извлечения их из клетки. Когда в клетках образуются зрелые формы вируса, то возможность повлиять на них при помощи химиотерапевтических воздействий уже чрезвычайно невелика по сравнению с возможностью вмешательства в самый процесс размножения вируса. Надо думать, что отчасти от этого зависит и тот парадоксальный факт, что хотя существует много веществ, способных подавлять вирус в условиях эксперимента, еще очень мало сделано для применения ингибиторов вирусов в клинике. В условиях эксперимента ингибиторы обычно действуют только в тех случаях, когда они вводятся одновременно с вирусом или вскоре после него. Таким образом, только самые первые этапы размножения вируса, самые первые этапы перестройки обмена веществ макроорганизма, вызванной внедрением вируса, пока что являются доступными экспериментальному вмешательству.

Вещества, являющиеся ингибиторами вируса, должны быть рассмотрены также в аспекте их физиологического действия. Обмен веществ макроорганизма подвергается глубоким изменениям при введении в него веществ, способных подавлять размножение вируса, и само это действие, надо думать, осуществляется в первую очередь путем подавления различных ферментативных систем макроорганизма, участвующих в размножении вируса. Таким образом, мы вовсе не утверждаем, что вещества, действующие на размножение вируса, непременно оказывают на него прямой эффект. Нет оснований, однако, отказывать вирусам в самостоятельном обмене веществ, хотя в пользу этого говорят пока преимущественно косвенные данные, так как мы не можем культивировать вирусы вне живых клеток. Метод ингибиторов показал, что вирусы строят свое тело из таких сравнительно простых и низкомолекулярных соединений, как отдельные аминокислоты, пуриновые и пиримидиновые основания и т. д. Именно этим объясняется то, что размножение вирусов, как правило, легко подавляют многие аналоги аминокислот, пуриновых и пиримидиновых оснований (В. Л. Рыжков, 1951; В. Л. Рыжков и Н. К. Марченко, 1952). Можно было бы думать, что названные жизнедеятельности клеток хозяина, однако прямыми опытами доказано, что аналог гуанина — азогуанин — не только подавляет размножение вируса, но и включается в него (Мэттьюз, 1953). Метод меченых атомов был применен для изучения обмена веществ бактериофага и с полной достоверностью показал, что фаг строит свое тело, как каждый паразит, из сравнительно низкомолекулярных соединений. Представление о возникновении вирусов путем автокатализа из высокомолекулярных «предшественников» или формирования их из частичек протопласта макроорганизмов без предварительной дегградации этих частичек до низкомолекулярных соединений должно быть в настоящее время полностью оставлено. Это имеет первостепенное значение для проблемы химиотерапии вирусных заболеваний.

Зависимость вирусов от жизнедеятельности макроорганизмов очень наглядно выявляется в подавлении размножения вирусов при подавлении некоторых дыхательных систем макроорганизмов. Акерман установил, что малоновая кислота, тормозящая отдельные стадии цикла трикарбоновых кислот, подавляет размножение вируса гриппа. Эти данные нашли подтверждение в работах Н. А. Зейтленка и его сотрудников в отношении вируса гриппа. Это соединение подавляет не только размножение вируса чумы собак (Е. С. Черкасский и С. Е. Сорина), но и ВТМ (В. Л. Рыжков и Н. К. Марченко, 1954). Акерман показал, что антибиотик антимицин подавляет размножение вируса гриппа параллельно с подавлением дыхания куриного эмбриона. В этом отношении вирусы отличаются от

многих других паразитов. Подавление дыхательных систем кле-ток, в которых размножаются риккетсии, благоприятно для риккетсий. Точно так же при заражении мышей салмонеллами малоновая кислота не только не подавляет бактерий, но, наоборот, стимулирует их размножение и ускоряет гибель животных. Эти примеры показывают, что связь вирусов с обменом веществ хозяина действительно более тесная, чем связь с ним микро-организмов и риккетсий. Эти обстоятельства, однако, не созда-ют никаких принципиальных затруднений к применению химио-терапевтических препаратов при вирусных инфекциях. Не существует химиотерапевтических препаратов, безвредных для макроорганизмов: мы почти всегда и при бактериальных, и при протозойных инфекциях должны применять эти препараты в субтоксических дозах.

Опыт показывает, что вирусы оказываются значительно чувствительнее, чем макроорганизмы, к целому ряду ядов, ко-торые можно считать ядами универсального значения, как, на-пример, акридиновые препараты. Эти препараты могут оказы-вать весьма разностороннее действие на протоплазму. Они обладают особым средством к кислотам и легко осаждают ну-клеиновую кислоту и другие кислые соединения, в том числе кислые белки. Есть основание думать, что акридиновые пре-параты могут конкурировать с рибофлавином, нарушая работу ферментативных систем, в которых участвует рибофлавин. Известно, что акридиновые препараты могут вызывать рас-стройство митотического деления ядра. Несмотря на это разно-стороннее действие на любую протоплазму, отдельные акриди-новые соединения оказываются избирательно токсичными для некоторых паразитов и в том числе для целого ряда вирусов.

Выше уже было упомянуто, что антиметаболиты белкового и нуклеинового обмена являются эффективными подавителя-ми вирусов; в частности, аналоги фолиевой кислоты, как, на-пример, аминоптерин, могут подавлять размножение некоторых вирусов. Аминоптерин, конечно, весьма ядовит, но не следует забывать, что даже такое высокотоксичное соединение прихо-дится применять при лечении некоторых злокачественных опу-холей. Среди антиметаболитов, несомненно, могут быть най-дены и вещества, относительно малотоксичные для макроорга-низма. В последнее время с большим успехом при эксперимен-тальной гриппозной инфекции, а также при свинке было при-менено довольно сложное соединение: 4, 5, 6-трихлорорифу-ранозилбензимидазол (Тамм, 1954). Оно является аналогом аденозина, входящего в состав нуклеиновых кислот, так как в аденозине находится сходный по строению с бензимидазо-лом аденин, а также оно может рассматриваться как аналог отдельных структурных единиц, входящих в витамин В₁₂. При-веденные примеры показывают, как нам кажется, с достаточ-

ной убедительностью, что антиметаболиты нельзя противопоставлять веществам, которые могут иметь значение как химиотерапевтические препараты при вирусных инфекциях.

От чего зависит избирательная токсичность? Как можно представить себе, что химический состав вируса, близкий к химическому составу протопластов, поражается тем или другим химическим агентом, в то время как протоплазма, в которой он обитает, не страдает сколько-нибудь существенно? Вся история изучения механизма действия химиотерапевтических препаратов показывает нам, как трудно ответить на такой вопрос. Здесь мы должны ограничиться некоторыми самыми общими соображениями. Потребности вируса в количественном отношении могут быть иными, более высокими, чем потребности протопластов, так как он интенсивно размножается, требует беспрерывного притока определенных низкомолекулярных соединений и бесперебойной функции известных ферментативных систем. Клетки макроорганизма, не находящиеся в состоянии столь бурного размножения, могут с большей легкостью перенести те или другие затруднения в упомянутых выше процессах. Вирусы обладают также известными качествами особенностей потребностей, что делает их то более устойчивыми, чем макроорганизмы, то более чувствительными. Известно, например, что многие вирусы, патогенные для растений, перестают размножаться при высоких температурах, при которых рост и развитие растений происходит еще совершенно нормально.

Необходимо учесть также некоторые очень элементарные физико-химические условия взаимодействия макромолекул с более мелкими частицами. Первые этапы этого взаимодействия по большей части носят электростатический характер, так как силы взаимодействия между противоположно заряженными частицами действуют на достаточно большом расстоянии. После того как притяжение частицы произошло, вступают в действие другие силы, в частности, силы Вандервальса. Эти последние действуют только на малом расстоянии, но их эффект более постоянен, чем эффект электростатических сил в условиях постоянной перезарядки и изменения концентрации разномноименно заряженных частиц. Действие сил Вандервальса или другая частица, так сказать, «прилипает» к макрочастице, что в значительной мере определяется структурными отношениями. Избирательно токсичные вещества могут оказаться структурно хорошо приложенными к поверхности вирусных частиц и поэтому концентрируются именно на этих поверхностях. Приведем такой пример. Краска Унна является раствором двух основных красителей — пиронина и метилового зеленого. Электростатические силы приводят к тому, что эти красители вступают в связь с кислыми соединениями, однако, в то

время как пиронин окрашивает дрожжевую нуклеиновую кислоту, метиловая зелень окрашивает тимонуклеиновую кислоту. Последнее зависит от чисто структурных отношений, которые нарушаются при деполимеризации тимонуклеиновой кислоты, в результате чего эта последняя утрачивает способность окрашиваться метиловой зеленью. Не только качественное своеобразие поверхности вирусных частиц, но даже самые размеры их могут быть в некоторых случаях причиной концентрации на их поверхности токсического вещества, так как силы Ван-дер-Ваальса возрастают с возрастанием массы частицы. Если вирусные частицы окажутся самыми крупными среди макромолекул протоплазмы, они в силу этого не только могут получить преимущество при конкуренции с макромолекулами хозяина за «питательные» вещества, но по той же причине могут стать жертвами избирательного поражения токсическими веществами.

Мы рассмотрели вопрос об избирательной токсичности в отношении вирусов как в аспекте влияния на обмен веществ макроорганизмов, так и в аспекте непосредственного влияния на вирусы. Наши знания в настоящее время не так велики, чтобы вопрос мог быть изложен с большей конкретностью.

Работы по физиологии вирусов во многом существенно отличаются как по задачам, так и по методам от работ, связанных с поисками новых химиотерапевтических препаратов, однако нам кажется, что опыт исследователей физиологии вирусов может принести некоторую пользу и при поисках новых лечебных препаратов. Надо думать, что чем лучше будут изучены физиологические условия размножения вирусов, тем легче будет решить задачу лечения вирусных инфекций.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ ПОДАВЛЯЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ВИРУСЫ ГРИППА И ОСПОВАКЦИНЫ

Кандидат медицинских наук *Н. А. Зейтленок*

Институт вирусологии имени Д. И. Ивановского АМН СССР

Решение проблемы лечения вирусных заболеваний в настоящее время развивается в двух направлениях: во-первых, производятся эмпирические поиски синтетических веществ и антибиотиков, обладающих противовирусным действием; во-вторых, делаются попытки создать научные основы для разработки химиотерапии вирусных инфекций путем изучения физиологии размножения вирусов. Развитие обоих направлений исследований зависит от достоверности и надежности применяемых методик определения подавляющего действия различных веществ на вирусы.

Существенное значение имеет выбор экспериментальной модели и правильность оценки результатов опытов. Необходимо иметь в виду, что многие вещества, подавляя одни вирусы, не действуют на размножение других вирусов. И очень часто вещество, явно подавляющее вирус в одних условиях, например, в культурах тканей или в курином эмбрионе, не действует на тот же вирус в других условиях, например, в организме экспериментальных животных. Отсюда следует, что в поисках антибиотиков нельзя ограничиваться испытанием их действия на какой-либо один вирус, — необходимо брать в опыт представителей различных групп вирусов.

Нередко данные одних авторов противоречат данным других даже при изучении действия одних и тех же веществ на тот же вирус и в одинаковых условиях размножения. Так, например, некоторые авторы находят, что пентамидин подавляет вирус гриппа типа А в куриных эмбрионах, а в других работах приводятся противоположные результаты, полученные при тех же условиях. Такого рода противоречия обычно происходят в тех случаях, когда выводы авторов основываются на малом количестве наблюдений и не подвергаются статистической обработке.

В нашей работе совместно с В. А. Вагжановой при изучении физиологии размножения вируса гриппа А был взят штамм ШКЛ, выделенный в Москве. Вирус культивировался в аллантоисной полости куриных эмбрионов. Испытуемые вещества, растворенные или тонко взвешенные в физиологическом растворе в различной концентрации, вводились в объеме 0,1 мл в аллантоисную полость 10—12-дневных куриных эмбрионов за 60—30 минут до введения вируса. В качестве контроля служили эмбрионы, которым за 60—30 минут до заражения вирусом вводили 0,1 мл физиологического раствора.

Эмбрионы заражались разведениями вируса в количестве от 1000 до 10 000—100 000 минимальных инфекционных доз, по 5—10 эмбрионов на каждую дозу вируса. При каждом испытании в опыте употреблялось 20—60 эмбрионов и столько же в контроле. Количество вируса титровалось в реакции гемагглютинации (РГА) с куриными эритроцитами. Опыт работы показал, что титрование по РГА, благодаря более дробным разведениям, позволяет лучше улавливать различия в накоплении вируса гриппа, чем определение инфекционного титра. Погибшие эмбрионы с отрицательной РГА из учета исключались.

В первую очередь были рассмотрены результаты качественного определения РГА в аллантоисной жидкости зараженных эмбрионов. Сравнивались минимальные инфекционные дозы (ID_{50}) вируса на эмбрионах, получивших испытуемое вещество, и на контрольных эмбрионах. По этому показателю ни разу не было отмечено значительных различий между опытом и контролем. В качестве второго показателя был взят процент эмбрионов, дающих положительную РГА. По этому показателю в большем числе опытов с разными веществами имелись заметные различия между опытом и контролем. Однако в большинстве опытов эти различия при имеющемся числе наблюдений оказались статистически недостоверными¹. Лишь в двух опытах полученные результаты были вполне убедительными и показывали, что тиосемикарбазон параацетамидобензальдегида и акрихин подавляли размножение вируса гриппа.

Результаты, полученные при изучении показателей, основанных на качественной РГА, говорят о том, что полное подавление развития гемагглютиниционной активности вируса наблюдалось редко. Следовательно, показатели, основанные на качественной РГА, оказались недостаточными для выявления действия испытываемых нами веществ на размножение вируса гриппа в курином эмбрионе. В связи с этим были получены показатели, основанные на количественном титровании гемаг-

¹ Статистическая достоверность различий между двумя показателями определялась по А. Я. Боярскому («Таблицы достоверности статистических показателей», М., 1947).

глютенинов в аллантоиновой жидкости. Титр РГА у различных эмбрионов при одинаковых условиях заражения колебался иногда в довольно широких пределах. О степени накопления вирусов в группе эмбрионов можно было судить прежде всего по количеству эмбрионов с титром РГА, превышающим определенную границу. Эта граница устанавливалась для каждого опыта, так как общий уровень титра гемагглютинации в различных опытах был неодинаковым. Чтобы сравнить опытную и контрольную группы эмбрионов, этот показатель выразили в процентах.

Из наших опытов следует, что янтарная и лимонная кислоты, являющиеся метаболитами, принимающими участие в цикле трикарбеновых кислот, и стимулирующие тканевое аэробное дыхание, вместе с тем стимулируют размножение вируса гриппа. Наоборот, малоновая кислота — антиметаболит, блокирующий превращение янтарной кислоты в трикарбеновом цикле и тормозящий тканевое аэробное дыхание, — подавляет одновременно размножение вируса гриппа.

Для характеристики степени накопления вируса определялся также средний титр РГА. Так как для этой реакции разведения вируса готовятся в геометрической прогрессии, вычислялась геометрическая средняя. Определяли, во сколько же раз средний титр в опыте меньше или больше среднего титра контрольной группы: Это значение выражало собой коэффициент подавления (K_n) или коэффициент стимуляции (K_c) вируса соответственно по формулам:

$$K_n = \frac{T_k}{T_o}$$

и

$$K_c = \frac{T_o}{T_k}$$

где T_k — средний геометрический титр в контроле, T_o — средний геометрический титр в опыте.

На рис. 25 расстояние между двумя параллельными линиями соответствует величине среднего титра вируса в контроле, принятой за единицу. Черные столбики, направленные вниз, показывают величину коэффициента подавления, такие же столбики, направленные вверх, — величину коэффициента стимуляции.

При анализе результатов опытов вычислялись средние геометрические титры и их отношение как в расчете только на эмбрионы, давшие положительную РГА в титрах от 10 и выше, так и в расчете на все учитываемые эмбрионы. Показатель, вычисленный из расчета только на эмбрионы с положительной РГА, отражает лишь часть явления и менее выраженные сдвиги, но более достоверен. Показатель, полученный из расчета на все эмбрионы, дает более четкие изменения, но они менее до-

стоверны, так как сильно зависят от возможных случайных колебаний в количестве эмбрионов с отрицательной РГА. Этот показатель удобен как ориентировочный, но в некоторых случаях данные, полученные с его помощью, не могли быть подкреплены по другим показателям. На рис. 25 представлены результаты некоторых опытов по изучению влияния аминокислот на вирус гриппа, вычисленные с учетом только эмбрионов с положительной РГА. Видно, что гистидин подавляет вирус гриппа, а лизин в применяемых дозах не оказывает влияния.

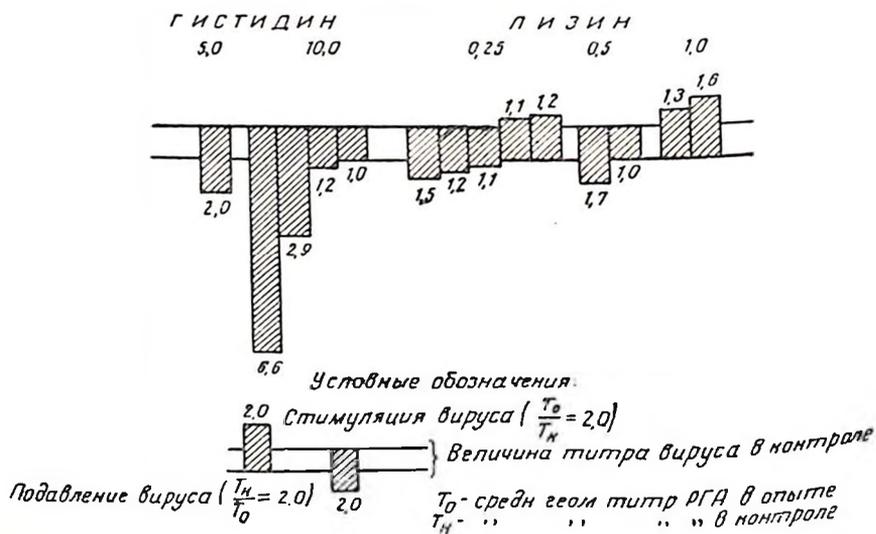


Рис. 25. Влияние аминокислот на средний титр вируса гриппа.

Таким образом, для выявления подавителей размножения вируса гриппа необходимо было использовать различные упомянутые выше показатели накопления вируса. Это связано как с различной степенью активности подавителей, так и с тем, что действие их проявлялось нерегулярно, а полное подавление гемагглютинационной активности наблюдалось редко.

Помимо вируса гриппа, мы вместе с Э. Р. Пилле и О. В. Конош изучали влияние некоторых веществ на вирус осповакцины. Этот вирус, по нашему мнению, является удобной моделью для изучения физиологии размножения — он обладает крупной величиной, патогенен для многих лабораторных животных. Для его обнаружения могут быть использованы разнообразные методики.

Различные авторы применяли разные методы испытания подавляющего действия химических соединений на вирус осповакцины. Эндрюс с сотрудниками (1943) смешивал испытуемое вещество с вирусом и вводил кроликам внутрикочно.

Спрунт (1948) вводил вирус кроликам внутрикожно, а вещество — подкожно. Катин с сотрудниками (1947) испытывал действующие вещества на мышах с введением вируса в мозг. Наглер и Рейк (1950) испытываемое вещество смешивали с вирусом и вводили в желточный мешок куриного эмбриона. Брайоди и Станшард (1951) в своих опытах вводили испытываемое вещество и вирус в аллантаонную полость куриных эмбрионов, а

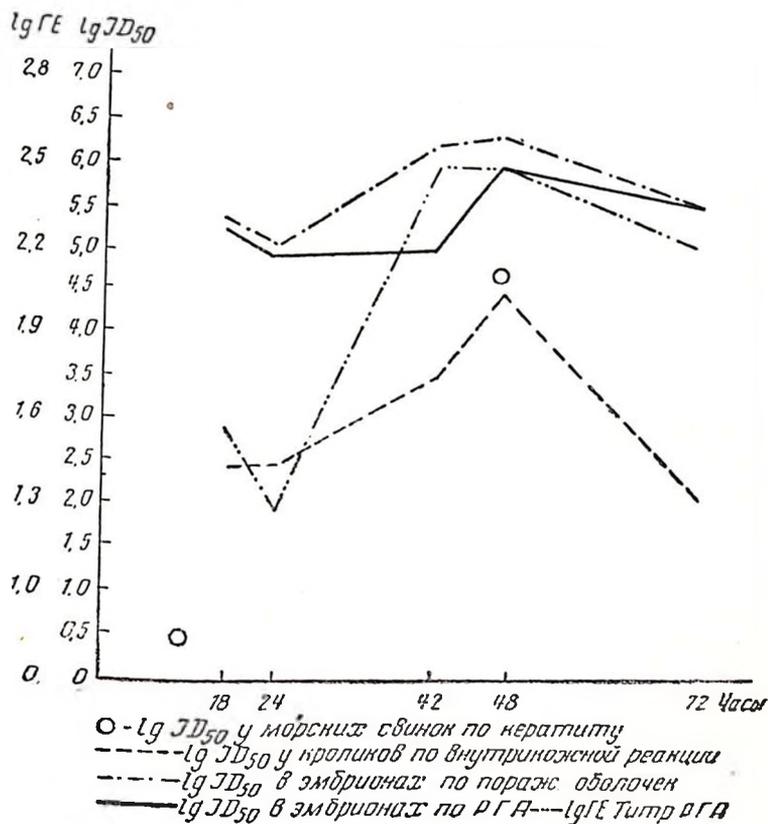


Рис. 26. Титрование вируса осповакцины различными методами.

Размножение вируса определяли по количеству видимых очагов поражения на хорионаллантоисной оболочке и по титру РГА.

Из всех перечисленных методик наиболее простым и доступным было обнаружение видимых очагов поражения и РГА. Однако РГА с вирусом осповакцины сравнительно мало изучена, и необходимо было проверить ее пригодность для определения степени накопления вируса. Было проведено параллельное титрование вируса осповакцины в хорионаллантоисной оболочке

ке различными методами. Полученные данные показаны в виде кривых на рис. 26. Ход этих кривых отражает полный параллелизм между изменениями титра гемагглютининов и инфекционного титра на куриных эмбрионах, кроликах и морских свинках. Особенно большое совпадение наблюдалось между определением инфекционного титра по наличию поражений на оболочке и по РГА. Из рисунка видно, что максимум накопления вируса наблюдался через 48 часов после заражения эмбрионов.

Эти данные были учтены в дальнейших опытах, методика которых сводилась в основном к следующему. Испытуемые препараты растворялись либо в фосфатном буферном растворе (рН=7,2), либо в физиологическом растворе, либо в дистиллированной воде и в объеме 0,1 мл вносились на хорион-аллантоисную оболочку через воздушный мешок. Обычно через 10—15 минут на это место оболочки наносилась взвесь вируса в объеме 0,1 мл. Контрольным эмбрионам вместо препарата вводилась соответствующая растворяющая жидкость. Зараженные эмбрионы инкубировались при температуре 35,5° в течение 48 часов. Затем вырезали часть хорионаллантоисной оболочки, прилегавшую к воздушному мешку, отмечали наличие на ней видимых очагов поражения, готовили взвесь в физиологическом растворе (в 1 мл или 10% по весу), центрифугировали и в надосадочной жидкости определяли наличие гемагглютининов по отношению к куриным эритроцитам, чувствительным к вирусу осповакцины. Во всех опытах результаты определения вируса по наличию видимых поражений и по РГА в значительной мере совпадали.

Были поставлены опыты с целью выяснить, действуют ли подаватели — риванол и эритрозин — непосредственно на вирус или опосредованно через ткани и клетки хозяина. Предварительно было установлено, что при испытании *in vivo* уменьшение дозы препаратов в 4—8 раз ведет к потере подавляющего действия на вирус. В ряде опытов равное количество вируса в разведении 10^{-2} и 0,5% раствора риванола или 5% раствора эритрозина в фосфатном буфере рН=7,2 смешивали и выдерживали 2 часа при 36°. Затем из этой смеси готовили десятикратные разведения, которыми в объеме по 0,2 мл были заражены эмбрионы. В результате этого эмбрионы получали вместе с падающими дозами вируса также десятикратно падающие дозы препаратов.

Результаты опытов приводят к выводу, что подавляющее действие риванола и эритрозина на развитие вируса осповакцины осуществляется разными способами. Эритрозин инактивирует вирус *in vitro*. Это видно из того, что высокие разведения вируса, бывшего в контакте с эритрозином, оказываются неактивными. Отсутствие активности вируса в этом случае не может быть объяснено действием эритрозина *in vivo*, так как

высокие разведения вируса содержат слишком малое количество этого препарата. Наоборот, риванол не действует на вирус *in vitro*, так как после разведения смеси вируса с препаратом высокие разведения оказываются не менее активными, чем в контроле. Подавляющее действие риванола в этом опыте выражено лишь при заражении эмбрионов максимальной концентрацией вируса — исходной смесью вируса с риванолом, т. е. тогда, когда в эмбрион вводится доза подавителя, достаточная, чтобы оказать действие на вирус *in vivo*.

Нередко говорят, что те или иные вещества, в том числе антибиотической природы, действуют на вирус *in vitro*, если вирус после предварительного смешивания с этими веществами при заражении восприимчивой ткани не развивается. Описанные опыты показали, однако, что дело гораздо сложнее. Чтобы утверждать, что тот или иной подавитель действует на вирус *in vitro* или *in vivo*, необходимо проводить специальные исследования.

О ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ МИКРОБОВ К АНТИБИОТИКАМ

Член-корреспондент АМН СССР проф. *В. Л. Троицкий*

Институт эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалея
АМН СССР

Некоторыми нашими учеными, преимущественно патологами, высказывается мысль, что лечебное действие химиотерапевтических препаратов, в том числе антибиотиков, заключается главным образом в воздействии на макроорганизм — воздействии, стимулирующем защитные силы организма. Если бы это положение было доказано, вопрос о лекарственноустойчивых формах бактерий потерял бы всякое значение для клинициста, ибо лечебный эффект химиотерапевтических средств в этом случае ни в какой мере не зависел бы от чувствительности бактерий к лекарственному препарату.

Два серьезнейших аргумента могут быть противопоставлены этой точке зрения. Во-первых, известны многочисленные эксперименты, в которых показано, что при заражении лекарственноустойчивой формой бактерий не удастся спасти животных от гибели соответствующим лекарственным препаратом. Во-вторых, нет данных считать, что антибиотики усиливают иммунологическую реактивность организма. В ряде работ показано, что антибиотики угнетают выработку антител, ослабляя антигенное раздражение вследствие резкого уменьшения концентрации микроба-возбудителя в организме. Мало того, некоторые экспериментальные исследования (Капути, 1951) показывают, что при иммунизации морских свинок убитой брюшнотифозной вакциной и одновременном введении стрептомицина значительно угнетается образование агглютининов. Ряд данных указывает на угнетение выработки иммунитета при введении различных антибиотиков. Известны и работы, в которых демонстрируется отсутствие влияния антибиотиков на иммуногенез. Некоторые данные свидетельствуют об активном влиянии пенициллина на деятельность ретикуло-эндотелиальной системы (Такахаша, 1950), хотя на выработку антител пенициллин, повидимому, прямого влияния не оказы-

вает (Грин и др., 1951). Еще меньше оснований предполагать, что антибиотики обладают ценными фармакодинамическими свойствами, способствующими борьбе организма с инфекцией. В настоящее время все более и более выявляются токсические свойства антибиотиков, и даже пенициллин оказался при определенных условиях токсичным для человека, действуя как яд на центральную нервную систему (Кох, Бон и др., 1953).

Таким образом, первым основным звеном в механизме химиотерапевтического эффекта является прямое воздействие химиотерапевтических веществ на микробные клетки, и чувствительность этих клеток к применяемому антибиотику играет исключительно важную роль. Нет оснований сомневаться и в том, что терапевтическая эффективность антибиотиков определяется также реактивностью макроорганизма и выздоровление является результатом физиологических защитных реакций макроорганизма.

В начале эры химиотерапии бактериальных инфекций — широкого использования сульфамидных препаратов — уже довольно быстро этот новый метод лечения потерпел первое крупное поражение: после блестящих успехов применения сульфамидов при лечении гонорреи стали все чаще регистрироваться случаи безуспешного ее лечения, обусловленные образованием сульфамидоустойчивых штаммов гонококков.

Через относительно короткий срок, измеряемый меньше чем одним десятилетием, медицина потеряла наиболее могущественное средство для лечения гонорреи, которым она когда-либо до того обладала. Лишь открытие пенициллина и других антибиотиков сохранило эффект химиотерапии при этой инфекции.

Несколько позднее стало обнаруживаться значительное снижение эффективности сульфамидных препаратов по отношению к дизентерии, что также было обусловлено появлением лекарственноустойчивых штаммов дизентерийных бактерий. В американской литературе описаны наблюдения, сделанные во время второй мировой войны, о потере эффективности сульфадиазина по отношению к стрептококковым инфекциям, что оказалось связанным с образованием сульфамидоустойчивых форм стрептококков.

Хорошо известно образование стрептомициноустойчивых и фтивазидоустойчивых штаммов туберкулезных бактерий. Особо медленно образуются пенициллиноустойчивые штаммы. В этом отношении, как и по своей относительно малой токсичности, пенициллин превосходит все известные до настоящего времени антибиотики. Однако имеются многочисленные сообщения о том, что из года в год увеличивается процент пенициллиноустойчивых штаммов стафилококков, выделяемых у хирургических больных. Также уже известны лекарственноустойчивые формы по отношению к так называемым антибиотикам с широким спектром действия — ауреомицину, хлорам-

фениколу, тетраамицину. Так, по данным французских авторов (Шабер, Терриаль, 1952) в 1950 г. среди лекарственноустойчивых штаммов стафилококков преобладали варианты, устойчивые только к пенициллину или только к стрептомицину. А в 1952 г. стали выделяться стафилококки, устойчивые к пенициллину, стрептомицину, ауреомицину, хлорамфениколу и тетраамицину.

Американские исследователи показали, как по мере распространения в медицинской практике ауреомицина повысилась устойчивость кишечной палочки к этому антибиотику.

К некоторым химиотерапевтическим веществам, как, например, к стрептомицину, бактерии привыкают особенно быстро и легко, к другим (пенициллин) этот процесс привыкания происходит значительно медленнее, но все же происходит. Нельзя не отметить с сильнейшей тревогой, что в последнее время имеются сигналы о выделении от больных штаммов дизентерийных бактерий с повышенной устойчивостью к синтомицину. Потеря в лечебном арсенале таких высокоэффективных препаратов, как синтомицин и левомицетин, явилась бы весьма ощутительным ударом по системе борьбы с дизентерией.

Что мы можем противопоставить на уровне наших современных знаний лекарственной устойчивости микроорганизмов — этой биологической закономерности?

Как мера борьбы с возникшими уже лекарственноустойчивыми формами бактерий возможен один путь — получение и введение в практику новых химиотерапевтических препаратов, эффективных по отношению к данному виду микроорганизмов, но имеющих иной механизм действия. Это обеспечивало бы подавление роста и размножения бактерий, приобретших устойчивость к одному из лекарственных веществ. Такой путь оказался эффективным, например, при лечении пенициллином гонорреи, вызванной сульфамидоустойчивыми гонококками.

Внедрение в практику различных антибиотиков и широкая непрерывная работа по изысканию новых препаратов совершенно необходимы для обеспечения химиотерапии бактериальных инфекций эффективными средствами лечения.

В целях предотвращения возникновения лекарственноустойчивых форм бактерий, можно идти следующими путями.

При применении химиотерапии нужно стремиться к полному очищению организма от патогенных микробов — возбудителей заболевания. Это трудная задача, ибо некоторые антибиотики действуют только бактериостатически. Для проявления нужного бактерицидного действия пенициллина или стрептомицина нужны высокие концентрации их, которых не всегда можно достигнуть при лечении. К этому нужно добавить, что возбудители локализируются обычно в местах, трудно доступных для антибиотиков, как, например, лимфатические узлы. Мы неодно-

кратно наблюдали, что у животных, даже спасенных от гибели благодаря применению химиотерапевтического средства, микробы длительно сохраняются в лимфатических узлах и внутренних органах (особенно в селезенке, печени), и организм очищается от них с помощью своих естественных защитных механизмов. Поэтому конечный химиотерапевтический эффект обусловлен, как мы уже указывали, не антибактериальным действием антибиотиков, а состоянием и деятельностью физиологических механизмов защиты организма. Активация защитных сил организма, которая достигается комплексным лечением (в частности, применением активной иммунизации как мощного стимула активирования иммунных механизмов), является важной мерой предотвращения возникновения лекарственноустойчивых форм бактерий.

Раннее лечение, оптимальные, правильно подобранные дозы антибиотиков, комбинированное применение, обеспечивающее их синергидное действие, а в нужных случаях — различные пути всасывания антибиотиков и распространения их в организме — все это способствует его очищению от патогенных микробов и тем самым уменьшает возможность образования лекарственноустойчивых форм.

Нужно использовать те возможности, которые открывает комбинированное применение антибиотиков при химиотерапии. Известно, что в основе антибактериального действия антибиотиков лежит блокирование тех или иных жизненно важных звеньев обмена веществ бактериальных клеток. Высказывались предположения, что устойчивость вызывается наследственными изменениями, возникающими в результате внешнего воздействия. Получены интересные данные о том, что дезоксирибонуклеиновая кислота, выделенная из пенициллиноустойчивых форм пневмококков, при контакте с чувствительными пневмококками превращает их в устойчивые формы (Гочкис, 1951). Можно думать, что механизм приобретения микробами лекарственной устойчивости заключается в том, что этот блокируемый путь обмена компенсируется другой цепью реакций и в результате обеспечивается необходимый для бактерий обмен веществ. Если второе химиотерапевтическое вещество в свою очередь блокирует эту цепь реакций, обмен веществ клетки остается нарушенным, и бактерия сохраняет чувствительность к первому антибиотику. Так, например, при совместном применении стрептомицина и ауреомицина, с одной стороны, и хлорамфеникола или тетрациклина, с другой, задерживается возникновение стрептомициноустойчивых форм микробов (Кайпайпен, 1951, 1952). Замедляется образование стрептомициноустойчивых форм туберкулезных бактерий при комбинированном лечении туберкулеза стрептомицином с фтивазидом. По данным нашей лаборатории, левомицетин замедляет процесс образования стрептомициноустойчивых форм кишечной

палочки не только *in vitro*, но и у животных, получавших одновременно два препарата (Пилосов).

Таким образом, комбинированное применение антибиотиков при химиотерапии бактериальных инфекций весьма целесообразно. Очередная задача — разработка наиболее рациональных схем комбинированной химиотерапии, так как отнюдь не все сочетания антибиотиков целесообразны. В некоторых случаях, например, сочетание пенициллина с ауреомицином оказывается вредным (пневмококковый и менингококковый менингит — Леппер и Даулинг, 1951, 1952). Одна и та же комбинация антибиотиков может оказывать различное действие на разные микробы; оно также зависит и от соотношения концентраций антибиотиков (Явец и Гуннисон, 1952). Проблема эта весьма сложна, требует детальных экспериментальных и клинических исследований.

И, наконец, обязанностью всех тех, кто имеет отношение к вопросам химиотерапии как в клинике, так и в эксперименте, является активная борьба с беспорядочным, бессистемным и без должных показаний применением химиотерапевтических средств, в том числе и антибиотиков. Одна из основных причин возникновения лекарственноустойчивых форм бактерий — неправильное применение химиотерапевтических препаратов населением. К сожалению, врачи очень часто бывают плохо осведомлены об основных принципах химиотерапии и особенностях действия различных препаратов.

Если бы лекарственноустойчивые формы бактерий возникли в результате спонтанных мутаций (как это считают многие англо-американские исследователи), оставался бы лишь один путь — полное очищение организма от патогенных микробов. Но это наиболее трудная и не всегда достижимая задача.

В наших исследованиях совместно с З. Г. Першиной и С. Г. Ксмм, документированных кинофильмами, было показано, что лекарственноустойчивые формы бактерий, не предсуществуют в микробной культуре, а образуются адекватно воздействию внешней среды под влиянием соответствующих лекарственных веществ.

Образование дочерних клеток, устойчивых к антибиотику, доказывает, что устойчивые клетки не предсуществовали: киносъемка подтверждает, что они возникают из чувствительных клеток. При этом показано, что приобретенный признак лекарственной устойчивости передается по наследству.

Опровержение мутационной теории образования лекарственноустойчивых форм дает принципиальное обоснование для разработки таких условий химиотерапии, при которых возможность образования лекарственноустойчивых форм бактерий была бы минимальной.

ВЛИЯНИЕ ЭКМОЛИНА НА УСТОЙЧИВОСТЬ БАКТЕРИЙ ДИЗЕНТЕРИИ ФЛЕКСНЕРА К СТРЕПТОМИЦИНУ

Доктор биологических наук *О. И. Шевякова*

Центральный институт усовершенствования врачей

В нашем сообщении представлены данные о влиянии экмолина на возникновение устойчивости бактерий дизентерии Флекснера к стрептомицину.

Предварительно испытывая исходную чувствительность к стрептомицину различных штаммов дизентерии Флекснера, как лабораторных, так и свежевыделенных, мы установили, что стрептомицин задерживал их рост в концентрации от 0,6 до 30 ед/мл. Пассажи бульонных культур этих штаммов мы проводили на среде с повышающимися концентрациями стрептомицина и на среде с экмолином и стрептомицином. Экмолин вводился в концентрации, которая не задерживала роста бактерий дизентерии Флекснера. Пассажи двух лабораторных штаммов на жидкой среде со стрептомицином в течение 3 месяцев привели к возникновению практически неограниченной устойчивости к стрептомицину, так как они оказались устойчивыми к 120 000 ед/мл стрептомицина. Один штамм достиг такой устойчивости чрезвычайно быстро — на 4-м пассаже.

Параллельные опыты с экмолином показали, что прибавление этого антибиотика к питательной среде со стрептомицином вызывало более замедленное повышение устойчивости к стрептомицину, особенно в начале опыта. Прибавление экмолина снижало устойчивость к стрептомицину в 2—4 раза. В последующих пассажах устойчивость к стрептомицину с экмолином оставалась на более низких цифрах — 80 ед/мл.

Прибавление экмолина к среде со стрептомицином при пассажах штамма дизентерии Флекснера, способного быстро повышать устойчивость к стрептомицину, привело к быстрому падению устойчивости до 20 ед/мл во 2-м пассаже наравне с устойчивостью к одному стрептомицину, но в последующих двух пассажах устойчивость к стрептомицину в присутствии экмолина упала до исходной чувствительности — до 5 ед/мл.

Таким образом, из опытов со штаммами бактерий дизентерии Флекснера следует, что экмолин может замедлять повышение устойчивости к стрептомицину независимо от интенсивности этого процесса.

Повторное испытание устойчивости к стрептомицину 3 штаммов, адаптированных к высоким концентрациям стрептомицина, через 3 месяца показало сохранение этого приобретенного признака полностью у одного штамма; у другого штамма устойчивость снизилась до 75 ед; у третьего наблюдался возврат к исходной чувствительности.

Изучение культуральных, биохимических, серологических, антигенных свойств, а также вирулентности штамма, адаптированного к высоким концентрациям стрептомицина, длительно сохранившего устойчивость по сравнению с указанными свойствами исходного штамма, показало, что характер колоний адаптированного штамма отличался от характера колоний исходного штамма: они были неправильной формы, с зубчатыми краями. Биохимические свойства были одинаковыми с исходным штаммом. Титр агглютинации адаптированного штамма со специфической агглютинирующей сывороткой Флекснера был ниже и равнялся $1/64$ титра сыворотки при наличии агглютинации. в $1/2$ титра сыворотки у исходного штамма.

При иммунизации кроликов штаммами исходным и адаптированным к высоким концентрациям стрептомицина были получены агглютинирующие сыворотки, из которых сыворотка к исходному штамму имела титр 1 : 25 600, а титр сыворотки к адаптированному штамму равнялся 1 : 1600. Таким образом, адаптированный к стрептомицину штамм сохранял и серологическую и антигенную активность, но эти свойства были выражены значительно слабее, чем у исходного штамма.

При интраназальном заражении мышей различными дозами исходного штамма гибель всех мышей наблюдалась от дозы 1,5 млрд. В таких же условиях опыта с адаптированным к стрептомицину штаммом все мыши гибли только от дозы 4 млрд. микробных клеток (значительное снижение вирулентности).

При сохранении в лабораторных условиях штамма бактерий дизентерии Флекснера, быстро повысившего свою устойчивость к стрептомицину, устойчивость сохранялась неизменной в течение 6 месяцев и значительно снизилась — до концентрации стрептомицина, равной 100—125 ед, — еще через 5 месяцев.

Испытание 4 свежевыделенных штаммов бактерий дизентерии Флекснера в аналогичных условиях опыта показало, что у трех из этих штаммов, имевших первоначальную чувствительность к стрептомицину, равную 0,5—1 ед/мл, устойчивость может быть повышена до 10 или 100 ед/мл. Но в последующих

пассажах устойчивость к стрептомицину снижалась, достигая 1—5 и 10 ед/мл. При этом наивысшая степень устойчивости к стрептомицину для каждого данного штамма не всегда достигалась путем последующего пассажа из предыдущего, где наблюдалась устойчивость бактерий к стрептомицину в наибольшей концентрации. В таком случае рост бактерий иногда отсутствовал, так как повторное воздействие стрептомицина в концентрации, равной или даже более слабой, на бактерии, адаптированные к повышенным концентрациям стрептомицина, оказывалось бактерицидным. Пассаж удавалось проводить из пробирок, где бактерии были устойчивы к меньшим концентрациям стрептомицина или даже из более раннего пассажа.

При испытании в таких же условиях опыта еще одного свежесывленного штамма бактерий дизентерии Флекснера, первоначальная чувствительность которого равнялась 30 ед/мл, мы вынуждены были снизить концентрацию, так как в процессе пассажей наблюдалось нарастание чувствительности данного штамма к стрептомицину до концентрации, равной 0,5 ед/мл на 11-м пассаже.

Добавление к среде со стрептомицином Экмолина приводило к заметной задержке повышения устойчивости бактерий дизентерии Флекснера к стрептомицину на протяжении ряда пассажей, после чего наблюдалось значительное повышение устойчивости, но все же более слабое, чем наивысшая устойчивость данного штамма к одному стрептомицину. В опытах со штаммом, у которого чувствительность к стрептомицину в процессе пассажей повысилась, при прибавлении к среде со стрептомицином Экмолина мы получили результаты, аналогичные результатам, полученным на среде с одним стрептомицином.

Выводы

1. Экмолин, введенный в среду со стрептомицином, оказывает замедляющее действие в процессе нарастания устойчивости бактерий дизентерии Флекснера к стрептомицину.
2. Штамм, адаптированный к стрептомицину, сохраняет серологическую и антигенную активность, но эти свойства выражены значительно слабее, чем у исходного штамма. Наблюдалось значительное снижение вирулентности.
3. Вопрос о большей склонности к приобретению устойчивости к стрептомицину у штаммов бактерий дизентерии Флекснера, хранившихся в лабораторных условиях, по сравнению со свежесывленными представляет существенный интерес и заслуживает дальнейшего изучения.

УСТОЙЧИВОСТЬ БАКТЕРИЙ К МИЦЕРИНУ И К КОМБИНАЦИЯМ ЕГО С ДРУГИМИ АНТИБИОТИКАМИ IN VITRO

Кандидат биологических наук А. Ф. Мороз

Институт эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалея
АМН СССР

При изучении способа действия нового антибиотика мицерина на бактерий было установлено, что он обладает резко выраженным бактерицидным действием. Мы обнаружили, что устойчивые формы микробов к мицерину *in vitro* образуются в очень незначительной степени (рис. 27).

Получив обнадеживающие результаты, мы поставили перед собой задачу изучить комбинированное действие мицерина с другими антибиотиками, к которым лекарственноустойчивые формы бактерий образуются довольно быстро. Мы исходили из того, что мицерин, который очень хорошо действует на бактерии в незначительных дозах и обладает явно выраженным бактерицидным действием, по всей вероятности отличается и по механизму своего действия на микробов от известных уже нам антибиотиков.

В наших экспериментах были использованы следующие смеси веществ: пенициллин с мицеринном, стрептомицин с мицеринном, биомицин с мицеринном, гриземин с мицеринном, левомицетин с мицеринном.

В качестве контроля изучалась динамика образования устойчивых форм бактерий к каждому входящему в смесь антибиотику в отдельности и в том числе к мицерину. Во всех случаях были установлены суббактериостатические дозы каждого антибиотика в отдельности и в смеси с другими препаратами. Оказалось, что при комбинировании пенициллина с мицеринном имеет место синергидное действие, которое выражается в том, что при уменьшении вдвое количеств каждого из препаратов чувствительность стафилококков к пенициллину возрастает в 50—60 раз. Это характерно именно для данной комбинации антибиотиков, так как во всех остальных избранных нами комбинациях, а также по литературным материалам, по-

добного синергидного действия антибиотических веществ отмечено не было.

При такой комбинации антибиотиков удается также в значительной степени затруднить образование устойчивых форм бактерий. Так, после 60 пассажей стафилококков на среды,

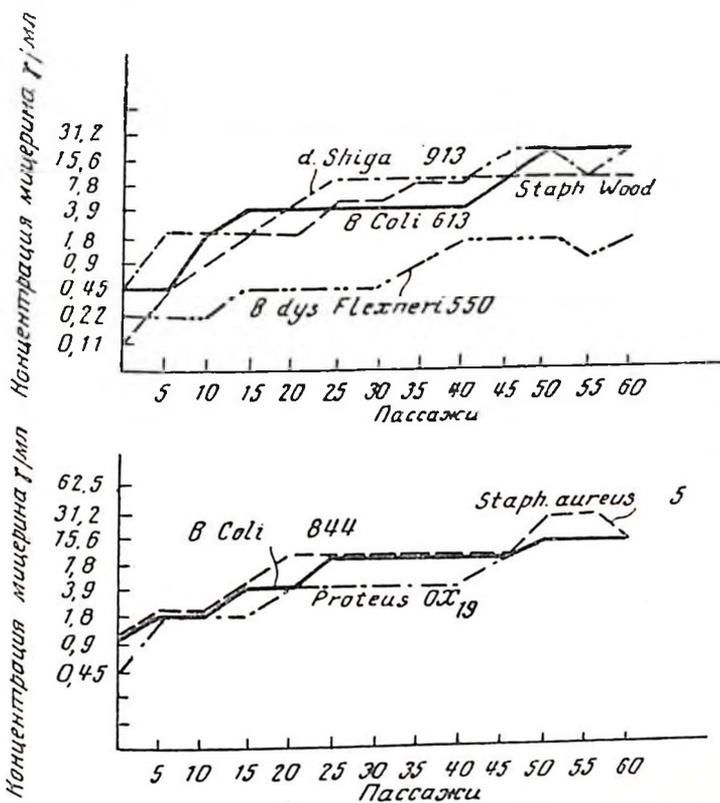


Рис. 27. Динамика приобретения устойчивости к мицерину различных бактерий.

содержащие прогрессивно возрастающие концентрации смеси пенициллина с мицеринном, удается всего лишь в 9—17 раз повысить их устойчивость к этой смеси, в то время как к пенициллину те же культуры за то же количество пассажей повышают устойчивость в 65 000 раз по сравнению с исходной концентрацией препарата (рис. 28).

При комбинировании с мицеринном стрептомицина, гризеомицина, биомицина и левомицетина имеет место аддитивное действие, т. е. при уменьшении количеств взятых в смесь веществ в 2 раза действие их усиливается вдвое.

При пассировании 2 штаммов кишечной палочки и дизентерийных культур Шига и Флекснера на возрастающих концен-

трациях стрептомицина устойчивость культур кишечной палочки возрастала через 45 пассажей в 4 000 000 раз, а дизентерийных штаммов Шига и Флекснера — в 10 000 раз, тогда как устойчивость этих же культур через то же количество пассажей

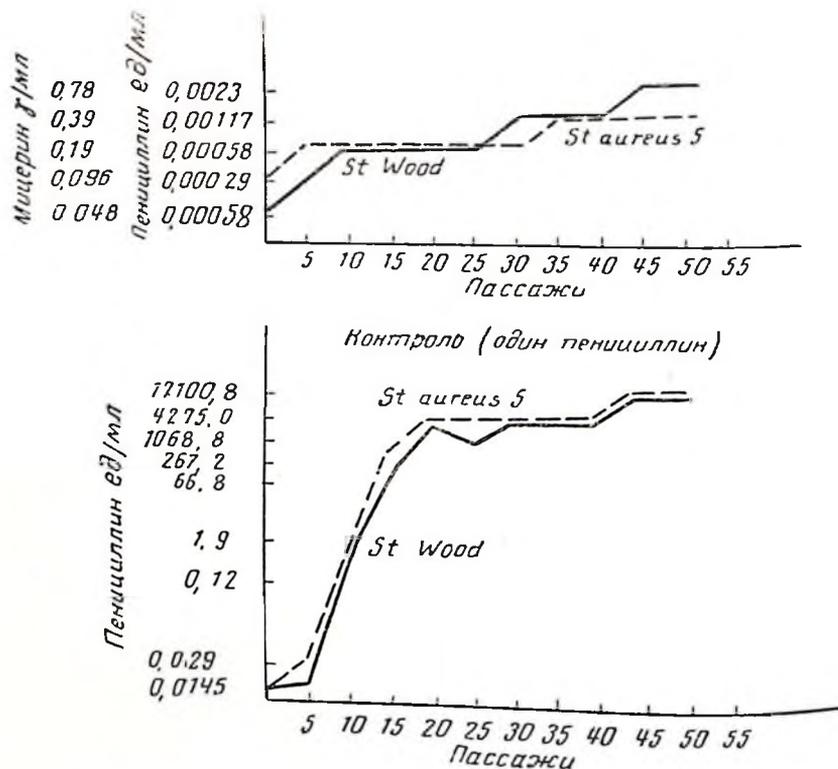


Рис. 28. Комбинированное действие пенициллина и мицерина на бактерии.

к комбинации стрептомицина с мицеринном возросла всего в 16—32 раза (рис. 29).

Во всех вышеупомянутых смесях добавление мицерина привело к тому, что образование устойчивых форм бактерий было крайне затруднено или практически почти невозможно. В то же самое время к каждому из антибиотиков в отдельности устойчивые формы микробов образовывались сравнительно быстро и устойчивость возрастала в значительной степени — от 30 до 25 000 раз (рис. 30, 31, 32).

Выводы

1. При изучении образования устойчивых форм бактерий к мицерину установлено, что устойчивые к этому препарату

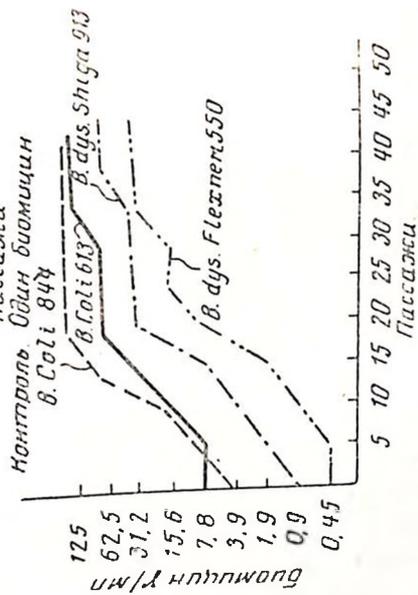
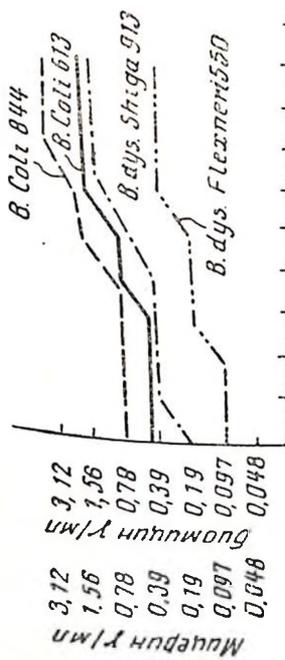


Рис. 29. Комбинированное действие биофлавина и мишерина на бактерии.

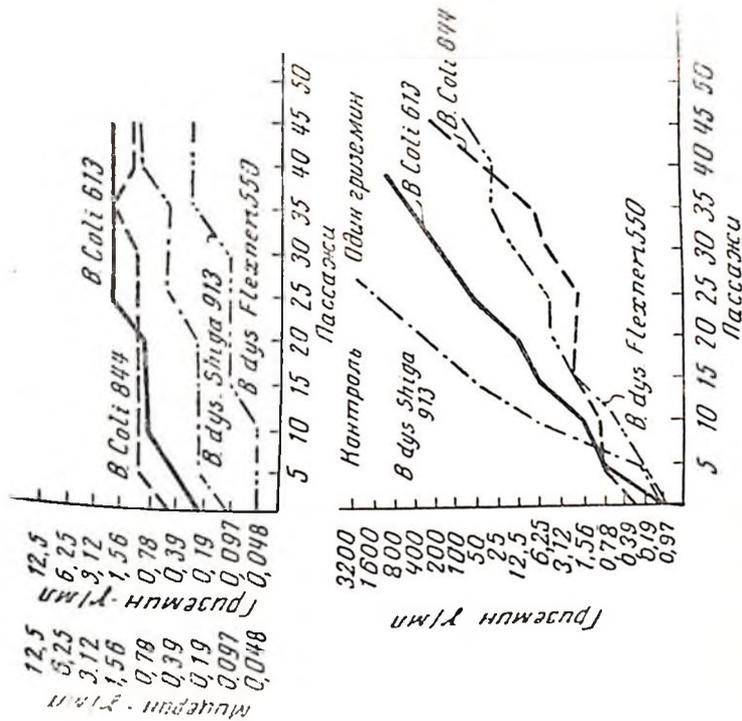


Рис. 30. Комбинированное действие гриземина и мишерина на бактерии.

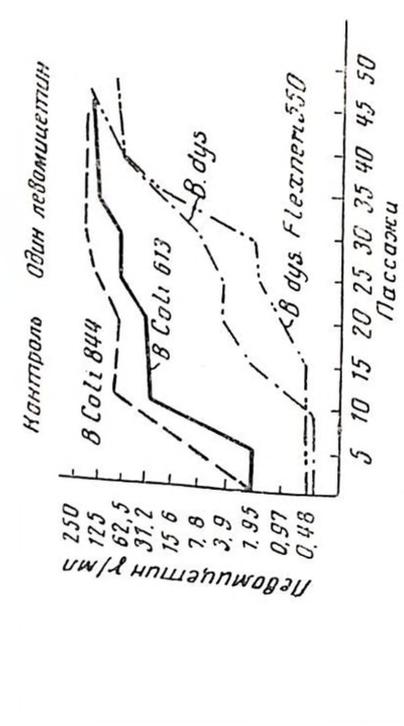
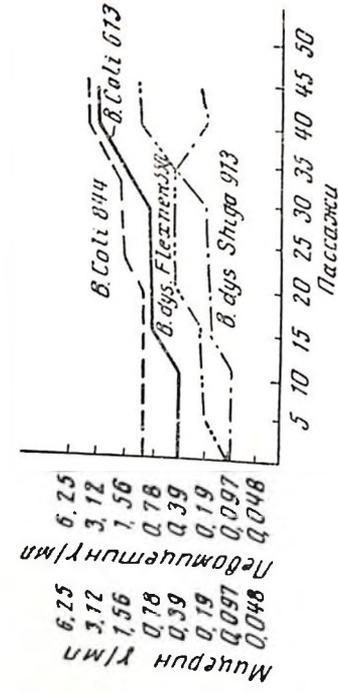


Рис. 31. Комбинированное действие левомицетина и мицерины на бактерии.

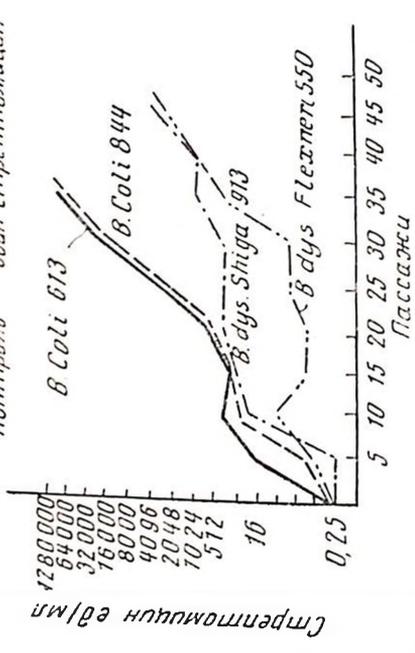
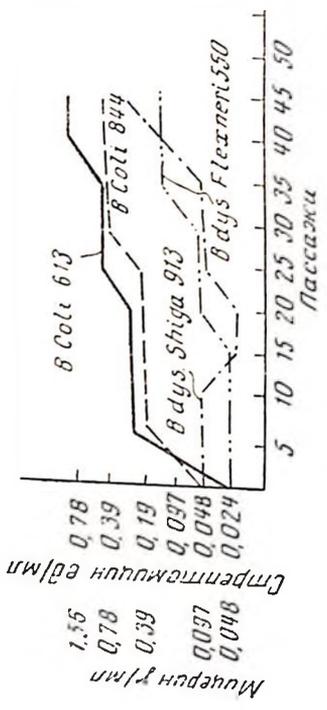


Рис. 32. Комбинированное действие стрептококцина и мицерины на бактерии.

формы микробов образуются крайне медленно и лишь в незначительной степени.

2. При комбинировании пенициллина с мицеринном имеет место синергидное действие, которое выражается в том, что при совмещении равных количеств каждого из препаратов чувствительность стафилококков к пенициллину возрастает в 50—60 раз.

3. При комбинировании пенициллина с мицеринном в значительной степени затрудняется образование устойчивых форм бактерий.

4. При комбинировании с мицеринном стрептомицина, гриземина, бномицина и левомицетина имеет место аддитивное действие.

5. Во всех вышеупомянутых смесях добавление мицерина приводит к тому, что образование устойчивых форм бактерий крайне затрудняется.

ИЗМЕНЕНИЯ ВОЗБУДИТЕЛЯ ДИЗЕНТЕРИИ ПОД ВЛИЯНИЕМ АНТИБИОТИКОВ

Проф. Л. М. Якобсон,
кандидат медицинских наук В. Л. Ширяева,
кандидат медицинских наук С. И. Свирская,
Е. М. Свинцова

Государственный контрольный институт имени Л. А. Тарасевича

Среди современных средств борьбы с дизентерией следует признать наиболее перспективным применение стрептомицина, биомицина, тетраамицина, левомицетина, тетрациклина. Однако по мере распространения применения этих антибиотиков в литературе стали появляться сообщения о потере исходной чув-

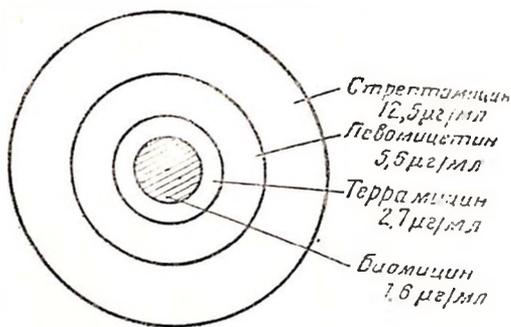


Рис. 33. Чувствительность возбудителя дизентерии к антибиотикам.

ствительности микробов к указанным препаратам. В нашей лаборатории была исследована чувствительность к антибиотикам различных групп дизентерийных микробов для выяснения, с какими свойствами микробов эта чувствительность совпадает. Опыты проводились *in vitro* и *in vivo*. Было исследовано 60 культур В. Flexneri, 31 культура В. Sonne и 23 культуры В. New-

castle на их чувствительность к стрептомицину, биомицину, тетраамицину и левомицетину. Исследование проводилось в 2 мл бульона Хоттингера (рН=7,2—7,4), число клеток тестмикроба, применяемое для засева, — от 1000 до 2000 на 1 мл, время роста — 16—18 часов при 37°. Чувствительность исследуемых культур устанавливалась по наименьшей концентрации препарата, полностью задержавшей рост тестмикроба.

Все изучаемые препараты были выпущены советскими заводами.

Опыты *in vitro* показали, что свежевыделенные штаммы дизентерийных бактерий (1954) наиболее чувствительны к биомицину, который задерживал их рост в концентрации 1,6 γ /мл, и наименее чувствительны к стрептомицину, действовавшему в среднем только при содержании в среде не менее 12 γ /мл (рис. 33)¹.

Сравнительное исследование чувствительности дизентерийных бактерий показало, что среди свежевыделенных культур самыми устойчивыми ко всем антибиотикам, кроме биомицина, являются *B. Flexneri* (табл. 15).

Таблица 15
Чувствительность различных видов дизентерийных бактерий к антибиотикам

Виды культур	Действующие концентрации антибиотиков (в γ /мл)			
	стрептомицин	биомицин	тетрацилин	левомицетин
<i>B. Flexneri</i>	15 0	1,65	4 4	8,8
<i>B. Sonne</i>	11 0	2,3	2 3	5 6
<i>B. Newcastle</i>	11,5	1,0	1 5	2,6

Исключение составляет биомицин, к которому показана большая устойчивость культур *B. Sonne*.

B. Newcastle оказались наиболее чувствительными к антибиотикам, особенно к тетрацицину и левомицетину.

Чувствительность свежевыделенных *B. Flexneri* была сопоставлена с чувствительностью к тем же антибиотикам музейных культур (хранившихся в лабораторных условиях год и больше). Было установлено (табл. 16), что эти культуры проявили более высокую чувствительность ко всем препаратам.

Таблица 16
Чувствительность различных культур *B. Flexneri*

Культуры	Действующие концентрации антибиотиков (в γ /мл)			
	стрептомицин	биомицин	тетрацилин	левомицетин
Свежевыделенные	15,0	1,65	4,4	8,8
Музейные	9,3	1,0	1,2	3,0

Была изучена активность тех же препаратов по отношению к *B. Flexneri* с различными типами антигенов: с, f, v, w, x, y, z,

¹ Концентрация антибиотиков показана в 0,001 миллиграмма (γ или μ г).

vz и др. Результаты исследования показали, что они мало отличались один от другого по чувствительности к антибиотикам, за исключением культуры типа f, проявившей более высокую устойчивость к стрептомицину. Средняя чувствительность этих культур была установлена в 13 γ /мл. Некоторые культуры переставали расти лишь при концентрации 20 γ /мл антибиотика.

Нами установлено, что культуры В. Flexneri различной вирулентности обладают дифференцированной чувствительностью к антибиотикам, пропорциональной их вирулентным свойствам.



Рис. 34. Вирулентность и чувствительность к антибиотикам бактерий дизентерии Флекснера (в микрограммах на миллилитр).

Эта закономерность особенно демонстративна в опытах со стрептомицином и левомецитином, хотя проявляется и в опытах с биомицином и тетрацицином. Как показано на рис. 34, менее вирулентные культуры почти в два раза менее чувствительны к стрептомицину и точно в два раза менее чувствительны к левомецитину. Музейные штаммы, среди которых многие были высоковирулентными, в среднем оказались чувствительней менее вирулентных свежесделанных штаммов. Эта же закономерность находит свое отражение при ис-

следовании В. Flexneri с определенными типовыми антигенными свойствами. У культуры типа f выявлена наименьшая чувствительность и также наименьшая вирулентность по сравнению с другими типами.

Опыты на мышах, зараженных внутрибрюшинно одной смертельной дозой В. Flexneri № 1924 или В. Flexneri № 9528, дали высокий процент выживших животных при однократном предварительном введении антибиотиков (табл. 17).

Антибиотики вводили мышам за 1—2 часа до заражения. Стрептомицин вводили подкожно в дозе 8 γ , биомицин per os — 3 γ , левомецитин per os — 5 γ . Полученные данные представлены в табл. 18.

Заслуживает внимание то, что чувствительность тест-микробов, установленная in vitro, подтверждается в опытах in vivo. Несмотря на то, что доза стрептомицина была более чем в

Таблица 17

Чувствительность культур *B. Flexneri* к антибиотикам
(*in vitro*)

Номер культуры	Минимальная концентрация, задерживающая рост микробов (в г.мл)		
	стрептомицин	биомицин	левомицетин
1924	3	1,12	1,62
9528	5	0,62	10,0

Таблица 18

Выживаемость животных при заражении культурой
B. Flexneri

Номер культуры	Антибиотики			
	стрептомицин	биомицин	левомицетин	контроль
	выжившие животные (в %)			
1924	100	80	80	15
9528	90	70	0-10	0

два раза большей, чем доза биомицина, выживаемость животных была примерно одинаковой. Различия в чувствительности к левомицетину *in vitro* *B. Flexneri* № 1924 и *B. Flexneri* № 9528 подтвердились опытами *in vivo* (см. табл. 17 и 18).

Действие исследуемых препаратов в опытах *in vivo* контролировалось также высеваемостью специфической микрофлоры в течение трех суток после заражения. Высевы производились каждые 24 часа из желчи, печени, селезенки, лимфатических паховых желез и крови. В условиях опыта более сильными бактерицидными свойствами обладал стрептомицин, под влиянием которого дизентерийный микроб высевался в 8—10 раз реже у подопытных животных, чем у контрольных. Левомицетин только в 2 раза понизил высеваемость специфической микрофлоры из органов опытных животных, а биомицин и тетрациклин показали лишь слабое стерилизующее действие.

Таким образом, высокий процент выживаемости зараженных животных можно объяснить бактериостатическим или бактерицидным действием препаратов, а также значительным понижением вирулентности тест-микробов в организме мышей под влиянием антибиотиков. Последнее обстоятельство, несомненно, должно играть значительную роль, так как количество высеваемых от подопытных животных бактерий, безусловно, привело бы животных к гибели, если бы вирулентность микробов оставалась равной той, которая вызвала гибель контрольных животных.

Концентрация антибиотиков в крови и органах мышей определялась методами диффузии в агар, последовательных разведений и флюоресценции (Е. Н. Дружинина). Опыты показали, что после однократного введения мыши 3 мг биомицина или тетрацицина эти антибиотики находятся в крови в течение 4—5 часов в концентрации от 3 до 4 γ /мл и более. После введения 5 мг левомецитина его концентрация в крови иногда доходила до 60 γ /мл в течение примерно того же времени.

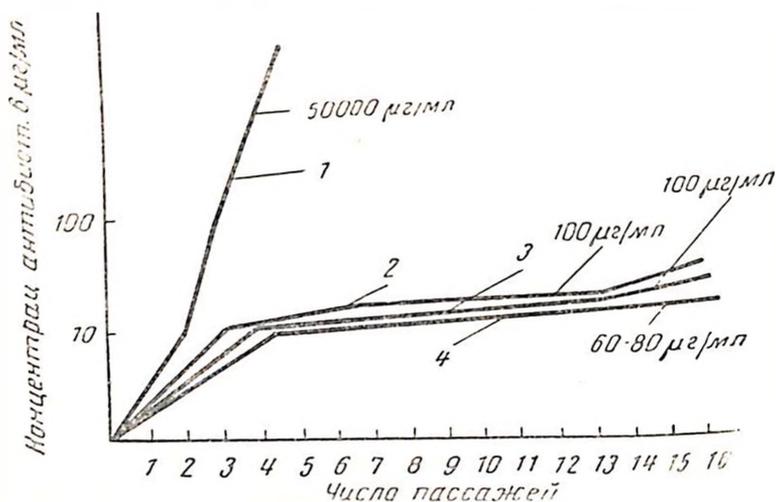


Рис. 35. Нарастание устойчивости бактерий дизентерии Флекнера № 1924 к различным антибиотикам.
1 — стрептомицин; 2 — биомицин; 3 — левомецитин; 4 — тетрацицин.

При подкожном введении 8 мг стрептомицина он обнаруживался в крови также в течение 5—6 часов в концентрации до 60 γ /мл.

Было установлено, что через 4—5 часов после введения мыши *per os* 3 мг биомицина или тетрацицина в содержимом кишечного тракта можно обнаружить до 100 γ и более препарата. Через 24 часа в кишечнике еще определялось более 2 γ антибиотика.

В настоящее время широко изучается изменчивость микробов, вызванная действием антибиотиков. Наиболее практически важные признаки такой изменчивости микробов — возбудителей заболеваний — заключаются в падении чувствительности к антибиотикам, а также в полной потере или в частичном угнетении одного или нескольких показателей, определяющих патогенные свойства микробов.

Мы изучали действие стрептомицина, биомицина, тетрацицина и левомецитина на возбудителя дизентерии (В. Флекнера № 1924). Исходная чувствительность этой культуры к стрепто-

мицину была 3γ/мл, к биомицину — 1,12 γ/мл, к тетрамицину 0,8γ/мл, к левомицетину — 1,62 γ/мл. Систематические пересевы культуры на среды с повышающимися концентрациями одного из антибиотиков вызвали постепенное понижение чувствительности к каждому из исследуемых препаратов. Но скорость развития устойчивости одних и тех же тест-микробов оказалась совершенно различной в зависимости от антибиотика, взятого в опыт.

Применяемая нами методика была стандартной для всех препаратов, культура пересевалась с плотной среды на жидкую и с жидкой на плотную. Концентрации антибиотиков повышались только тогда, когда культура давала ясно видимый рост не позднее чем через 48 часов после засева, так как рост антибиотикоустойчивых культур, как правило, был замедлен и достигал полного развития только к 48 часам при 37°.

На рис. 35 представлены кривые, соответствующие динамике развития устойчивости *V. Flexneri* № 1924 к четырем антибиотикам. Эти кривые показывают, что скорость потери чувствительности к стрептомицину значительно превышает скорость потери чувствительности к биомицину, тетрамицину или левомицетину. Потребовалось меньше десяти последовательных пересевов, чтобы тест-микроб мог достигнуть высокой степени устойчивости к стрептомицину, не прекращая роста даже при 50 000 γ/мл среды.

Биомицины, тетрамицины и левомицетины вызывают изменения чувствительности изучаемых бактерий значительно медленнее, чем стрептомицины. Часто наблюдалось, что биомицины, тетрамицины или левомицетины снова полностью задерживали рост микробов, которые в предыдущем посеве росли в присутствии данной концентрации антибиотика. В подобных случаях иногда такую культуру с незакрепленной устойчивостью восстановить не удавалось, и она погибала. Дальнейшее исследование полученных устойчивых культур показало, что с потерей чувствительности к одному препарату меняется чувствительность и к другим.

На рис. 36 суммированы данные испытаний чувствительности к биомицину, тетрамицину и левомицетину штамма, устойчивого к 50 000 γ/мл стрептомицина. Здесь особенно заметно повышение устойчивости к биомицину, так как культура переставала расти лишь при его концентрации в 10 γ/мл, т. е. почти в 10 раз большей, чем требовалось для задержки роста исходной культуры.

К тетрамицину у той же культуры возросла устойчивость немногим более, чем в 3 раза. Совсем особым образом та же стрептомициноустойчивая тест-культура вела себя по отношению к левомицетину, оказавшись к нему несколько более чувствительной, чем исходная. Повышенная устойчивость к биомицину и тетрамицину стрептомициноустойчивой культуры

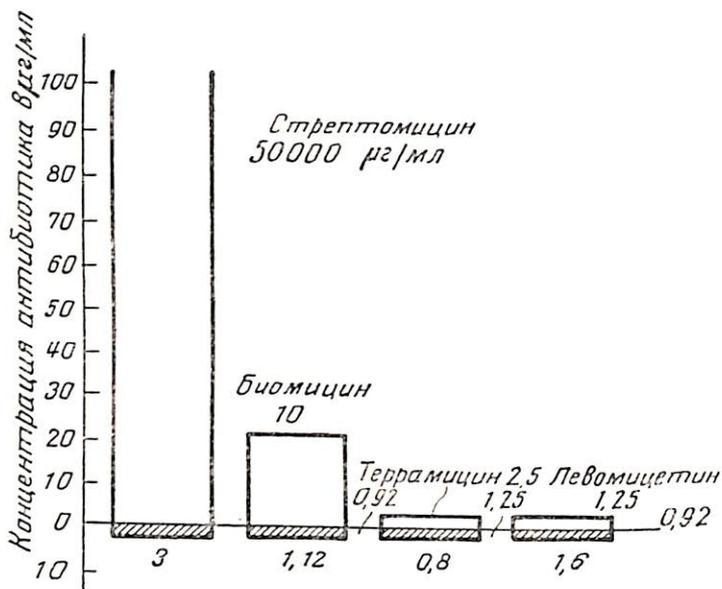


Рис. 36. Чувствительность стрептомициноустойчивой культуры к различным антибиотикам.

Ниже горизонтальной черты (0) — чувствительность исходной культуры, над чертой — чувствительность устойчивой культуры, на уровне черты — чувствительность культуры после пассажа на мышах.

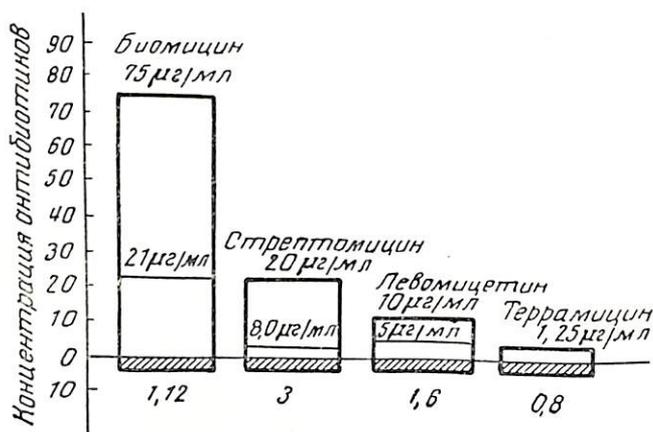


Рис. 37. Чувствительность биомициноустойчивой культуры к различным антибиотикам.

Ниже общей горизонтальной черты (0) — чувствительность исходной культуры, высота прямоугольника — степень чувствительности устойчивой культуры, горизонтальная черта внутри каждого прямоугольника — чувствительность после пассажа на мышах.

легко утрачивалась. После пассажа ее через организм белой мыши штамм, выделенный из органов животных, сохранил устойчивость к 50 000 γ /мл стрептомицина и практически возвратил исходную чувствительность к биомицину, тетраамицину и левомицетину, причем к левомицетину она сохранилась несколько повышенной.

Несмотря на то, что чувствительность *V. Flexneri* к биомицину изменялась медленнее, чем к стрептомицину, и степень до-

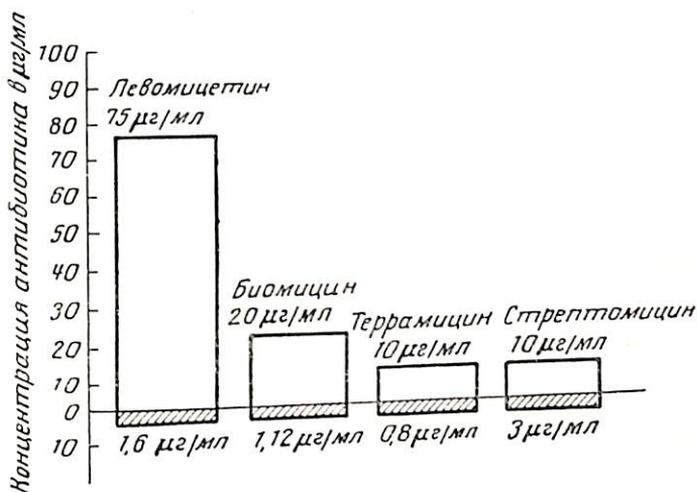


Рис. 38. Чувствительность левомицетиноустойчивой культуры к различным антибиотикам.

Ниже горизонтальной черты (0) — чувствительность исходной культуры, над чертой — чувствительность устойчивой культуры. Показана также возросшая устойчивость левомицетиноустойчивой культуры по отношению к биомицину, тетраамицину и стрептомицину.

стигнутой устойчивости была во много сотен раз ниже, отношение к другим антибиотикам биомициноустойчивых микробов изменилось значительней. На рис. 37 представлен уровень повышения устойчивости культуры, устойчивой к биомицину (75 γ /мл), к другим антибиотикам.

На рис. 38 сопоставлены величины концентраций препаратов, определяющих чувствительность исходной культуры и левомицетиноустойчивой культуры к другим антибиотикам. У последней культуры более заметно развивается устойчивость к тетраамицину, чем в других вышеописанных случаях (по сравнению с исходной устойчивостью возросла более чем в 10 раз).

Изменение свойств полученных антибиотикоустойчивых культур выражается не только в падении чувствительности к антибиотикам. Так, исходная культура *V. Flexneri* № 1924 агглютинировалась до титра 1 : 1600, а устойчивая к 50 000 γ /мл стрептомицина агглютинировалась лишь до титра 1 : 400. Культуры, устойчивые к 100 γ /мл биомицина или

левомицетина, агглютинировались лишь до титра 1 : 100, давая только сомнительные результаты реакции агглютинации до 1 : 200 или 1 : 400. Вирулентность этих культур — и исходной, и антибиотикоустойчивых, — испытанная при внутрибрюшинном введении микробной взвеси мышам, понизилась у устойчивых культур в 2—4 раза по сравнению с исходной. Dcl¹ культуры № 1924 равнялась 500 млн. клеток до обработки антибиотиками и доходила до 2 млрд. клеток при испытании ее устойчивых субкультур. Особых отличий в величине Dcl стрептомициноустойчивых микробов от величины Dcl биомицино- и левомицетиноустойчивых микробов отмечено не было.

Все устойчивые к антибиотикам культуры сохранили почти без всяких изменений свойства ферментировать углеводы.

Биомицино- и левомицетиноустойчивые культуры приобрели подвижность, определяемую методом Пешкова; стрептомициноустойчивый штамм остался неподвижным, как и исходный.

Чувствительность к стрептомицину стрептомициноустойчивых культур исследовалась также *in vivo* в организме белых мышей. С этой целью животным внутрибрюшинно вводили одну заранее оттитрованную смертельную дозу взвеси резистентных микробов в физиологическом растворе. Контролем служили животные, которым вводили смертельную дозу исходной культуры. И той и другой группе животных предварительно за 1—2 часа до заражения вводили подкожно по 8 γ стрептомицина.

При заражении устойчивой к стрептомицину культурой выживало 25% мышей, все контрольные животные выживали. Высевы из крови и органов подопытных мышей показали, что культура сохранила устойчивость к стрептомицину на прежнем уровне 50 000 γ /мл.

Эта культура, устойчивая к стрептомицину, была испытана в тех же условиях на чувствительность к биомицину и левомицетину. Выжило одинаковое количество контрольных животных, зараженных исходной культурой, и подопытных, зараженных стрептомициноустойчивой культурой, если им предварительно вводили 5 γ левомицетина или 3 γ биомицина *per os*. Повидимому, высокая резистентность культуры к стрептомицину не сказалась на отношении к другим препаратам *in vivo*, и микробы сохраняли к левомицетину и биомицину исходную или близкую к ней чувствительность.

В дальнейших опытах мы испытывали действие сочетаний антибиотиков как на исходную культуру, так и на антибиотикоустойчивые культуры. Это представляло особый интерес в

¹ Dcl — *dosis certae letalis*: безусловная смертельная доза, т. е. минимальное количество живых микробов, вызывающих 100% гибель зараженных животных. Применяется при определении степени вирулентности микробов.

связи с показанной другими авторами и нами большой скоростью развития устойчивости микробов к стрептомицину и несомненной их способностью постепенно приспосабливаться к вредному влиянию других антибиотиков. Наши опыты показали, что сочетание биомицина со стрептомицином или стрептомицина с левомицетином в суббактериостатических концентрациях не задерживает роста исходной культуры В. Flexneri.

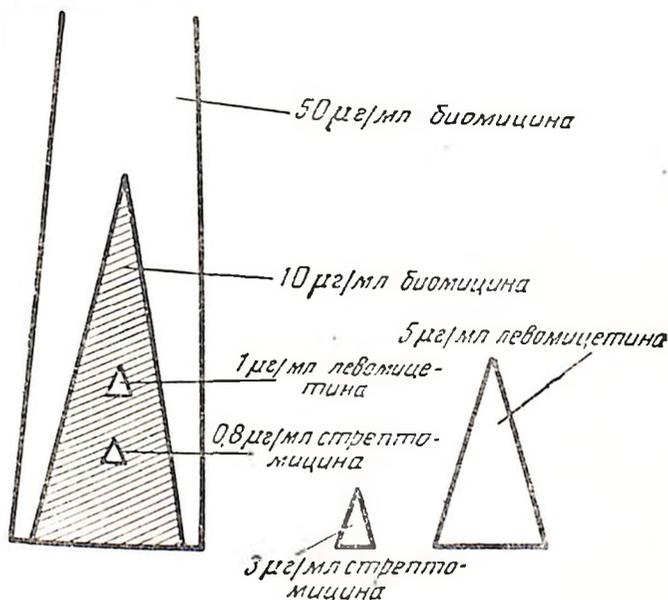


Рис. 39. Чувствительность бактерий дизентерии Флекснера № 1924 (биомицинорезистентной) к сочетаниям антибиотиков.

Сочетание левомицетина и биомицина действует только при концентрации обоих препаратов, составляющей в сумме не меньше 1 γ /мл, т. е. почти при той же концентрации, какая является наименьшей действующей каждого препарата отдельно. Также слабо выражено было дополнительное действие сочетания препаратов на стрептомициноустойчивую культуру.

Но совершенно по-другому вела себя биомициноустойчивая культура, которая еще продолжала расти при концентрации биомицина 50 γ /мл. Оказалось, что биомицин задерживает рост этой культуры в концентрации 10 γ /мл при прибавлении всего 1 γ левомицетина или 0,8 γ стрептомицина. Рост даже чувствительной исходной культуры не прекращался при таких малых концентрациях последних двух препаратов. Испытанная биомициноустойчивая культура переставала расти лишь при концентрации левомицетина не менее 5 γ /мл или 3 γ /мл стрептомицина, если эти препараты действовали каждый отдельно (рис. 39).

Левомецетиноустойчивая культура также оказалась чувствительной к сочетанию 10 γ /мл биомицина и 0,18 γ /мл стрептомицина, хотя один биомицин задерживал ее рост только при концентрации 20 γ /мл, а стрептомицин — при концентрации 3 γ /мл (рис. 40).

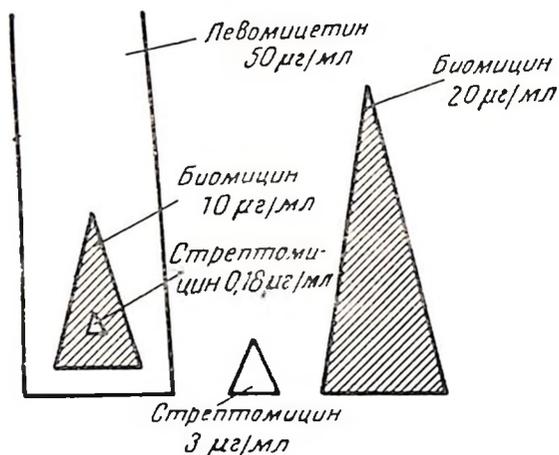


Рис. 40. Чувствительность бактерий дизентерии Флекснера № 1924 (левомецетиноустойчивой) к сочетаниям антибиотиков.

Следует отметить, что экомлин, испытанный в сочетаниях со всеми исследованными антибиотиками, показал наиболее синергидное действие со стрептомицином. Так, сочетание экомлина со стрептомицином позволило уменьшить действующую концентрацию стрептомицина в 10 раз, т. е. вместо 3 γ /мл ввести в среду всего 0,3 γ /мл его.

В ы в о д ы

1. Для рационального применения антибиотиков против инфекционных заболеваний необходимо своевременное выявление чувствительности возбудителя заболевания к применяемому препарату.
2. Дизентерийные бактерии обладают дифференцированной чувствительностью к стрептомицину, тетрацицину, левомецетину, что показано опытами *in vitro* и *in vivo*.
3. Установлена наименьшая чувствительность к антибиотикам у *B. Flexneri*, наибольшая — у *B. Newcastle*; среднее положение между ними по чувствительности занимает *B. Sonne*.
4. Одновременное присутствие в организме мышей действующих концентраций антибиотиков и значительного числа специфических бактерий показывает, что возбудитель дизентерии

обладает мощной способностью приспосабливаться, изменяя свои свойства — чувствительность к антибиотикам, вирулентность и др.

5. Степень вирулентности исследованных культур оказалась пропорциональной степени их чувствительности к антибиотикам.

6. Необходимы постоянные наблюдения над чувствительностью свежевыделенных дизентерийных бактерий, так как они обладают способностью развивать устойчивость к антибиотикам.

7. Скорость развития устойчивости исследованных микробов к стрептомицину значительно выше, чем к биомицину, тетрацицину или левомецитину.

8. Чувствительность стрептомициноустойчивых культур оказалась менее измененной к другим антибиотикам, чем биомицино- и левомецитиноустойчивых.

9. Падение чувствительности возбудителей дизентерии сопровождалось изменениями вирулентных и других свойств.

10. Биомицино- и левомецитиноустойчивые дизентерийные бактерии проявляют чувствительность к сочетаниям антибиотиков, что указывает на необходимость применения комбинаций препаратов.

О КОМБИНИРОВАННОМ ДЕЙСТВИИ АНТИБИОТИКОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И КЛИНИКЕ

Кандидат медицинских наук В. Г. Королева

Центральный институт усовершенствования врачей

Одним из путей усиления действия антибиотиков, расширения диапазона их действия, предотвращения образования резистентных форм микробов и уменьшения побочных реакций является комбинированное применение антибиотиков. Мы изучали действие на гемолитический стрептококк биомицина, тетрациклина, эритромицина, пенициллина, стрептомицина и различных сочетаний этих антибиотиков в опытах *in vitro* и при экспериментальном сепсисе белых мышей. Мы применили наиболее эффективные комбинации препаратов с лечебно-профилактической целью при скарлатине.

Чувствительность к биомицину гемолитических стрептококков, выделенных из зева больных скарлатиной (68 штаммов), колебалась от 0,02 до 1,2 ед/мл, к тетрациклину — от 0,08 до 7 ед/мл, к пенициллину — от 0,0025 до 1 ед/мл, к эритромицину — от 6 до 65 γ /мл, к стрептомицину — от 0,3 до 12 ед/мл. Таким образом, все испытанные штаммы гемолитического стрептококка оказались высокочувствительными.

Параллельно мы изучали действие на гемолитический стрептококк следующих комбинаций антибиотиков: биомицин с эритромицином, биомицин с тетрациклином, биомицин со стрептомицином, пенициллин с биомицином, пенициллин с эритромицином, пенициллин с тетрациклином, тетрациклин с эритромицином, стрептомицин с пенициллином, стрептомицин с эритромицином.

Мы наблюдали синергидное, аддитивное или антагонистическое действие перечисленных смесей антибиотиков на различные штаммы гемолитического стрептококка. Явления антагонизма в большинстве случаев наблюдались при сочетании пенициллина с биомицином и иногда при сочетании тетрациклина с пенициллином. В основном при всех изучаемых комбинациях было получено усиление эффекта. В опытах *in vivo* мы изучали действие антибиотиков и их комбинаций на выживаемость

мышей, зараженных гемолитическим стрептококком, и на распространение стрептококка во внутренних органах животных.

При сравнительном изучении отдельных антибиотиков и их сочетаний с экмолином обнаружено, что лечебное действие комбинаций биомицина с экмолином, пенициллина с экмолином и тетраамицина с экмолином выше, чем действие каждого антибиотика в отдельности (хотя в сочетаниях доза биомицина, тетраамицина и пенициллина была взята в 2 раза меньше).

При изучении высеваемости гемолитического стрептококка из органов животных, леченных как биомицином, тетраамицином, пенициллином, так и их комбинациями с экмолином, наблюдалась пестрая картина. Следует отметить, что в большинстве случаев высеваемость гемолитического стрептококка не влияла на клинический исход заболевания. У животных, даже спасенных от гибели благодаря применению химиотерапевтических средств, микробы длительно сохранялись во внутренних органах (особенно в селезенке, печени).

Основываясь на полученных экспериментальных данных в опытах *in vitro* и *in vivo*, мы применили биомицин с экмолином в виде микстуры, предложенной З. В. Ермольевой для лечения детей, больных скарлатиной. Предполагалось, что такое сочетание не только усилит их действие, но и уменьшит побочные проявления биомицина.

Динамика циркуляции гемолитического стрептококка в зеве больных при скарлатине изучалась в сопоставлении с детальными клиническими наблюдениями в инфекционном отделении кафедры педиатрии ЦИУ под руководством М. Е. Сухаревой. Было обследовано 75 больных скарлатиной, из них 63 с легкой формой и 12 со среднетяжелой формой. Большинство детей поступило в клинику в ранние сроки от начала заболевания.

Биомицин с экмолином применялся внутрь в течение 6 дней и 3 дня перед выпиской больного в следующих дозах: 0,3 г в сутки у детей до 3 лет, 0,45 г — от 3 до 7 лет, 0,9 г — от 7 до 14 лет. К каждой дозе биомицина добавлялся 1 мл экмолина. Антибиотики принимали в сахарном сиропе и запивали глюкозой.

Первый посев на гемолитический стрептококк производился до приема биомицина с экмолином. Гемолитический стрептококк был обнаружен при первом обследовании у 68 детей. В дальнейшем посевы производились ежедневно вплоть до исчезновения гемолитического стрептококка и далее один раз в 2—3 дня до момента выписки больного из стационара.

Исчезновение гемолитического стрептококка наблюдалось через день от начала лечения у 41 больного, через 2 дня — у 19 больных, через 4 дня — у 4 больных и через 5 дней — у 1 больного. Гемолитический стрептококк продолжал высеиваться за период лечения у 3 больных. После окончания лечения биомицином с экмолином гемолитический стрептококк был

обнаружен вновь у 20 больных. Чувствительность этих штаммов к отдельным антибиотикам и к их комбинациям не отличалась от чувствительности первоначально выделенных штаммов.

Анализ клинического материала показал, что дети, у которых вновь появился гемолитический стрептококк или не исчез совсем, страдали хроническим поражением носоглотки, или заболевание протекало с осложнениями, или дети были ослабленными. Это свидетельствует о том, что динамика циркуляции гемолитического стрептококка при применении антибиотика зависела от состояния макроорганизма.

Параллельно определению гемолитического стрептококка в зеве С. С. Зеленецкая ставила реакцию преципитации мочи, взятой у больных скарлатиной, с типоспецифическими антистрептококковыми сыворотками. При изучении этой реакции установлено, что у больных, не леченных антибиотиками, она остается положительной весьма длительное время. Под влиянием биомцина с экмолином положительная реакция очень быстро переходит в отрицательную. Так, из 24 больных у 17 реакция стала отрицательной на следующий день, у 5 — через 2—3 дня и у 2 — на 4-й день от начала лечения. У 18 больных во время пребывания в больнице реакция оставалась стойко отрицательной. У 6 больных она в дальнейшем вновь становилась положительной. У 4 больных это было связано с возникновением осложнений, у 2 — с хроническим поражением носоглотки. При параллельном изучении динамики освобождения зева от гемолитического стрептококка и исчезновения преципитиногена из мочи у большинства больных обнаружено одновременное исчезновение гемолитического стрептококка из зева и преципитиногена из мочи. У некоторых больных преципитиноген исчезал несколько раньше. Более медленное освобождение от гемолитического стрептококка и задержка выделения преципитиногена с мочой отмечена у детей с хроническим поражением носоглотки и при наличии сопутствующих заболеваний.

Таким образом, применение биомцина с экмолином в начальном периоде скарлатины ведет к быстрому исчезновению гемолитического стрептококка из зева больных и преципитиногена из мочи. При применении этого сочетания антибиотиков увеличилось количество больных с гладким течением процесса, а возникшие осложнения протекали легко и быстро закончились выздоровлением.

Не отмечено влияния примененной комбинации антибиотиков на первоначальный токсический синдром скарлатины (температуру, сыпь, гиперемии зева).

Побочные явления почти отсутствовали, только у 4 больных был отмечен легкий катаральный стоматит.

ДЕЙСТВИЕ АНТИБИОТИКОВ И ИХ КОМБИНАЦИЙ НА МИКРОФЛОРУ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ ОСТРЫХ КАТАРРАХ

Кандидат биологических наук *Н. М. Фурер*
и кандидат медицинских наук *В. В. Квирикадзе*

Центральный институт усовершенствования врачей

Этиология острых катарров верхних дыхательных путей окончательно не установлена. Однако большинство исследователей относит к возбудителям этих заболеваний факультативно патогенную микрофлору дыхательных путей и носоглотки (стрептококки, пневмококки, стафилококки, палочка Фридендера и др.), которые активизируются на фоне общего или местного ослабления защитных сил макроорганизма.

До настоящего времени еще не разработаны достаточно эффективные методы борьбы с этими заболеваниями. Поэтому, по предложению проф. З. В. Ермольевой, мы изучали действие пенициллина, биомицина, экмолина и их комбинаций на микрофлору, выделенную при острых катарах верхних дыхательных путей, и применили комбинацию биомицина с экмолином для лечения этих заболеваний.

Определяя *in vitro* чувствительность этих микробов к антибиотикам, мы установили, что пенициллин подавляет рост различных штаммов стрептококков, стафилококков и пневмококков в концентрациях от 0,011 до 0,6 ед/мл; биомицин подавляет рост этих микробов в концентрациях от 0,015 до 0,7 ед/мл, а экмолин — в концентрациях от 0,004 до 0,009 мг/мл (табл. 19).

При определении чувствительности вышеуказанных микробов к комбинациям биомицина с экмолином и пенициллина с экмолином было установлено, что эти смеси являются синергидными; для получения бактериостатического действия достаточно взять биомицина или пенициллина в 2—2½ раза меньше в присутствии суббактериостатической концентрации экмолина.

Однако далеко не всегда комбинации антибиотиков обладают синергидным действием. Например, в наших опытах комбинация бактериостатической концентрации пенициллина с

Чувствительность микробов к пенициллину, биомицину, экмолину и к их комбинациям

Антибиотик	Микроб			
	гемолитический стрептококк (16 штаммов)	зеленящий стрептококк (12 штаммов)	золотистый стафилококк (16 штаммов)	пневмококк (15 штаммов)
Пенициллин (в ед/мл)	0,011—0,2	0,015—0,19	0,02—0,35	0,025—0,1
Биомицин (в ед/мл)	0,015—0,1	0,015—0,2	0,025—0,11	0,025—0,09
Экмолин (в мг/мл)	0,005—0,009	0,004—0,008	0,006—0,009	0,005—0,009
Пенициллин + экмолин	0,005—0,085	0,009—0,05	0,011—0,19	0,015—0,066
Биомицин + экмолин	0,004—0,008	0,003—0,007	0,005—0,008	0,004—0,007
Биомицин + экмолин	0,007—0,066	0,007—0,03	0,01—0,09	0,014—0,03
Биомицин + экмолин	0,004—0,004	0,003—0,004	0,005—0,005	0,004—0,004

суббактериостатической или даже бактериостатической концентрацией биомицина не угнетали роста 11 штаммов гемолитического стрептококка, 2 штаммов зеленящего стрептококка, 3 штаммов пневмококка и 8 штаммов золотистого стафилококка, т. е. в этих опытах мы наблюдали антагонистическое действие комбинации пенициллина с биомицином. Интересно отметить, что суббактериостатическая концентрация пенициллина не тормозит активности бактериостатической концентрации биомицина при их комбинации, т. е. в этих случаях антагонистическое действие является односторонним.

Помимо синергизма и антагонизма, обнаружено еще одно явление, которое можно назвать индифферентным: два антибиотика в комбинации не усиливают и не ослабляют действия друг друга. Такое действие комбинации пенициллина и биомицина отмечено по отношению к 4 штаммам гемолитического стрептококка, 10 штаммам зеленящего стрептококка, 10 штаммам пневмококка и 6 штаммам золотистого стафилококка.

Установлено, что для бактериостатического эффекта необходимо взять бактериостатическую концентрацию одного из антибиотиков, при этом суббактериостатическая концентрация другого антибиотика не тормозит бактериостатического действия этой комбинации.

Отмечено даже синергидное действие комбинации пенициллина и биомицина, но только на один штамм стрептококка (из 16 испытанных), на два штамма пневмококка и на два штамма золотистого стафилококка.

Явление антагонизма при комбинации пенициллина с биомицином может быть связано с тем, что при одновременном применении пенициллина и биомицина последний, оказывая

бактериостатическое действие на микробы, мешает быстрому делению клеток и вследствие этого противодействует оптимальной эффективности пенициллина, которая проявляется во время фазы роста и деления микробов.

При изучении терапевтической эффективности пенициллина, биомицина, экмолина и их комбинаций в опытах *in vivo* мы использовали в качестве экспериментальной модели белых мышей, зараженных внутрибрюшинно стрептококком или стафилококком и зараженных интраназально пневмококком.

При лечении мышей мы пользовались водными растворами антибиотиков, которые вводились *per os* по следующей схеме: 2 раза в первый день — одновременно с заражением и через 4 часа после заражения и однократно на 2-й и 3-й день. В результате было установлено, что комбинации биомицина с экмолином и пенициллина с экмолином, так же как и в опытах *in vitro*, оказывали синергидное действие при лечении стрептококковой, пневмококковой и стафилококковой септицемии (табл. 20). Например, при применении *per os* 2000 ед пенициллина гибли все мыши, однако при сочетании 2000 ед пенициллина с 0,8 мг экмолина было отмечено выраженное лечебное действие: из 20 мышей выжило 18, тогда как все 20 мышей в контрольной группе погибли. Нужно отметить, что при лечении одним экмолином терапевтический эффект был получен только при применении 2,5 мг препарата.

Таблица 20

Лечение стафилококковой септицемии белых мышей антибиотиками и их сочетаниями

Антибиотики	Доза	Леченные			Нелеченные		
		всего	выжило	погибло	всего	выжило	погибло
Биомицин	225 ед	20	2	18	20	0	20
Пенициллин	3000 ед	20	0	20	20	1	19
Экмолин	0,8 мг	20	1	19	20	1	19
Биомицин + экмолин	225 ед + 0,8 мг	20	18	2	20	2	18
Пенициллин + экмолин	2000 ед + 0,8 мг	20	18	2	20	0	20
Пенициллин + биомицин	4000 ед + 315 ед	12	1	11	12	1	11
Пенициллин + биомицин	4000 ед + 495 ед	12	2	10	12	1	11
Пенициллин + биомицин	2000 ед + 495 ед	12	11	1	12	0	12

При применении *in vivo* комбинации биомицина с пенициллином мы наблюдали, так же как *in vitro*, различное действие этой смеси в зависимости от возбудителя инфекции. Так, при применении при стафилококковой инфекции белых мышей (штамм № 3) смеси, состоящей из терапевтической дозы пени-

циллин (4000 ед) и нетерапевтической дозы биомицина, равной 315 ед, наблюдалось полное антагонистическое действие: из 12 леченных мышей погибло 11. При применении смеси антибиотиков, состоящей из терапевтической дозы пенициллина и терапевтической дозы биомицина в 495 ед, отмечено также явление антагонизма: из 12 леченных мышей погибло 10.

При применении комбинации, состоящей из терапевтической дозы биомицина в 495 ед и нетерапевтической дозы пенициллина, явления антагонизма не наблюдалось: из 12 леченных мышей выжило 11, т. е. так же как и в опытах *in vitro*, пенициллин не оказал влияния на терапевтическое действие биомицина.

Антагонистическое действие комбинации пенициллина с биомицином было установлено также в опытах с применением ее при экспериментальной стрептококковой инфекции (штамм № 1238).

При лечении мышей, зараженных пневмококком (штамм № 10), комбинацией пенициллина с биомицином мы установили, что антибиотики не оказывают друг на друга ни антагонистического, ни синергидного действия. Например, при комбинации терапевтической дозы биомицина, равной 495 ед, с лечебной дозой пенициллина или с его лечебной дозой, а также при комбинации лечебной дозы пенициллина с лечебной дозой биомицина, равной 225 ед, были получены положительные результаты — из 20 леченных мышей выживало 18—19.

Полученные данные показывают, что при назначении больному комбинации пенициллина с биомицином необходимо предварительно определить чувствительность микробов-возбудителей к данной комбинации антибиотиков.

Для лечения больных мы применили микстуру, состоящую из 0,3 г биомицина, 2 мл экмолина и 25 мл дистиллированной воды. Больные острым катарром верхних дыхательных путей получали эту микстуру два раза в день в течение 2—3 дней. Одновременно этот раствор закапывали им в нос по 4—5 капель. Всего было под наблюдением 70 больных. Другую группу в 70 больных лечили сульфаниламидами и другими химиотерапевтическими препаратами. После приема биомицина с экмолином уже на следующий день у больных отмечалось, наряду со снижением температуры, значительное улучшение общего состояния. Побочных явлений не отмечено. Основными критериями эффективности лечения служили длительность лихорадочного состояния (в днях) с момента обращения в медико-санитарную часть и длительность нетрудоспособности (также в днях).

При сравнении указанных групп установлено, что у больных, леченных биомицином с экмолином, длительность нетрудоспособности была в среднем на 1,3 дня меньше, чем в контрольной группе, а длительность лихорадочного периода у боль-

ных, которые принимали биомицин с экмолином, сократилась на 1,5 дня по сравнению с больными, лечеными сульфаниламидами или другими препаратами.

В ы в о д ы

1. При острых катарах верхних дыхательных путей из носоглотки больных были выделены штаммы гемолитического и зеленеющего стрептококка, золотистого стафилококка и пневмококка.

2. Все вышеуказанные микробы оказались *in vitro* чувствительными к пенициллину, биомицину и экмолину.

3. Комбинации пенициллина с экмолином и биомицина с экмолином обладали синергидным действием *in vitro* и *in vivo*.

4. При применении комбинации пенициллина с биомицином наиболее часто отмечалось антагонистическое, а также индифферентное действие, т. е. не наблюдалось ни антагонистического, ни синергидного эффекта.

5. Применение микстуры биомицина с экмолином при лечении 70 больных с клиническим диагнозом острого катара верхних дыхательных путей дало положительные результаты.

ПРИМЕНЕНИЕ БИОМИЦИНА И ТЕРРАМИЦИНА В СОЧЕТАНИИ С ЭКМОЛИНОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ДИЗЕНТЕРИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ

Кандидат медицинских наук *Е. А. Ведьмина, С. М. Навашин*

Центральный институт усовершенствования врачей

Несмотря на большое количество средств, применяемых для лечения дизентерии, разработка наиболее рациональных методов профилактики и терапии этого заболевания остается весьма актуальной. В настоящее время среди препаратов, применяемых при дизентерии, ведущее место занимают антибиотики. Новые возможности для клинициста открыли левомитетин и стрептомицин с экмолином, назначение которых дает особенно благоприятный эффект при острой дизентерии. Использование антибиотиков способствовало резкому снижению летальности от дизентерии у детей раннего возраста.

За последние годы арсенал антибиотических средств пополнился биомицином (ауреомицином) — препаратом широкого спектра действия. Биомицин оказался высокоэффективным и при лечении бактериальной дизентерии. Как и большинство антибиотиков, этот препарат обладает бактериостатическим действием. Экспериментальные исследования показали, что при применении биомицина возбудители дизентерии продолжают высеваться из органов в течение длительного времени. К недостаткам этого средства следует отнести наблюдаемые в процессе лечения побочные явления (тошнота, рвота, понос).

В целях изыскания наиболее рациональных путей и методов лечения дизентерии по предложению З. В. Ермольевой нами было проведено экспериментальное исследование лечебного действия биомицина и биомицина с экмолином при экспериментальной дизентерийной инфекции белых мышей.

Предпосылкой для изучения сочетанного действия названных антибиотиков явились следующие факторы: 1) наблюдаемое нами в опытах *in vitro* усиление действия биомицина при сочетании его с экмолином на микробов дизентерии Флекснера и Шига; 2) способность экмолина снижать усиленную перистальтику кишечника, вызываемую биомицином, что было

ПРИМЕНЕНИЕ БИОМИЦИНА И ТЕРРАМИЦИНА В СОЧЕТАНИИ С ЭКМОЛИНОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ДИЗЕНТЕРИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ

Кандидат медицинских наук *Е. А. Ведьмина, С. М. Навашин*

Центральный институт усовершенствования врачей

Несмотря на большое количество средств, применяемых для лечения дизентерии, разработка наиболее рациональных методов профилактики и терапии этого заболевания остается весьма актуальной. В настоящее время среди препаратов, применяемых при дизентерии, ведущее место занимают антибиотики. Новые возможности для клинициста открыли левомицетин и стрептомицин с экмолином, назначение которых дает особенно благоприятный эффект при острой дизентерии. Использование антибиотиков способствовало резкому снижению летальности от дизентерии у детей раннего возраста.

За последние годы арсенал антибиотических средств пополнился биомицином (ауреомицином) — препаратом широкого спектра действия. Биомицин оказался высокоэффективным и при лечении бактериальной дизентерии. Как и большинство антибиотиков, этот препарат обладает бактериостатическим действием. Экспериментальные исследования показали, что при применении биомицина возбудители дизентерии продолжают высеваться из органов в течение длительного времени. К недостаткам этого средства следует отнести наблюдаемые в процессе лечения побочные явления (тошнота, рвота, понос).

В целях изыскания наиболее рациональных путей и методов лечения дизентерии по предложению З. В. Ермольевой нами было проведено экспериментальное исследование лечебного действия биомицина и биомицина с экмолином при экспериментальной дизентерийной инфекции белых мышей.

Предпосылкой для изучения сочетанного действия названных антибиотиков явились следующие факторы: 1) наблюдаемое нами в опытах *in vitro* усиление действия биомицина при сочетании его с экмолином на микробов дизентерии Флекснера и Шига; 2) способность экмолина снижать усиленную перистальтику кишечника, вызываемую биомицином, что было

СОЧЕТАННОЕ ДЕЙСТВИЕ АЛЬБОМИЦИНА С БИОМИЦИНОМ И ЛЕВОМИЦЕТИНОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДИЗЕНТЕРИЙНОЙ, СТРЕПТОКОККОВОЙ И СТАФИЛОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У БЕЛЫХ МЫШЕЙ

Кандидат медицинских наук *М. С. Станиславская*

Институт по изысканию новых антибиотиков АМН СССР

В настоящее время в клиниках при некоторых тяжелых инфекциях успешно применяется сочетанный метод лечения антибиотиками. Одновременное применение двух антибиотиков с различными механизмами антибактериального действия оказывается обычно более эффективным, чем применение одного препарата. При комбинированном лечении антибиотическими веществами задерживается развитие устойчивости микробов к антибиотикам, что имеет существенное значение не только для лечения больного, но и в эпидемиологическом отношении. Тем не менее в литературе за последние годы появилось немало указаний на возможность и антагонизма между антибиотиками.

Эффективность сочетанного применения альбомидина с пенициллином и с некоторыми сульфонамидными препаратами была изучена на модели пневмококкового сепсиса белых мышей В. А. Шориным.

В настоящем сообщении мы излагаем результаты опытов по сочетанному применению альбомидина с биомидином и левомицетином на трех различных моделях бактериальных заболеваний. Мышей заражали внутрибрюшинно 3—5 смертельными дозами бактерий дизентерии типа Флекснера, гемолитического стрептококка (штамм 2) или золотистого стафилококка (штамм «Жаев»). Ни одно из контрольных животных не выжило. Антибиотики вводили однократно подкожно, каждый в отдельности, в течение первого часа после заражения. Дозы были подобраны так, чтобы однократное введение каждого препарата обеспечило выживание лишь части животных. В этом случае взаимное усиление или ослабление действия одновре-

менно вводимых препаратов выявляется наиболее четким образом. Дозы альбомуцина были взяты преднамеренно очень незначительные, так как мы надеялись благодаря этому получить более четкие результаты.

При лечении мышей, зараженных палочкой дизентерии, одним биомуцином (26,6 мг/кг) выжило 15 мышей из 40, при лечении одним альбомуцином (47 500 ед/кг) выжило 11 мышей из 40, а при совместном применении двух антибиотиков выжило 27 мышей из 40.

Результаты пяти опытов показывают, что при стафилококковом сепсисе белых мышей терапевтическая эффективность сочетанного применения альбомуцина с биомуцином (выжило 76% животных) почти не превышает эффективности лечения одним биомуцином.

Серия опытов была поставлена на модели стрептококкового сепсиса белых мышей. Штамм стрептококка был устойчив к действию альбомуцина, и поэтому антибиотик не оказывал лечебного действия.

Лечение стрептококкового сепсиса белых мышей одновременным применением биомуцина и альбомуцина оказывается не более, но и не менее эффективным, чем лечение одним биомуцином. В этой серии опытов не отмечено ни синергидного, ни антагонистического взаимодействия между антибиотиками.

При дизентерийной инфекции белых мышей сочетанное применение левомицетина и альбомуцина несколько эффективнее, чем применение одного левомицетина или одного альбомуцина. При лечении одним левомицетином (13,3 мг/кг) выжило 22 мыши из 30. При лечении одним альбомуцином (55 000 ед/кг) выжило 12 мышей из 30, а при сочетанном лечении левомицетином и альбомуцином выжило 25 мышей из 30.

В следующей серии опытов мы изучили совместное действие альбомуцина и левомицетина при стафилококковом сепсисе у белых мышей. Результаты семи опытов показали, что при совместном применении антибиотиков не наблюдается усиления их лечебного действия. При лечении одним альбомуцином из 35 мышей выжило 25. При совместном же применении антибиотиков из 35 мышей выжило 23.

Таким образом, на модели стафилококкового сепсиса у белых мышей мы наблюдали при сочетанном применении альбомуцина и левомицетина даже некоторое снижение лечебного действия антибиотиков.

Лечение стрептококкового сепсиса у белых мышей совместным применением левомицетина и альбомуцина оказывается не более эффективным, чем лечение одним левомицетином. В этих опытах не отмечено ни синергидного взаимодействия, ни явлений антагонизма между антибиотиками.

Выводы

1. При сочетанном лечении биомицином и альбомицином дизентерийной инфекции белых мышей наблюдается ясный суммарный эффект лечебного действия вышеуказанных препаратов.

2. При одновременном применении альбомицина и биомицина при лечении стафилококкового и стрептококкового сепсисов белых мышей отмечено, что процент выживших мышей не выше, чем при лечении одним из антибиотиков (биомицином), взятым в более эффективной дозе, чем второй антибиотик (альбомицин). Действие второго антибиотика при сочетанном лечении практически не выявляется.

3. Одновременное применение левомецитина и альбомицина на модели стафилококкового и стрептококкового сепсиса у белых мышей показало, что при сочетанном лечении процент выживших мышей не выше, чем при применении одного из антибиотиков (левомецитина), взятого в более эффективной дозе, чем второй (альбомицин). Действие второго антибиотика при совместном лечении в условиях данных опытов не выявляется.

4. Совместное действие альбомицина с биомицином и левомецитином мы изучали на мышях на фоне моноинфекций (дизентерийной, стрептококковой и стафилококковой). Следовательно, полученные результаты нельзя распространять на полиинфекции.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ СТРЕПТОМИЦИНА И ДРУГИХ АНТИБИОТИКОВ ПРИ ТУЛЯРЕМИИ

Проф. Н. Г. Олсуфьев,
кандидат медицинских наук Е. М. Цветкова

Институт эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалея
АМН СССР

В отечественной и зарубежной литературе неоднократно сообщалось о высокоэффективном терапевтическом действии стрептомицина при туляремии. Имеются также указания об успешном применении при этом заболевании ауреомицина, левомицетина и других антибиотиков и о безуспешности лечения пенициллином и сульфонидами.

В данном сообщении мы излагаем результаты исследований, выполненных за последние годы в лаборатории туляремии. Действие антибиотика *in vitro* мы определяли на среде Емельяновой (рыбно-кровяной агар с глюкозой, цистином и дрожжевым аутолизатом). К свежеприготовленной среде добавляли в определенных концентрациях испытуемый антибиотик и далее в каждую пробирку готовой среды с антибиотиком засеивали 50 млн. микробных клеток вирулентного штамма *V. tularensis* (503). Посевы выдерживали в термостате при 36° в течение 14 суток; наблюдение за ростом производили каждые 1—2 дня. Контролем служил посев того же количества туляремийных бактерий на среде Емельяновой, но без добавления антибиотика. Рост туляремийных бактерий появлялся в контрольных пробирках уже через сутки стояния в термостате, а через 2 суток он был достаточно обильным.

Были испытаны отечественный стрептомицин, биомицин, тетрацилин, левомицетин и синтомицин (табл. 21).

Различные лекарственные варианты стрептомицина частично задерживали рост туляремийных бактерий при концентрации препаратов в 5—10 ед на 1 мл среды и полностью — при концентрации в 10—25 ед (отмечаемые небольшие различия в концентрациях следует отнести за счет неточности метода определения чувствительности микробов к антибиотикам). Биомицин, тетрацилин, левомицетин и синтомицин проявили вполне

Антибактериальное действие препаратов на туляремию бактерий
в опытах in vitro

№ п п	Антибиотик	Количество антибио- тика на 1 мл среды, задерживающее рост туляремию бактерий	
		частично	полностью
1	Стрептомицин серникоислый	5 ед	10 ед.
2	" солиноислый	10 "	25 "
3	" хлоркальциевый комплекс	5 "	10 "
4	" „Глаксо“	10 "	25 "
5	Биомицин	25 γ	50 γ
6	Тетрацилин	25 γ	50 γ
7	Левометилин	1 γ	5 γ
8	Синтомицин	1 γ	5 γ

четкое антибактериальное действие, причем два последних препарата полностью задерживали рост туляремию бактерий в таких ничтожно малых концентрациях, как 5 γ на 1 мл среды.

Терапевтическое действие препаратов мы проверяли на белых мышках и морских свинках, зараженных подкожно высоковирулентным штаммом 503 туляремию бактерий: 1 микробная клетка этого штамма при подкожном введении составляла 1 Dcl¹ для белых мышей и для морских свинок. Мышам мы вводили 10 Dcl и свинкам 100 Dcl. Лечение мышей начинали сразу после заражения и продолжали 12—20 дней в зависимости от антибиотика; лечение морских свинок начинали с момента подъема температуры тела, т. е. обычно с 3-го дня после заражения, и продолжали 10 дней. Препараты вводили подопытным животным 2 раза в сутки — утром и вечером: стрептомицин подкожно, остальные препараты per os. Павших животных тщательно исследовали с применением посевов и биопроб на белых мышках. Гибель от туляремии считалась установленной на основании общепринятых показателей, включая выделение исходной культуры. Выживших животных забивали на 30-й день от начала опыта и органы подвергали тщательному исследованию с обязательным применением биологических проб с целью обнаружения бактерионосительства. Животных, у которых при биологическом исследовании регионарного лимфатического узла, селезенки и других органов не удавалось обнаружить туляремию бактерий, мы относили в рубрику saniрованных. Необходимо отметить, что при туляремии

¹ См. стр. 156.

Терапевтическое действие препаратов при туляремии у лабораторных животных

№ п/п	Препарат	Способ введения	Белые мыши				Морские свинки					
			субочная лечебная доза	курс лечения (в днях)	полномыслие	выжило	санитарно-чисто	субочная лечебная доза	курс лечения (в днях)	полномыслие	выжило	санитарно-чисто
1	Стрелтомицин серникоислый	Подкожно	3 000 ед	12	30	28	18	30 000 ед	10	34	34	28
2	" солянокислый	То же	3 000 "	12	10	9	5					
3	" хлоркальциевый комплекс	"	3 000 "	12	10	8	6					
4	" "Глаксо"	"	3 000 "	12	10	10	4					
5	Биомицин	Per os	1-2 мг	20	20	8	2	30 000 ед	10	9	9	5
6	Тетрацилин	"	5-10 "	15	20	5	1	20-30-40 мг	10	15	3	3
7	Левомецитин	"	1-2-3 "	7 ¹	30	0	-	30-40 "	10	10	1	1
8	Синтомицин	"	1-2-3 "	7	30	0	-	40 "	10	3	0	-
	Контроль	Без лечения			50	0	-	40 "	10	3	0	-
								Без лечения		17	0	-

Опыт не ставился

¹ Мыши пали наравне с контрольными к 6-7-му дню.

метод исследования с применением биологических проб на белых мышах является предельно точным, позволяющим выявлять в исследуемом материале единичные бактерии.

Все испытанные лекарственные формы отечественного стрептомицина, а также стрептомицин фирмы «Глаксо» проявили вполне четкий терапевтический эффект на мышах при суточной дозе 3000 ед и курсе лечения 12 дней, а на свинках — при суточной дозе 30 000 ед и курсе лечения 10 дней (табл. 22). При этом все или подавляющая часть мышей излечиваются, а около половины мышей оказываются санированными. Что касается морских свинок, то при указанной дозировке и сроках лечения стрептомицин не только полностью предупреждает их гибель от туляремии, но подавляющее большинство животных оказывается санированным и у них не наблюдается в дальнейшем рецидива заболевания.

При лечении больных туляремией белых мышей и морских свинок терапевтическое действие биомицина и тетраамицина оказалось слабее, чем стрептомицина. В опытах на мышах при суточной дозе биомицина 1 и 2 мг и продолжительности лечения 20 дней удалось предупредить гибель лишь 8 животных из 20, причем санированными оказались только 2 мыши. При суточной дозе тетраамицина 5 и 10 мг и продолжительности лечения 15 дней из 20 мышей выжили только 5, причем санированной оказалась всего одна мышь. Что касается морских свинок, то токсичность биомицина и тетраамицина для этих животных сильно мешала проведению опытов. Большая часть подвергнутых лечению свинок пала не от туляремии, а от отравления, но те немногие свинки, которые выжили, оказались санированными. Одним из контролей к этим опытам служили здоровые свинки, которым биомицин или тетраамицин вводили наравне с зараженными свинками. Контрольные свинки погибали на 13—20-е сутки при явлениях токсикоза.

Левомецетин и синтомицин не оказали терапевтического действия при туляремии у мышей и морских свинок. Все леченные животные пали наравне с контрольными и примерно в те же сроки. У всех животных обнаружены типичные для туляремии изменения органов. В данном случае можно отметить полное расхождение результатов испытания препаратов *in vitro* и *in vivo*.

В опытах на мышах были испытаны фтивазид и ПАСК, но оба эти препарата также не проявили заметного лечебного действия при туляремии.

Детальное изучение механизма терапевтического действия стрептомицина показало, что он оказывает на туляремийные бактерии лишь бактериостатическое действие, тогда как очищение от бактерий достигается защитными силами организма. Так, в опытах *in vitro* было выяснено, что при концентрации стрептомицина 10 000 ед на 1 мл физиологического раствора

туляремиальные бактерии остаются жизнеспособными те же сроки, что и в физиологическом растворе без добавления стрептомицина.

Далее, в опытах на морских свинках было установлено, что стрептомицин не эффективен против туляремии, вызванной стрептомициноустойчивым штаммом, хорошо растущим на питательной среде, содержащей в 1 мл десятки тысяч единиц стрептомицина.

Устойчивые к стрептомицину варианты сравнительно легко получить при культивировании туляремиальных бактерий на средах с возрастающими концентрациями антибиотика. Но приобретение туляремиальными бактериями высокой резистентности к стрептомицину сопровождается частичной утратой ими вирулентности.

Антибактериальное действие стрептомицина является тем исходным моментом, который определяет успех лечения туляремии, но действует этот фактор совместно с защитными силами макроорганизма. Важная роль этих последних хорошо доказана опытом, в котором уже 2—4-дневного лечения стрептомицином больных туляремией свинок оказывалось в ряде случаев недостаточным, чтобы спасти животных от гибели. После прекращения дачи стрептомицина наступал возврат болезни (повышение температуры тела и т. д.). Однако защитные силы организма получали перевес над инфекцией, свинки в конце концов выздоравливали, но надолго оставались бактерионосителями.

Отметим, что 8—10-дневный курс лечения свинок стрептомицином полностью предотвращал возникновение рецидивов заболевания.

В тех немногих случаях, когда после 10-дневного курса лечения стрептомицином свинки продолжали оставаться бактерионосителями, выделенные от них культуры не проявляли устойчивости к стрептомицину. Эти данные, а также то, что туляремия является болезнью с природной очаговостью и больной человек не может служить источником заражения для окружающих, позволяют считать, что в естественных условиях полностью исключается возможность появления устойчивых к стрептомицину туляремиальных бактерий.

Хорошее терапевтическое действие стрептомицина в эксперименте установлено при всех способах заражения морских свинок туляремией, включая аспирационный, глазной, внутрикожный, подкожный и алиментарный. Лечение не мешало формированию иммунитета, за исключением случаев, когда его начали в периоде инкубации заболевания.

Наблюдения в клинике полностью подтвердили высокую терапевтическую активность стрептомицина. Сотрудником нашей лаборатории Г. П. Угловым под руководством Г. П. Руднева стрептомицин был применен при лечении 7 больных язвенно-

бубонной формой туляремии. Первые два дня больным вводили по 500 000 ед препарата 2 раза в сутки, в последующие 5—7 дней — по 250 000 ед также 2 раза в сутки. Продолжительность лечения составляла 7—9 суток. На курс расходовалось в среднем 5 млн. ед стрептомицина. У больных уже на 2—3-й день лечения температура снижалась до нормы, улучшалось самочувствие, исчезали головные боли, потливость, появлялся аппетит.

В ранних случаях лечения отмечено быстрое прекращение процесса в области бубона — исчезновение болезненности и уменьшение лимфатического узла до нормы.

В поздних случаях применения стрептомицина (позже 2 недель), когда бубон достигал уже больших размеров, хороший эффект был получен при его иссечении, — грануляция раны наступала к концу недели, тогда как у нелеченных заживление раны обычно затягивалось на несколько недель. Иммунологическая реактивность у больных развивалась, как обычно, и не угнеталась под влиянием стрептомицинотерапии. Излечившиеся больные были выписаны во вполне удовлетворительном состоянии через несколько дней после окончания курса лечения.

Р. А. Савельева и Г. П. Угловой установили, что стрептомицин является высокоэффективным средством и при лечении больных легочной формой туляремии, особенно если лечение начато в первые дни болезни. У тех больных, у которых лечение было начато на 16-й и 17-й день, также отмечено значительное улучшение состояния с последующим выздоровлением. Всего на курс лечения расходовали в зависимости от тяжести процесса от 5,2 млн. до 6,6 млн. ед стрептомицина при продолжительности курса лечения в 7—9 дней, но у тяжело больных с массивными пневмоническими фокусами дозу стрептомицина в первые дни лечения повышали до 1,2 млн. ед в сутки, а на весь курс — до 7 млн. ед и более. У всех больных на 2—3-й день лечения температура снижалась до нормы, улучшалось общее состояние и самочувствие, однако разрешение легочного процесса наступало значительно позднее.

Выводы

1. В опытах *in vitro* выраженное антибактериальное действие по отношению к туляремийным бактериям проявляют многие антибиотики, но при испытании на лабораторных животных, экспериментально зараженных туляремией, терапевтическое действие оказывают лишь немногие.

2. В опытах на морских свинках и белых мышах, экспериментально зараженных туляремией, наилучшее терапевтическое действие оказывает стрептомицин, более слабое — биомицин и тетрацилин; не оказывают лечебного действия левомицетин, синтомицин, фтивазид и ПАСК. Различные лекарственные формы стрептомицина, например, серноокислый и солянокислый

стрептомицин, а также хлоркальциевый комплекс, обладали практически одинаковым терапевтическим действием.

3. Стрептомицин оказывает на туляремийные бактерии лишь бактериостатическое действие, тогда как очищение от бактерий организма достигается его защитными силами. При правильной постановке опытов к моменту окончания курса лечения значительное большинство животных бывает санировано.

4. Хорошее терапевтическое действие стрептомицина в эксперименте установлено при всех способах заражения животных туляремией, включая аспирационный, глазной, внутрикожный, подкожный и алиментарный.

5. Введение стрептомицина не мешало формированию иммунитета, за исключением случаев, когда лечение животных начиналось в периоде инкубации болезни.

6. Наблюдения в клинике полностью подтверждают высокую терапевтическую активность стрептомицина, в частности, при язвенно-бубонной и легочной формах туляремии.

ИЗУЧЕНИЕ ЛЕЧЕБНОГО ДЕЙСТВИЯ БИОМИЦИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БРУЦЕЛЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У БЕЛЫХ МЫШЕЙ

Кандидат медицинских наук *Е. И. Кайтмазова*

Институт эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалея
АМН СССР

Бруцеллез относится к числу заболеваний, которые характеризуются склонностью к рецидивирующему течению и к возникновению хронических форм. Поэтому совершенно необходимо, чтобы лечение данной инфекции приводило не только к клиническому выздоровлению, но и обеспечивало бы организму возможность полного и быстрого освобождения от возбудителя.

За последние годы для лечения бруцеллеза у людей стали применять различные антибиотики, однако и после лечения этими препаратами у многих больных наблюдались рецидивы.

Изучение эффективности терапевтического действия антибиотиков требует систематических бактериологических исследований органов и тканей.

Нами были испытаны пенициллин, стрептомицин, синтомицин, левомицетин и биомицин для лечения экспериментальной бруцеллезной инфекции белых мышей. Применение пенициллина и стрептомицина успеха не имело — освобождение организма животных от бруцелл не наступало. Левомицетин и синтомицин оказались недостаточно эффективными: очищение организма от бруцелл наблюдалось лишь у 18—35% мышей. Наиболее эффективным был биомицин.

Для заражения всех мышей применялся штамм *B. melitensis* № 548, минимальная заражающая доза которого равнялась 10 микробным клеткам. Первая серия опытов была выполнена на 534 мышах. Лечение мышей начиналось через 15 дней после заражения — при генерализованной фазе бруцеллезной инфекции. Биомицин, растворенный в дистиллированной воде, вводился в объеме 0,5 мл *per os* один раз в сутки по 5000 ед на протяжении 15 дней. Но однократный курс лечения этим препаратом на протяжении 15 дней полноценного эффекта не дал. Несравненно лучшие результаты в тех же условиях опыта были

получены после применения двукратного курса лечения биомицином, при котором после 7-дневного перерыва лечение повторялось. Метод этот оказался высокоэффективным даже при общей суммарной дозе препарата в два раза меньшей, чем при однократном курсе.

Критерием эффективности лечебного действия биомицина служили результаты бактериологических исследований органов леченных мышей — очищение организма от возбудителя. Вскрытие производилось через 15, 30, 45, 60, 90 и 120 дней после окончания лечения. Кроме того, производилось исследование крови мышей по реакции Райта и опсоно-фагоцитарной пробе перед началом лечения, в период лечения, а затем одновременно со вскрытием во все указанные сроки. Органы и лимфатические узлы мышей, вскрытых на 45-й, 60-й, 90-й и 120-й день после окончания лечения, подвергались патоморфологическим исследованиям.

Таблица 23

Результаты бактериологических исследований мышей

Сроки вскрытия (в днях)		Всего в опыте	Количество мышей, из них		Результаты бактериологических исследований	
после заражения	после окончания лечения		леченных	контрольных	высевы стерильны	выделено культур
67	15	49	33	16	28	5
82	30	73	49	24	35	14
97	45	39	24	15	19	5
112	60	61	27	34	18	9
142	90	28	20	8	10	10
172	120	35	25	10	19	6
От 67-го до 172-го	От 15-го до 120-го	285	178	107	129 (72,5%)	49 (27,5%)
					5 (4,7%)	102 (95,3%)

Как видно из представленных в табл. 23 данных, наибольшее количество отрицательных бактериологических исследований приходится на ближайший срок после окончания действия биомицина. В дальнейшие сроки свободных от возбудителя мышей оказалось несколько меньше, однако и через 4 месяца после окончания лечения их было приблизительно 75%, а в среднем за все сроки — 72,5%.

При параллельных исследованиях контрольной группы возбудитель был выделен у 102 из 107 мышей, т. е. у 95,3% животных.

Таким образом, даже двукратный курс лечения биомицином не всегда обеспечивает освобождение организма от возбудителя, а следовательно, и не предохраняет от возникновения рецидивов и хронических форм этого заболевания довольно значительное количество животных (6 из 25).

Учитывая, что решающая роль в полном освобождении организма от инфекции принадлежит самому организму, а не антибиотику, нужно полагать, что неполноценность лечебного эффекта в условиях наших опытов связана с недостаточностью специфических защитных реакций со стороны организма. В связи с этим мы и предприняли вторую серию опытов, посвященную изучению эффективности лечения экспериментальной бруцеллезной инфекции биомицином в сочетании с вакцинотерапией.

Исследования проведены на 819 мышах. Зараженные мыши были подразделены на 4 группы. Мышей первой группы лечили комбинированным способом — биомицином и бруцеллезной лечебной вакциной, у второй группы была применена только вакцинотерапия, у третьей — один биомицин. Четвертая группа мышей, контрольная, была оставлена без лечения. В данном опыте был применен однократный курс введения биомицина на протяжении 15 дней подряд по 5000 ед в сутки. Лечебная бруцеллезная вакцина вводилась подкожно по 500 млн. микробных клеток в объеме 0,5 мл. Каждая мышь получала по 6 инъекций с четырехдневными интервалами между ними.

Лечение во всех случаях начиналось на 15-й день после заражения в генерализованной фазе инфекции, что было установлено вскрытиями контрольных мышей. Результаты опытов представлены в табл. 24.

На 15-й день после окончания лечения комбинированным способом оказались освобожденными от возбудителя 90% мышей (54 из 60), на 30-й день — 95% (45 из 47), а на 60-й день возбудитель не был обнаружен ни у одного животного.

После лечения одним биомицином или одной вакциной значительное количество мышей оставалось инфицированным (41—81%).

У контрольных мышей культура бруцелл выделялась в 100% случаев.

Результаты бактериологических исследований мышей

Метод лечения	Срок после окончания лечения											
	15 дней				30 дней				61 день			
	количество мышей											
	всего в опыте	С	Г	Л	всего в опыте	С	Г	Л	всего в опыт	С	Г	Л
Биомицин + вакцина	60	54	—	6	47	45	1	1	36	36		—
Биомицин	16	5	3	8	22	13	4	5	9	5	2	2
Вакцина . . .	21	4	8	9	20	9	8	3	8	3		—
Контроль .	19	—	17	2	17	—	17	—	8	—	8	—

Условные обозначения: С — посевы стерильны; Г — генерализованная инфекция; Л — инфекция в лимфатических узлах.

Таким образом, наиболее рациональным из испытанных нами методов лечения бруцеллезной инфекции является применение биомицина в сочетании с лечебной бруцеллезной вакциной, обеспечившее организму, даже и при однократном курсе лечения биомицином, полную возможность ликвидировать инфекцию в короткий срок.

Исследования крови мышей с помощью реакции Райта показали, что у всех здоровых животных, вакцинированных тем же методом, что и подопытные, эта реакция была положительной и выражена гораздо интенсивнее, чем у зараженных и леченных мышей; титры сывороток у них колебались от 320 до 1280 и в среднем составляли 720. Отчетливо выявилось также и значение инфекции: только у 40% зараженных нелеченных мышей реакция Райта была положительной (у 48 из 120 мышей), причем средний титр сывороток составлял всего 90 (при колебаниях от 10 до 640). Мы объясняем это угнетением иммунологической активности организма под влиянием инфекционного процесса (табл. 25).

После применения двух курсов лечения биомицином у 102 из 107 мышей, т. е. у 95,3%, реакция Райта была совершенно отрицательной, а у 5 мышей, давших слабо положительную реакцию агглютинации, средний титр сыворотки был равен 58. Мы не склонны объяснять это, как обычно принято, слабым антигенным раздражением, обусловленным тем, что биомицин быстро разрушает большую часть микробов, так как лечение в наших опытах начиналось через 15 дней после заражения при наличии генерализованной инфекции на протяжении не менее

Реакция Райта у различных групп мышей

№ п/п	Группы мышей и сроки исследования	Всего в опыте	Реакция Райта		Средний титр положительной реакции Райта	
			отрицательная	положительная		
		количество мышей				
1	Вакцинированные незараженные	24	—	24	720	
2	Леченные вакциной 15-й день после лечения	21	3	18	217	
3	Контрольные нелеченные	15—53-й день после заражения	37	19	16	27
		66—172-й день после заражения	85	53	32	111
4	Леченные биомицином + вакциной и одной вакциной 15—60-й день после лечения	191	8	183	139	
5	Леченные биомицином (1 курс) 15—60-й день после лечения	47	37	10	66	
6	Леченные биомицином (2 курса)	15—60-й день после лечения	14	13	1	10
		15—120-й день после лечения	107	102	5	58

10 дней. О том, что антигенное раздражение было достаточным, свидетельствует динамика реакции Райта у мышей, леченных биомицином в сочетании с вакциной и одной вакциной: она характерна для действия ревакцинации, и, следовательно, иммунологическая реактивность организма к 15-му дню после заболевания уже перестраивается. Учитывая сказанное, мы полагаем, что более низкие титры реакции Райта у мышей, леченных биомицином, по сравнению с контрольными объясняются, очевидно, не только действием его на микробные клетки и влиянием инфекции, но и тем, что препарат этот, по видимому, вызывает некоторое угнетение ретикуло-эндотелиальной системы.

Значительно интенсивнее реакция Райта была выражена у мышей, леченных биомицином в сочетании с вакциной и одной вакциной. Из 191 мыши обеих этих групп отрицательная реакция агглютинации была только у 8 мышей, т. е. у 4,2%. Максимальные титры сывороток наблюдались на 15-й день после окончания лечения и в среднем составляли 211. Через 30 дней

титры сывороток уже оказались сниженными — в среднем 155, а через два месяца упали в среднем до 68.

Необходимо отметить, что титры реакции Райта через 15 дней после окончания лечения у обеих групп мышей оказались все же ниже, чем через тот же срок у вакцинированных незараженных мышей. Это обусловлено в основном, по нашему мнению, действием инфекции.

Результаты исследования крови мышей по опсоно-фагоцитарной реакции выявили те же закономерности, что и реакция Райта (табл. 26).

Известно, что антибиотики могут вызывать изменение ряда свойств микрорганйзмов, поэтому мы изучили культуры бруцелл, выделенные от леченных и контрольных мышей. Изучение морфологии, состояния диссоциации и типовых свойств культур особых изменений не выявило. Диссоциированной оказалась только одна культура, выделенная от контрольной мыши.

Вирулентность культур, выделенных от мышей через 90 и 120 дней после окончания лечения двумя курсами биомицина, оказалась значительно выше, чем полученных в те же сроки от контрольных животных. Явление это, повидимому, связано с тем, что после лечения биомицином в организме остаются живыми наиболее стойкие, вирулентные особи культур.

Патоморфологические изменения в органах и тканях зараженных мышей были характерными для бруцеллеза и оказались наиболее резко выраженными у контрольных мышей. У леченных мышей изменения имели более доброкачественный характер, чем у нелеченных, причем слабее всего они были выражены у животных, свободных от инфекции (И. Н. Кокорин).

В ы в о д ы

1. Лечение экспериментальной бруцеллезной инфекции одним биомицином нельзя считать полноценным.
2. Лечебное применение одной бруцеллезной вакцины в условиях наших опытов также оказалось неполноценным.
3. Изучение эффективности лечения экспериментальной бруцеллезной инфекции у мышей биомицином в сочетании со специфической вакцинотерапией показало, что метод этот, даже и при применении однократного курса, приводит к полному очищению от возбудителя всех без исключения мышей в довольно короткий срок. Таким образом, наиболее рациональным методом лечения бруцеллезной инфекции является комбинированный способ — применение биомицина в сочетании с вакцинотерапией.
4. Реакция Райта и опсоно-фагоцитарная реакция при лечении экспериментальной бруцеллезной инфекции у мышей

Результаты исследований по опсоно-

Группы мышей	Количество мышей	Индекс ОФР=0				
		количество мышей				
		всего	из них			
			ин.-	ин. +		
	всего	Г		Л		
Леченные биомицином (1 курс)	47	33 (70,2%)	17	16	6	10
Леченные биомицином (2 курса)	158	132 (83,5%)	—	—	—	—
Из них исследовано с 15-го по 120-й день после лечения 107 мышей	—	96 (89,7%)	67	29	13	16
Леченные биомицином и вакциной	143	74 (51,7%)	70	4	—	4
Леченные одной вакци- ной	49	27 (55,1%)	8	19	11	8
Контроль: зараженные нелеченные	170	119 (70%)	—	—	—	—
Из них исследовано с 15-го по 120-й день после лечения 102 мыши	—	74 (72,5%)	2	72	71	1
Здоровые вакцинирован- ные	19	8	—	—	—	—
Всего	586	(67,1%)	—	—	—	—

Условные обозначения: Г — генерализованная инфекция; Л — возбудитель выделен.

фагоцитарной реакции (ОФР)

количество мышей	Индекс ОФР +														
	средний индекс ОФР	ин. —						ин. +							
		количество мышей	цифровой показатель		средний индекс ОФР	количество мышей	средний индекс ОФР	Г			Л				
			от	до				количество мышей	цифровой показатель	от	до	средний индекс	количество мышей	цифровой показатель	от
14 (29,8%)	2,9	5	2	5	3,6	9	2,6	3	1	4	2,3	6	1	4	2,7
25 (16,5%)	2,8														
11 (10,3%)	3,0	10	1	7	3,0	1	3					1		3	3
69 (48,3%)	4,4	64	1	18	4,5	5	2,2	1		2	2	4	1	3	2,2
22 (44,9%)	3,6	8	2	6	3,1	14	3,9	10	1	17	4,3	4	2	5	3,9
51 (30%)	4,9														
28 (27,5%)	6,0	2	2	6	4,0	26	6,1	25	1	31	6,3	1		2	2,0
11 (32,9%)	8,4	11	3	13	8,4										

инфекция в лимфатических узлах; ин. — возбудитель не выделен, ин. +

одним биомицином, а также и у контрольных мышей, зараженных, но не леченных, выражены очень слабо.

5. При лечении бруцеллезной инфекции биомицином в сочетании с вакциной в тех же условиях заражения мышей, а также и одной вакциной реакция Райта и опсоно-фагоцитарная реакция выражены хотя и в меньшей степени, чем у вакцинированных тем же методом здоровых мышей, но несравненно интенсивнее, чем у леченных одним биомицином и контрольных животных. Данные эти свидетельствуют о большом значении вакцинотерапии как метода, повышающего иммунологическую активность организма.

6. Изучение культур бруцелл, выделенных от мышей через 90 и 120 дней после окончания лечения, показало, что вирулентность штаммов, полученных от леченных мышей, значительно выше, чем выделенных в эти же сроки от контрольных животных.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ВЕЗИКУЛЕЗНОГО РИККЕТСИОЗА И КУ-ЛИХОРАДКИ

Кандидат медицинских наук *Н. Г. Кекчеева*

Институт эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалея
АМН СССР

В настоящее время имеется ряд химиотерапевтических препаратов, эффективных в отношении сыпного тифа и других риккетсиозов. Мы посвятили свои исследования изучению влияния некоторых препаратов на течение экспериментальной риккетсиозной инфекции, выработку животными иммунитета, образование антител и сохранение риккетсий в организме леченных животных. Опыты проводились на двух моделях: везикулярный риккетсиоз белых мышей (смертельная инфекция) и Ку-лихорадка белых мышей (несмертельная инфекция)

Везикулярный риккетсиоз при внутрибрюшинном заражении достаточной дозой инфекционного материала вызывает у мышей перитонит с огромным накоплением риккетсий в клетках брюшины и паренхиматозных органов. Животные гибнут на 5—7-й день после заражения. Морфологически в паренхиматозных органах отмечается выраженная гиперплазия ретикулоэндотелиальных элементов с последующей их дегенерацией. Заражение меньшими дозами не приводит животных к гибели, при этом риккетсии микроскопически перестают обнаруживаться на 2-й неделе после заражения. Однако, как показывают биологические пробы на морских свинках, длительность сохранения риккетсий в организме значительно больше. Перенесенное заболевание оставляет иммунитет к повторному заражению. В сыворотке обнаруживаются антитела.

Опыт мы начали со сравнительной оценки действия левомицетина, синтомицина и биомицина при пероральном введении в дозах от 0,05 до 20 мг на мышью в сутки одновременно с заражением и в течение четырех дней. Эффект лечения оценивался по выживаемости мышей, отсутствию или наличию риккетсий в отпечатках печени, селезенки и брюшины вскрытых в разные сроки животных. Патоморфологические исследования паренхиматозных органов проводились И. Н. Кокори-

ным. Полученные данные свидетельствуют о высокой терапевтической активности при везикулезном риккетсиозе всех исследованных препаратов. Введенные в соответствующих дозах, они предупреждают развитие заболевания. При этом биомицин предупреждал развитие заболевания в дозах, в 20 раз меньших, чем левомицетин и синтомицин. Однако биологические пробы на морских свинках, произведенные непосредственно после окончания лечения и через один месяц, показали, что риккетсии в организме сохраняются. Путем реинфекции, произведенной через один месяц после окончания лечения, было установлено, что иммунитет у леченных животных менее выражен, чем у контрольных. Комплементсвязывающие антитела у подопытных мышей вырабатывались с некоторым опозданием по сравнению с контрольными.

При применении препаратов через 1—2—3 и 4 дня после заражения мышей возбудителем везикулезного риккетсиоза эффект от лечения оказывался тем хуже, чем позднее было начато лечение; при этом часть животных погибала. У погибших мышей обнаруживались в пораженных органах резкие дегенеративные изменения и большое количество риккетсий. У выживших животных изменения в органах носили более доброкачественный характер и через месяц после окончания лечения или отсутствовали совсем или оставались в виде небольшой гиперплазии ретикуло-эндотелия. Опыты с реинфекцией подобных животных устанавливали наличие у них иммунитета.

Изучение влияния химиотерапии на Ку-лихорадку проводилось на модели генерализованной несмертельной инфекции белых мышей, протекающей у них с особенно резким поражением селезенки (огромное увеличение) и накоплением в ней большого количества характерных микроколоний из риккетсий. При этой форме инфекции, так же как при везикулезном риккетсиозе, риккетсии у мышей по результатам биологических проб на морских свинках сохраняются длительное время. Перенесенная инфекция оставляет иммунитет к повторному заражению, в сыворотке появляются антитела.

Лечение мышей, зараженных *R. Burneti* (возбудитель Ку-лихорадки), проводилось биомицином, тетрацицином, левомицетином и синтомицином при введении их перорально под контролем состояния селезенки, микроскопии отпечатков селезенки, патоморфологического исследования органов и биологических проб на морских свинках и куриных эмбрионах. При ежедневном назначении биомицина и тетрацицина в дозах 5 мг на мышью в сутки в течение четырех дней в случае начала лечения одновременно с заражением наблюдался хорошо выраженный эффект: отсутствие риккетсий при микроскопическом исследовании селезенки и сохранение ее нормальных размеров. Морфологические изменения в селезенке при лечении, начатом одновременно с заражением, отсутствовали. Как показали био-

логические пробы, освобождения организма от риккетсий при этом не происходит. В параллельных опытах с испытанием левомицетина и синтомицина по этой же схеме даже при повышенной дозировке препаратов (10 и 20 мг) результаты лечения оказались мало удовлетворительными.

Таким образом, проведенные исследования позволяют сделать заключение о высокой терапевтической эффективности биомицина, левомицетина и синтомицина при везикулезном риккетсиозе, биомицина и тетрациклина — при Ку-лихорадке. Однако, предупреждая в соответствующих условиях развитие инфекции и оказывая высокий терапевтический эффект при развившемся заболевании, эти препараты не приводят к полному освобождению организма от риккетсий. Лечение, начатое в ранние сроки, что соответствует литературным данным, снижает выработку организмом иммунитета. Эти обстоятельства заставляют искать методы лечения, которые, оказывая высокий терапевтический эффект, одновременно способствовали бы стимуляции защитных сил организма. Наиболее рациональным является, повидимому, комбинированное применение антибиотиков и вакцины.

Мы начали разработку этого вопроса и провели изучение влияния химиотерапии на течение инфекции в вакцинированном организме, причем опыты были построены таким образом, что одна вакцинация и одно лечение эффекта не оказывали. Сочетание лечения с предварительной иммунизацией оказалось весьма эффективным; в настоящее время исследования в этом направлении продолжаются.

ДЕЙСТВИЕ РАЗЛИЧНЫХ АНТИБИОТИКОВ НА ХОЛЕРНЫЙ ВИБРИОН

Кандидат медицинских наук *А. Е. Тебякина*

Государственный контрольный институт имени Л. А. Тарасевича

В настоящее время имеется ряд работ об изучении действия некоторых антибиотиков на холерные вибрионы (Коробкова, Гаузе, Ермольева, Росс, Шлингман, Фельхенфельд, Соман, Олейник, Давидович, Хосаль и др.).

В начале нашей работы мы изучали чувствительность штаммов холерного вибриона типа Инаба и Огава к отечественным антибиотикам — синтомицину, левомицетину, стрептомицину, биомицину, тетрациклину и мицерину. Для опыта были взяты штаммы холерного вибриона различной вирулентности, давности и различного географического места их выделения. По серологическим свойствам 13 штаммов относились к типу Огава и 10 штаммов — к типу Инаба.

Для определения бактериостатического действия антибиотиков на штаммы холерного вибриона мы пользовались 1% пептонной водой с $pH=7,8$, а также 1% пептонной водой с $pH=6,2-6,3$, учитывая, что некоторые антибиотики инактивируются в щелочной среде. Для определения бактерицидного действия антибиотиков из пробирок, в которых отсутствовал видимый невооруженным глазом рост культуры, делались высевы на жидкие и твердые питательные среды.

Опыты показали, что антибиотики в низких концентрациях оказывают бактериостатическое действие на штаммы холерного вибриона типа Инаба и Огава, а в более высоких концентрациях действуют бактерицидно. Все антибиотики в дозах от 0,15 до 10 γ /мл оказывали бактериостатическое действие на все изученные штаммы. Наилучшим бактериостатическим действием обладали тетрациклин, тетрациклин и левомицетин, которые задерживали рост большинства изученных штаммов в дозе от 0,15 до 1,0 γ .

Нам не удалось отметить отчетливой разницы в чувствительности вирулентных и невирулентных штаммов холерного вибриона, за исключением одного штамма, к действию мицерина.

Если для вирулентного штамма задерживающая доза мицерина равнялась 10 γ , то для неvirulentного штамма она снизилась до 0,62 γ . Также не удалось отметить отчетливой разницы в чувствительности штаммов в зависимости от давности их выделения. Все антибиотики оказывали бактерицидное действие в дозах от 5 до 30 γ в 1 мл.

От изученных антибиотиков мицерин отличается тем, что его бактериостатическая доза в то же время является и бактерицидной. Установив таким образом безусловное вибриоцидное действие различных антибиотиков в опытах *in vitro*, мы изучили их действие в опытах *in vivo*.

В качестве экспериментальных животных при работе с холерными вибрионами чаще всего пользуются морскими свинками и белыми мышами. Внутривентральное введение холерных вибрионов вызывает гибель животных с явлениями септицемии. Изменения в органах животных в результате заражения холерными вибрионами неспецифичны.

Нами была сделана попытка изучить действие антибиотиков в развивающемся курином эмбрионе при заражении его холерным возбудителем.

Мы оттитровали количество микробных клеток холерного вибриона, способное вызвать гибель куриного эмбриона в течение 24—48 часов после заражения. Имевшиеся в нашем распоряжении вирулентные штаммы 143 типа Инаба и штамм 16 типа Огава вызывали гибель 11—12-дневных эмбрионов через 24—48 часов при введении им от 7 до 15 клеток, взятых из суточной агаровой культуры холерного вибриона. Количество микробных клеток устанавливалось по оптическому стандарту в 500 млн. Затем делались разведения в физиологическом растворе до 10^{-5} и 10^{-6} и для заражения бралось 0,1 мл. Контролем служили зараженные и не зараженные эмбрионы и эмбрионы, которым вводился только антибиотик.

Часть эмбрионов, зараженных холерным возбудителем и леченных антибиотиками, а также контрольные, исследовались в патогистологической лаборатории института Я. Л. Раппопортом и Т. В. Мигулиной.

Раствор стрептомицина в дистиллированной воде активно вводится в 200 γ в объеме 0,2 мл за 1½ часа до заражения в желточный мешок. Заражение производилось штаммом 143 Инаба и штаммом 16 Огава в объеме 0,1 мл на хорионаллантоисную оболочку эмбриона.

Стрептомицин оказывал сильное защитное действие при заражении холерным возбудителем куриных эмбрионов: в 100% при заражении культурой в разведении 10^{-9} и более 50% — при заражении культурой в разведении 10^{-5} при 100% гибели контрольных эмбрионов. Из хлороналлантоисных оболочек погибших контрольных эмбрионов высевалось огромное количество холерных вибрионов, в то время как ни у одного из полу-

чавших стрептомицин, но все же погибших эмбрионов не удалось получить при высеве роста холерных вибрионов. Отчетливой разницы в защитном действии стрептомицина в отношении штамма Инаба и штамма Огава в наших опытах отметить не удалось.

При изучении лечебного действия стрептомицина антибиотик вводился через 2 часа после заражения эмбриона одновременно в объеме 0,2 мл в желточный мешок и в объеме 0,1 мл — на хорионаллантоисную оболочку. Всего мы вводили 450 γ стрептомицина на каждый подопытный эмбрион. Стрептомицин оказывал лечебное действие при заражении холерными вибрионами; в отдельных опытах выживало от 66 до 83% эмбрионов. Ни в одном случае у леченных и погибших эмбрионов не высевались холерные вибрионы, в то время как у контрольных эмбрионов они высевались в большом количестве.

Методика изучения защитных и лечебных свойств других антибиотиков была такой же, как при изучении эффективности стрептомицина.

Биомицин в количестве 100 ед, введенный до заражения, обеспечивал от 80 до 100% выживаемости эмбрионов при 100% гибели контрольных. При терапевтическом применении препарата в дозе 500 ед он обеспечивал от 50 до 75% выживаемости при 100% гибели контрольных эмбрионов. Отчетливой разницы в выживаемости эмбрионов при заражении штаммом типа Инаба и штаммом типа Огава отметить не удалось. Введение биомицина спустя 4 часа после заражения давало значительно более слабый эффект.

У выживших, но убитых эмбрионов высевы были отрицательными.

Левомицетин в дозе 200 γ защищал эмбрионы от холерного вибриона, обеспечивая в отдельных опытах от 33 до 66% выживаемости при 100% гибели контрольных. Левомицетин в дозе 500 γ оказывал лечебное действие — от 50 до 66% выживаемости эмбрионов.

У выживших, но убитых, а также у погибших эмбрионов, леченных антибиотиком, ни в одном случае не высевались холерные вибрионы.

Тетраамицин в дозах 200 и 450 γ оказывал резко выраженное лечебное действие, обеспечивая в отдельных опытах от 70 до 100% выживаемости эмбрионов при 100% гибели контрольных. Высевы у выживших, но убитых эмбрионов были отрицательными.

Мицерин, введенный в количестве 200 γ , проявлял слабое защитное действие — от 33 до 50% выживаемости эмбрионов при 100% гибели контрольных. Высевы у выживших, но убитых эмбрионов были отрицательными.

В описанных нами опытах по изучению лечебного действия различных антибиотиков были взяты благоприятные

условия для выявления лечебных свойств: препарат вводился не только в желточный мешок, но и непосредственно в место заражения — хорионаллантоисную оболочку. Поэтому мы поставили серию дополнительных опытов, в которых все взятые для изучения антибиотики вводились в количестве 1000 γ в желточный мешок спустя 3 часа после заражения. Культура штаммов типа Инаба и Огава вводилась в объеме 0,1 мл на хорионаллантоисную оболочку в разведениях 10^{-6} , 10^{-5} и 10^{-4} . Такой способ введения препаратов и заражения эмбрионов, нам казалось, позволял более четко определять лечебное действие антибиотиков. При постановке каждого опыта эмбрионам параллельно вводился физиологический раствор, а также один антибиотик в дозе, взятой для лечения.

Результаты опытов представлены в табл. 27.

Таблица 27

Лечебные свойства антибиотиков при введении их в желточный мешок эмбриона через 3 часа после заражения *V cholerae* на хорионаллантоисную оболочку

Антибиотик (в γ)	№ штам- ма	Количество выживших эмбрионов								Количество выживших эмбрионов при введении	
		подопытные				контрольные					
		разведение				разведение				физио- логиче- ского рас- ства	анти- биоти- ка
		10^{-6}	10^{-5}	10^{-4}	%	10^{-6}	10^{-5}	10^{-4}	%		
Левомецетин, 1 000	16	4/6 ¹	4/6	4/6	75	0/6	0/6	0/6	0	5/6	6/6
	143	5/6	5/6	5/6		0/6	0/6	0/6		6/6	—
Биомицин, 1 000	1	5/6	4/6	4/6	72	0/6	0/6	0/6	0	6/6	6/6
	143	5/6	5/6	3/6		0/6	0/6	0/6		6/6	—
Тетрацилин, 1 000	16	6/6	6/6	2/6	78	0/6	0/6	0/6	0	6/6	6/6
	143	5/6	5/6	4/6		0/6	0/6	0/6		5/6	—
Стрептомицин, 1 000	16	5/6	5/6	4/6	75	0/6	0/6	0/6	0	6/6	5/6
	143	5/6	4/6	4/6		0/6	0/6	0/6		5/6	—
Мицерин, 1 000	15	4/6	3/6	2/6	50	0/6	0/6	0/6	0	5/6	6/6
	143	3/6	3/6	3/6		0/6	0/6	0/6		6/6	—

¹ Числитель — число выживших эмбрионов, знаменатель — число эмбрионов, взятых в опыт.

Как видно из представленных данных, все взятые в опыт антибиотики оказывают лечебное действие на куриных эмбрионов, зараженных холерным возбудителем.

При гистологическом исследовании органов эмбрионов, зараженных возбудителем холеры и леченных антибиотиками, не обнаружено каких-либо изменений, лишь у некоторых эмбрио-

нов найдены незначительные явления дистрофического характера в печени. В органах и оболочках эмбрионов, которым вводились только гитибиотики, никаких изменений ни во внутренних органах, ни в оболочках не обнаружено.

Таким образом, само введение антибиотиков можно считать воздействием совершенно индифферентного характера для куриных эмбрионов.

Для того чтобы правильно оценить возможность использования развивающегося куриного эмбриона в показанных нами экспериментах, мы считали необходимым провести ряд опытов лечения антибиотиками морских свинок, зараженных возбудителями холеры. Учитывая, что морские свинки очень чувствительны к таким антибиотикам, как биомицин и тетрациклин, мы ставили дополнительный контроль; морским свинкам вводился только один антибиотик в дозе, взятой для лечения. Срок наблюдения подопытных животных ограничивался пятью днями.

Нами было использовано 176 морских свинок. Из антибиотиков были испытаны левомицетин, биомицин и тетрациклин. Морские свинки заражались внутрибрюшинно вирулентным штаммом 16 типа Огава, Dcl¹ которого была равна 3 млрд. микробных клеток. Антибиотик вводился подкожно в различных дозировках однократно и двукратно как до, так и после заражения морских свинок. Контрольные свинки заражались половиной, одной и двумя Dcl. Результаты части опытов представлены в табл. 28.

Таблица 28
Применение антибиотиков у морских свинок, зараженных холерным возбудителем

Заражающая доза (в Dcl)	Количество антибиотика (в мг/кг)	Сроки лечения	Путь введения	Антибиотики			Контроль		
				левомицетин	тетрациклин	биомицин	1/2 Dcl	1 Dcl	2 Dcl
1	Однократно 60	Через 2 часа после заражения	Подкожно	9/18 ²	6/12	6/12	2/3	0/3	0/3
1	Двукратно 120	Через 2 и 4 часа после заражения	То же	10/12	8/12	8/12	3/3	0/3	0/3
2	Двукратно 120	То же	" "	2/6	3/6	3/6	1/3	1/3	0/3

¹ См. стр. 156.

² Числитель — количество выживших морских свинок, знаменатель — общее количество взятых в опыт морских свинок.

Опыты на морских свинках показали несомненный лечебный эффект антибиотиков.

В настоящее время имеются многочисленные сообщения о появлении устойчивых форм микроорганизмов под влиянием антибиотиков как в результате их применения с лечебной целью, так и при последовательных пересевах культур на искусственных питательных средах, содержащих антибиотики.

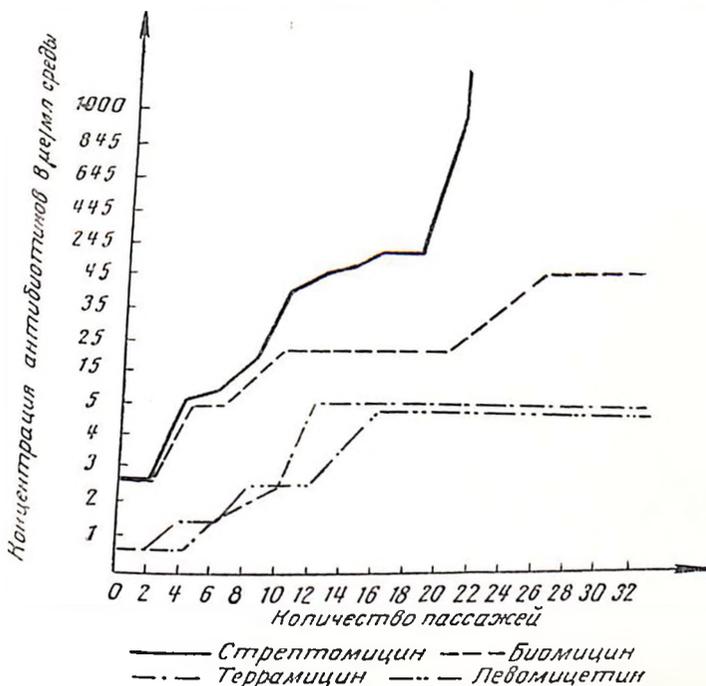


Рис. 41. Нарастание устойчивости культуры холерного вибриона к антибиотикам.

В 1946 г. Рейман и др. описали, что после лечения азиатской холеры стрептомицином устойчивость выделенных от больных холерных вибрионов повысилась к стрептомицину в 5 раз. В нашей работе путем последовательных пересевов через жидкие и твердые питательные среды, содержащие возрастающие концентрации антибиотиков, было получено 9 устойчивых штаммов холерного вибриона (три — к стрептомицину, по два — к биомицину, левомецитину и террамицину).

Резистентные формы к стрептомицину появляются значительно быстрее, чем к другим антибиотикам: через 25 пассажей устойчивость к стрептомицину возросла в 20 000 раз, в то время как к другим антибиотикам при таком же числе пассажей она увеличилась только в 5—20 раз.

На рис. 41 графически представлено нарастание устойчивости культуры холерного вибриона к антибиотикам.

При изучении перекрестной чувствительности резистентных штаммов обнаружено, что стрептомициноустойчивые штаммы остаются высокочувствительными к левомицетину, биомицину и тетрамицину. Штаммы, устойчивые к биомицину, тетрамицину и левомицетину, приобретают взаимную устойчивость в отношении этих антибиотиков.

Вирулентность стрептомициноустойчивых штаммов для куриного эмбриона снизилась в 10 раз, вирулентность для морской свинки стрептомициноустойчивых штаммов снизилась в 2 раза по сравнению с исходной и была равна 6 млрд. микробных клеток.

ЛЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЧУМЫ АНТИБИОТИКАМИ

Л. Н. Макаровская

Государственный научно-исследовательский институт Министерства
здравоохранения СССР (Ростов-на-Дону)

С открытием антибиотиков наступил новый этап в борьбе с чумной инфекцией. Стрептомицин занял одно из ведущих мест и это определило необходимость изучения наиболее рациональных методов его использования. Новые антибиотики с широким антибактериальным спектром (биомицин, левомицетин и др.) расширили возможности дальнейшего усовершенствования методов лечения чумы. В наших исследованиях мы пытались подыскать наиболее рациональные дозировки и методы введения стрептомицина, испытать комбинированное действие его с другими препаратами, а также изучить эффективность биомицина, левомицетина и синтомицина в предупреждении и лечении чумной инфекции. Опыты были поставлены на 2029 морских свинках (весом 500 г).

Эффективность стрептомицина мы изучали при разных способах заражения животных (подкожном, интраназальном, конъюнктивальном) и разных методах введения (внутримышечный, интраназальный и аэрозольный). Лечили животных различными дозами стрептомицина на разных этапах течения инфекционного заболевания. Зараженные животных в этих опытах проводили вирулентными штаммами *B. pestis* № 177, 545 и 546.

Опыты показали, что при начале лечения морских свинок в далеко зашедшей стадии генерализации инфекции (4—5-е сутки после заражения) даже применение больших доз стрептомицина было недостаточно эффективным и значительная часть животных погибала. Стрептомицинотерапия вызывала удлинение средней продолжительности жизни животных и приводила к значительному или полному освобождению организма от возбудителя. Часть морских свинок выживала.

Если к лечению приступали на более ранних этапах инфекционного процесса (через 6 часов, 1—2—3-е сутки после заражения), т. е. до наступления генерализации или в начальной ее

стадин, то дозы в 20 000—40 000—80 000 ед оказывали выраженный лечебный эффект. Все животные, как правило, выживали, и на вскрытии видимых патологоанатомических изменений у них не было обнаружено, посевы из органов оставались стерильными.

Снижение дозировки до 10 000—5000 ед приводило к понижению лечебного действия препарата. Даже при раннем начале лечения часть животных погибала с типичными для чумы патологоанатомическими изменениями. От некоторых из этих животных были выделены культуры чумного микроба. Детально изучалось влияние оптимальной (40 000 ед) и заведомо недостаточной (5000 ед) доз стрептомицина на бактериологический процесс при чуме морских свинок, инфицированных большими заражающими дозами (100—10 000 Dlm). Опыты показали, что оптимальная доза довольно быстро приводит к освобождению организма от возбудителя заболевания. Недостаточно эффективная доза только задерживает размножение возбудителя в организме, — чумный микроб в таких случаях встречается почти во всех органах.

Было проведено изучение концентрации и продолжительности нахождения стрептомицина в крови больных чумой животных в зависимости от различных дозировок введенного препарата. Оказалось, что дозы в 20 000 ед и выше обеспечивали более высокую максимальную концентрацию (19,96 ед) и более длительное пребывание стрептомицина в крови (12—18 часов), тогда как при дозах ниже 20 000 ед концентрация стрептомицина в крови не превышала 7,5—8,5 ед.

Проведенное в процессе экспериментальной терапии чумы морских свинок изучение эффективности лечения и показателя кожной пробы с трипановой синью свидетельствовало, что изменение коэффициента этой пробы в достаточной мере отражало эффективность лечения и могло служить индикатором той роли стрептомицина, которую он играл в приведении организма к состоянию физиологической нормы.

Так, при лечении оптимальными дозами (40 000 ед), дающими выраженный лечебный эффект, наблюдалось быстрое нарастание коэффициента уже в процессе лечения, а также после его окончания. Недостаточно эффективные дозы (10 000—5000 ед), как правило, приводили к снижению этого показателя. Кроме того, при применении этих доз стрептомицина в ряде случаев обнаруживались культуры чумного микроба с повышенной устойчивостью к стрептомицину.

Определение вирулентных свойств чувствительных и устойчивых штаммов чумного микроба показало, что прямой зависимости между устойчивостью, которую приобретали культуры в организме животных, леченных стрептомицином, и их вирулентностью не было установлено. Культуры с повышенной устойчивостью к стрептомицину в ряде случаев сохраняли исходную

вирулентность, а иногда снижали ее. В равной мере это же можно было отметить и у культур, оставшихся чувствительными к стрептомицину. Следовательно, при лечении чумы стрептомицином необходимо применять только оптимальные дозы препарата, которые обеспечивают высокие показатели концентрации антибиотика в крови, приводят к быстрому освобождению организма от возбудителя заболевания, ограничивают образование стрептомициноустойчивых форм чумного микроба и способствуют приведению организма к состоянию физиологической нормы.

В дальнейших исследованиях мы пытались выяснить, какой из методов введения стрептомицина дает наиболее выраженный терапевтический эффект при интраназальном и конъюнктивальном заражении животных. Лечение (начатое через 30 минут после инфицирования животных через нос) было наиболее эффективным при введении аэрозолей стрептомицина. Закапывание антибиотика в нос и внутримышечное его введение при тех же условиях опыта оказалось уже менее эффективным. На более поздних этапах течения инфекционного процесса, особенно в стадии выраженной генерализации (1—2-е сутки), лучший терапевтический эффект мы наблюдали при внутримышечном введении препарата.

При конъюнктивальном методе заражения предупредительное и лечебное действие было наиболее эффективным при внутримышечном введении антибиотика. Необходимое условие получения высокого терапевтического эффекта — применение оптимальных доз стрептомицина при достаточно продолжительном лечении. Интраназальный и аэрозольный методы в этих случаях оказались недостаточно или даже совсем неэффективными.

Полученный в наших исследованиях высокий предупредительный эффект от аэрозольного метода введения стрептомицина при интраназальном заражении животных определяет перспективность испытания его в случаях экстренной профилактики легочной формы чумы.

Лечебное действие стрептомицина мы пытались усилить и комбинированным введением препаратов. С этой целью нами было испытано при лечении экспериментальной чумы морских свинок совместное введение стрептомицина с биомицином, стрептомицином и экмолином. Методика исследования оставалась прежней. Наиболее эффективным оказалось применение стрептомицина в комбинации с экмолином. В этом случае был отмечен выраженный терапевтический эффект при недостаточно эффективных дозах стрептомицина: установлено увеличение максимальной концентрации и времени пребывания стрептомицина в крови, замедленное образование стрептомициноустойчивых форм и более быстрое приведение организма к состоянию физиологической нормы.

Лечение комбинированным методом введения стрептомицина с биомицином и синтомицином не дало обнадеживающих результатов.

Изучение активности биомицина, левомицетина и синтомицина мы проводили как *in vitro*, так и *in vivo*.

Эти антибиотики *in vitro* оказывали на чумный микроб бактериостатическое и бактерицидное действие. Степень проявления их активности находилась в зависимости от концентрации антибиотика в среде, плотности микробной популяции, продолжительности воздействия препаратов на микробов и индивидуальных особенностей штаммов чумного микроба. Чем больше была концентрация препаратов, длительнее контакт с культурой и меньше доза микробов, тем активнее было действие антибиотиков. К левомицетину и синтомицину более чувствительными оказались вирулентные штаммы чумного микроба, к биомицину — авирулентные.

Все испытанные антибиотики проявили значительно большую активность по отношению к развивающимся молодым микробным клеткам, чем к уже развившимся культурам чумного микроба. В зараженном чумой организме животных эти антибиотики были способны задерживать размножение чумного микроба.

Под влиянием левомицетина и синтомицина полного освобождения организма от возбудителя не наблюдалось. Биомицин в больших дозах способствовал освобождению макроорганизма от возбудителя заболевания, но он высокотоксичен для морских свинок. В связи с этим иметь окончательное суждение об эффективности биомицина при экспериментальной чуме морских свинок не представилось возможным. Эксперименты на белых мышах свидетельствовали о высоком предупредительном действии биомицина при чуме. Выраженный терапевтический эффект наблюдался только при раннем начале введения препарата (до генерализации или в начальной ее стадии).

Под влиянием биомицина, левомицетина и синтомицина у чумного микроба как в пробирочных опытах, так и в организме животного наблюдались резкие морфологические изменения, связанные с нарушением нормальных соотношений между ростом клетки и ее делением. Это выражалось в гиперфункции роста клеток, в прекращении нормального деления и в последующем их отмирании.

ИЗУЧЕНИЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ТЕРРАМИЦИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Кандидат биологических наук *А. И. Семич*,
кандидат медицинских наук | *Л. К. Валединская* |

Всесоюзный научно-исследовательский институт антибиотиков
Министерства здравоохранения СССР

Террамицин — антибиотик с широким спектром действия — подавляет рост грамположительных и грамотрицательных микробов и активен по отношению к некоторым вирусам. По химической структуре и антибактериальному действию он близок к биомицину (ауреомицину). Так же как и биомицин, террамицин действует на микробы, резистентные к пенициллину или стрептомицину.

Мы использовали препараты террамицина и биомицина отечественного производства. Химиотерапевтическое действие антибиотиков изучалось на ряде моделей: пневмококковой, брюшнотифозной и дизентерийной.

Террамицин подавлял рост пневмококка I типа в концентрации 0,25—0,5 ед/мл, биомицин — в концентрации 0,5 ед/мл, брюшнотифозная палочка была чувствительна к 2 ед/мл террамицина и 1,6 ед/мл биомицина. Дизентерийная культура обладала одинаковой чувствительностью к террамицину и биомицину — 2,5 ед/мл.

Для воспроизведения пневмококковой и брюшнотифозной инфекций был использован метод интраназального заражения. В нос белых мышей (весом по 18—20 г) под легким эфирным наркозом вводили культуру. При заражении пневмококком вводили 0,05 мл разведенной 1 : 10 суточной бульонной культуры. Для получения брюшнотифозной инфекции животным в нос закапывали 400—500 млн. микробных тел. При этом возникли поражения в легких, от которых погибало 90% животных. Водные растворы антибиотиков вводили per os одновременно с заражением. Затем лечение продолжалось еще 2 дня.

Для воспроизведения экспериментальной дизентерийной инфекции заражение производили внутрибрюшинно, летальная

доза культуры была равна 500 млн. микробных тел на мышь. Препараты вводили одновременно с заражением однократно.

Во всех случаях дозы тетрациклина и биомицина были одинаковыми. Результаты учитывали по выживаемости мышей и степени задержки размножения микробов в организме. Наблюдение за животными продолжалось в течение 15 дней.

Из табл. 29 видно, что при лечении пневмонии тетрациклином в течение 3 дней (по 0,4 мг в день) выживает 33% мышей, тогда как при лечении такой же дозой биомицина выживает 91% мышей. При увеличении дозы тетрациклина до 1,6 мг выживает до 75% животных.

Таблица 29
Лечение антибиотиками пневмококковой, брюшнотифозной и дизентерийной инфекций

Доза (в миллиграммах на мышь)	Пневмококковая инфекция		Брюшнотифозная инфекция		Дизентерийная инфекция	
	тетрациклин	биомицин	тетрациклин	биомицин	тетрациклин	биомицин
	выживаемость мышей (в %)					
0,4 × 3 ¹	33,0	91	84	80,0	—	—
0,8 × 3	41,3	—	88	90,5	—	—
1,6 × 3	75,0	—	—	—	—	—
2,0	—	—	—	—	55	30
3,0	—	—	—	—	90	85
4,0	—	—	—	—	95	90
Контроль	11		12		2	

¹ ×3 означает, что указанная доза вводилась 3 дня.

При сравнении данных, полученных при лечении брюшнотифозной инфекции, видно, что терапевтическая доза обоих антибиотиков приблизительно одинакова: 0,8 мг в день в течение 3 дней предупреждает от гибели 88—90,5% животных. При экспериментальной дизентерийной инфекции терапевтическая доза обоих антибиотиков равна 4 мг — выживает 90—95% мышей.

Так как была отмечена разница в лечебном действии тетрациклина и биомицина при пневмококковой инфекции мышей, мы поставили дополнительно опыты для изучения влияния этих антибиотиков на размножение пневмококков в легких зара-

женных животных. Мышам, зараженным пневмококком, вводили однократно одновременно с заражением различные дозы антибиотиков: первая группа мышей получила 0,4 мг, вторая—

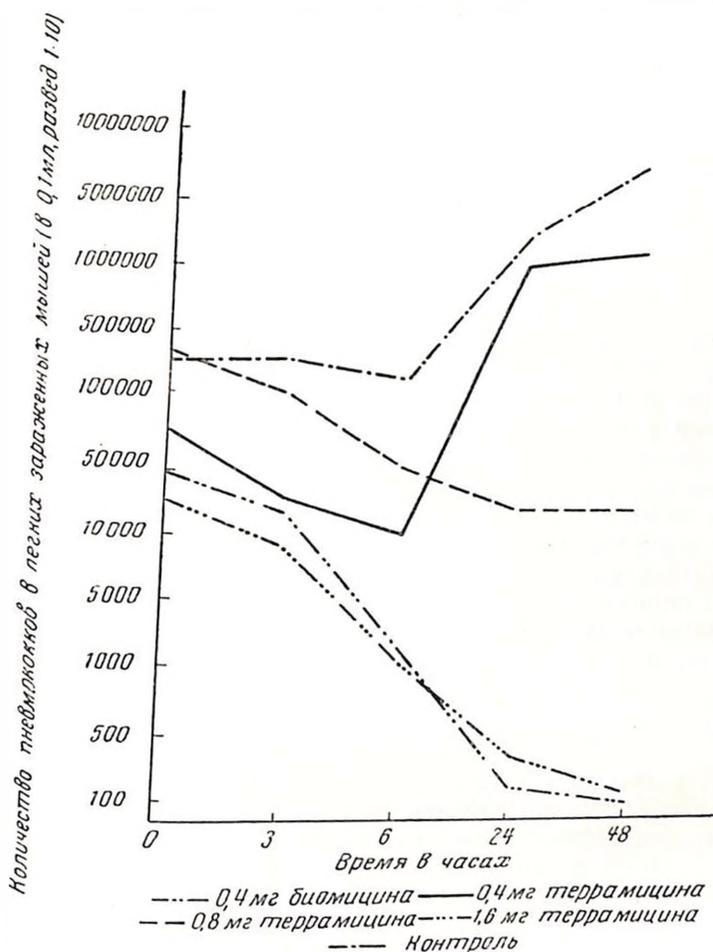


Рис. 42. Влияние различных антибиотиков на пневмококковую инфекцию.

0,8 мг и третья — 1,6 мг тетрацицина, четвертая — 0,4 мг биомицина, пятая группа, контрольная, антибиотиков не получала. Через различные сроки после заражения и введения антибиотика мышам забивали.

Легкие извлекали из грудной полости, промывали в физиологическом растворе, растирали в фарфоровой ступке со стерильным кварцевым песком и добавляли 10 мл физиологического раствора. Это разведение принималось за разведение 1:10, из него готовили дальнейшие разведения — 1:100

и т. д. 0,1 мл каждого разведения наносили на чашку Петри с 5% кровавым агаром. Подсчет колоний производили через 24 часа.

Кривая высеваемости на рис. 42 показывает, что 0,4 мг тетрациклина угнетает жизнедеятельность пневмококков в первые часы после введения. Уменьшение количества пневмококков наблюдается до 6 часов, затем кривая повышается и к 24 часам приближается к контролю.

0,4 мг биомицина быстро подавляют размножение пневмококков, и кривая высеваемости постепенно падает. Через 24 часа высеивается небольшое количество пневмококков. 0,8 мг тетрациклина в большей степени задерживает размножение пневмококков. 1,6 мг тетрациклина оказывает такое же действие на размножение пневмококков, как 0,4 мг биомицина.

Проведенные опыты показали, что при лечении экспериментальной пневмококковой инфекции тетрациклин оказывает менее эффективное действие, чем биомицин. Для подавления этой инфекции необходимо вводить зараженным мышам в 4 раза больше тетрациклина, чем биомицина, что подтверждается опытами по выживаемости животных и бактериологическим исследованием легких зараженных животных. При лечении экспериментальной брюшнотифозной и дизентерийной инфекций терапевтические дозы тетрациклина и биомицина приблизительно одинаковы.

Приведенные нами данные свидетельствуют о том, что тетрациклин и биомицин оказывают неодинаковое действие при различных инфекциях. Последнее необходимо учитывать при практическом применении этих препаратов.

МИЦЕРИН

Кандидат медицинских наук *Ю. В. Соловьева,*
З. Н. Белова

Институт эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалея
АМН СССР

Каждый новый антибиотик, обладающий рядом ценных специфических свойств и малой токсичностью, представляет интерес для применения его в борьбе с инфекционными заболеваниями. Новый антибиотик мицерин получен группой сотрудников отдела инфекционной патологии и экспериментальной терапии Института эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалея АМН СССР.

Мицерин представляет собой порошок кремового цвета. Это термостабильное вещество: при температуре 4—6° не отмечено уменьшения активности препарата в течение 2 лет. Мицерин выдерживает автоклавирование при 110—120°. Водные растворы антибиотика при pH 6,5—7,0 выдерживают кипячение. Кроме того, при pH 2,5; 6,5; 8,5 в условиях длительного хранения препарат не утрачивает активности. Сульфокислая соль мицерина легко растворима в воде, медленно растворяется в 2—3% метаноле, не растворяется в этаноле. Сернокислая соль мицерина также легко растворяется в воде, но не растворима в метаноле и этаноле. Обе соли не растворяются в эфире, ацетоне, бутиловом спирте.

Водные растворы антибиотика дают осадки с пикриновой кислотой, метилоранжем, фосфорно-вольфрамовой и фосфорно-молибденовой кислотами. Антибиотик связывается олеиновым натрием и натриевой солью ундециленовой кислоты. Способность мицерина давать осадки с вышеперечисленными веществами говорит о его основных свойствах.

Хроматографирование гидролизованного препарата показывает наличие 3 пиков при проявлении нингидрином, причем одно из пятен дает неспецифическое окрашивание.

Эти предварительные испытания показывают, что препарат является полипептидом и содержит в своей молекуле редуцирующие вещества, вероятно, углеводной природы. Он практи-

чески полностью сохраняет активность в присутствии сыворотки крови и обладает широким спектром антибактериального действия. В табл. 30 представлены данные о бактерицидном действии мицерина на грамположительные и грамотрицательные бактерий.

Таблица 30

Антибиограммы (в γ на 1 мл среды)

Микроорганизм	Мицерин	Стрептомицин	Ауреомицин
<i>E. coli</i>	1,25—2,5	0,3—3,75	1—16,25
<i>Shigella dys. Shiga</i>	1,25—2,5	0,25—3,75	6,25—25,0
<i>Shigella dys. Flexner</i>	1,25—2,5	0,25—3,75	6,25—25,0
<i>Shigella dys. Sonne</i>	1,25—2,5	0,25—3,75	6,25—25,0
<i>Ebertella typhosa</i>	0,62—1,25	4,0—10,0	0,62—50
<i>Salmonella typhi mur.</i>	1,25—2,5	—	0,39—12
<i>Proteus OX₁₉</i>	2,5	0,4—3,0	6,25—100
<i>B. mycoides</i>	0,31—0,62	0,1—3,8	—
<i>B. subtilis</i>	0,31—0,62	0,12—1,0	0,08—1,25
<i>Staph. Wood.</i>	0,09—0,39	0,5 > 16,0	0,31—0,62
<i>Str. pyogenes</i>	0,15—0,62	2,0—16,0	0,4—6,25
<i>Cor. diphtheriae</i>	0,31—0,62	0,37—3,75	0,16—5,0
<i>Myc. tuberculosis</i>	6,25—12,5	0,15	10,0—50,0
<i>H. pertussis</i>	1,25—2,5	1,25—3,0	0,5—4,0
<i>Br. suis</i>	10	0,5	< 0,04
<i>Br. abortus, Br. melitensis</i>	1—2	0,5—3,75	0,04

Изучение токсичности мицерина проводилось на разных лабораторных животных. При этом установлена сравнительно малая токсичность препарата как при пероральном, так и при внутримышечном введении. При однократном внутримышечном введении мицерина мышам весом в 18—20 г переносимой оказалась доза в 3 мг на мышь, что составляет 150 мг на 1 кг веса животного. При повторном введении препарата внутримышечно по 2 раза в день в течение 8 дней переносимой является доза 4 мг в сутки (2 раза по 2 мг). При пероральном введении мицерина переносимая доза больше 30 мг на мышь, или больше 1,5 г/кг при однократном введении. При ежедневном пероральном введении препарата в течение 8 дней переносимой дозой является более 16 мг на мышь, или более 800 мг/кг.

У морских свинок при введении им подкожно в течение 3 месяцев по 90 мг мицерина на 1 кг веса в день никаких видимых побочных явлений не обнаружено. Не обнаружено таких явлений и при введении им 200 мг/кг в день в течение 6 дней.

У кроликов, получивших однократно внутримышечно 200 мг/кг мицерина не было никаких побочных явлений. Они переносили также без видимых токсических реакций ежедневное однократное введение препарата 100 мг/кг внутримышечно в

течение 5 дней, многократное введение 10 мг/кг по 4 раза в день или 20 мг/кг 2 раза в день также в течение 5 дней. Периоды наблюдения за животными длились до одного месяца. Некоторых животных в разные сроки забивали и органы их подвергали патогистологическому исследованию. Установлено, что

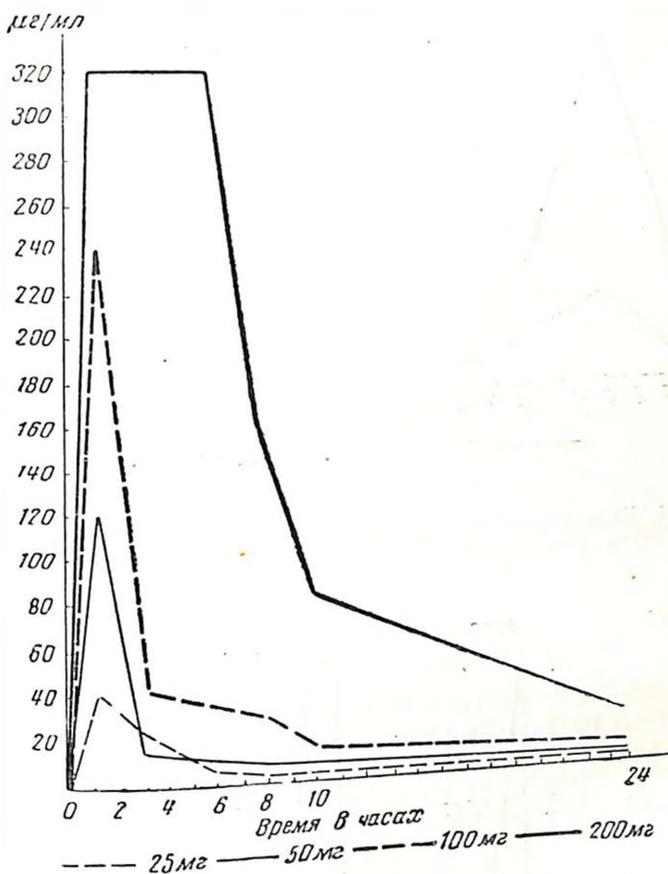


Рис. 43. Концентрация мицерина в сыворотке крови при однократном внутримышечном введении разных доз препарата.

при введении мицерина в количествах, рекомендуемых для клинического применения, во внутренних органах животных не удается обнаружить существенных патологических изменений по сравнению с органами контрольных животных, получавших только дистиллированную воду (А. П. Гиндин).

В опытах на собаках препарат вводили внутривенно в 10% растворе из расчета 10 мг мицерина на 1 кг веса животного в одну минуту под контролем кровяного давления и дыхания. Опыты продолжали или до смерти животного или — при вве-

дении сублетальных доз — в течение 2 часов при продолжительном наблюдении над животными, чтобы следить за возможными поздними явлениями. При таком способе собаки погибали после введения 110—115 мг препарата на 1 кг веса.

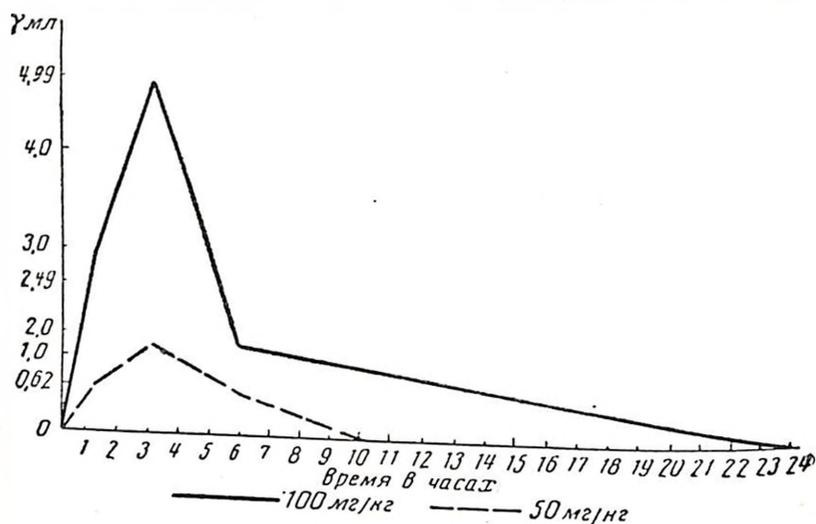


Рис. 44. Концентрация мицерина в сыворотке крови при однократном пероральном введении 100 мг/кг и 50 мг/кг.

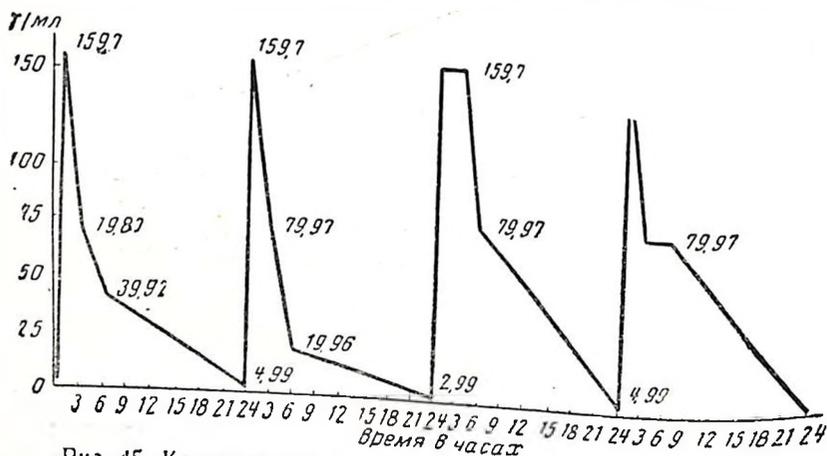


Рис. 45. Концентрация мицерина в сыворотке крови в течение 4 дней при ежедневном внутримышечном введении 100 мг/кг.

Всасываемость мицерина изучалась на кроликах. Препарат вводился через рот и внутримышечно. Для определения мицерина в крови применялся метод серийных разведений в среде с реактивом Андресе. В качестве тест-микроба служил стафилококк Wood (в каждую опытную пробирку вносилось 5 млн.

микробных тел в объеме 0,1 мл). Концентрация мицерина в сыворотке определялась путем сравнения с активностью стандартного раствора, разведения которого делались так же, как и в опытных пробирках.

При помощи этого метода были получены данные о концентрации мицерина в сыворотке экспериментальных животных при разных способах введения и разных дозах препарата. На рис. 43 представлены данные о концентрации мицерина в сыворотке при однократном внутримышечном введении разных доз мицерина.

При введении 200 мг/кг концентрация больше 320 γ держится в течение 6 часов. Через 24 часа еще сохраняется около

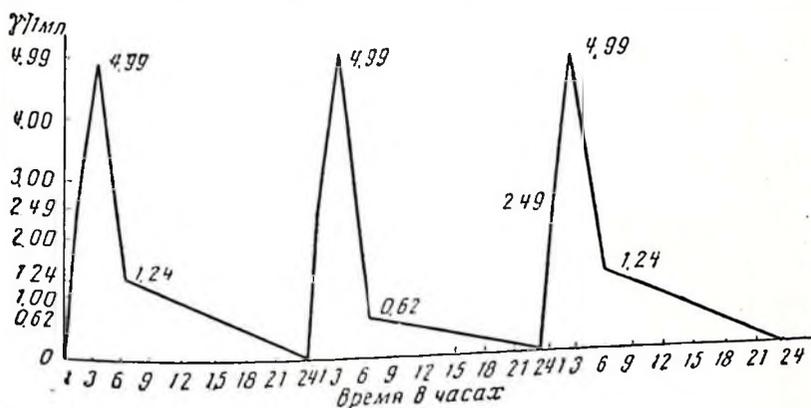


Рис. 46. Концентрация мицерина в сыворотке крови в течение 3 дней при ежедневном пероральном введении 100 мг/кг.

20 γ мицерина. При введении 100 мг/кг концентрация через 1 час составляет 239,5 γ , через 6 часов — 29,94 γ , и через 24 часа — 4,99 γ . При введении 50 мг/кг: через час — 119,7 γ , через 6 часов — 4,99 γ , через 24 часа антибиотик не обнаружен. При введении 25 мг/кг: через час — 39,9 γ , через 6 часов — 2,49 γ , через 24 часа антибиотик не обнаружен.

При пероральном введении (рис. 44) концентрация мицерина в крови была на более низких цифрах, например, при введении 100 мг/кг через час в сыворотке обнаруживается 2,49 γ , через 3 часа — 4,99 γ , через 6 часов — 1,24 γ , через 24 часа антибиотик выводится из организма.

Эти данные позволяют сделать вывод, что мицерин после однократного введения хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта и обнаруживается в крови в достаточных антибактериальных концентрациях, хотя, естественно, при парентеральном введении обеспечивается более высокий уровень концентрации препарата в крови. В дальнейшем были определены концентрации мицерина в сыворотке после ежедневного однократного перорального и внутримышечного введения его

в течение 4 дней в количестве 100 мг в день на 1 кг веса животного (рис. 45 и 46).

При однократном внутримышечном введении 100 мг мицери́на он в высоких концентрациях обнаруживается в сыворотке крови в течение 24 часов: через час — 159,7 γ, через 6 часов — 39,92 γ, через 24 часа — 4,99 γ. При пероральном введении того же количества препарата он обнаруживается в сыворотке крови в более низких концентрациях: через час — 4,99 γ, через 6 часов — 1,24 γ, через 24 часа он не обнаруживается совсем.

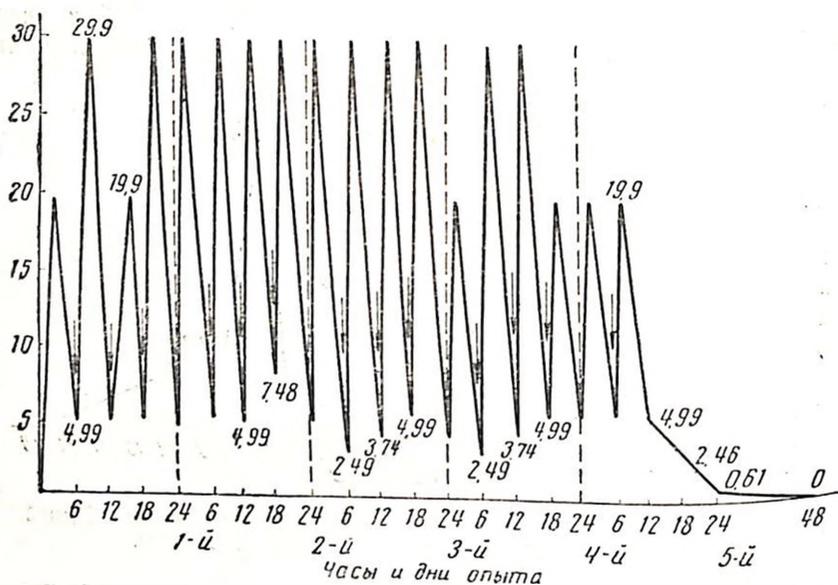


Рис. 47. Концентрация мицери́на в сыворотке крови в течение 5 дней при внутримышечном введении 10 мг/кг через каждые 6 часов.

Были поставлены также опыты по определению концентраций мицери́на в сыворотке крови кроликов при ежедневном многократном введении препарата. При введении через каждые 6 часов внутримышечно по 10 мг/кг концентрация антибиотика в крови была через час 19,96—29,94 γ, через 6 часов — 2,49—4,99 γ. Эта концентрация сохранялась в течение всей постановки опыта, т. е. при введении препарата в течение 5 дней. Через 24 часа после прекращения введения препарата в крови еще определялось небольшое количество его — 0,62 γ. Через 48 часов в сыворотке крови мицери́н уже не обнаруживался (рис. 47).

При введении кролику через каждые 12 часов внутримышечно 20 мг/кг в сыворотке крови обнаруживались почти те же 6 часов по 10 мг/кг.

В этих опытах выяснено, что при повторном многократном введении мицерина в течение 4—5 дней создается концентрация препарата, достаточная для проявления его антибактериального действия. Установлено, что мицерин при повторном его применении в высоких дозах (один раз в сутки по 100 мг/кг в течение 5 дней и при многократном введении 10—20 мг препарата по 2 или 4 раза в день также в течение 5 дней) не обладает кумулятивным действием. Дозы 10 мг/кг, рекомендуемые в инструкции для лечения инфекционных заболеваний мицеринном, не вызывают изменений в составе крови и не увеличивают ее свертываемости (Н. П. Грачева).

Химиотерапевтическое действие мицерина было испытано в экспериментальных условиях на различных инфекционных моделях. Изучалось действие мицерина при коклюше (Е. Н. Заглушинская), брюшном тифе (В. Г. Петровская, Х. К. Форшгелухинская), дифтерии (Ю. В. Соловьева), бруцеллезе (Е. И. Кайтмазова). В проведенных исследованиях установлена высокая эффективность мицерина.

Микроорганизмы, чувствительные к мицерину, не образуют устойчивых форм или образуют их очень медленно; при комбинированном применении мицерина с другими антибиотиками образование устойчивых форм к последним также значительно тормозится (А. Ф. Мороз).

Эти ценные свойства мицерина, наряду с его небольшой токсичностью, позволяют надеяться, что препарат будет эффективен при лечении ряда инфекционных заболеваний как при применении его одного, так и в сочетании с другими антибиотиками.

ТЕТРАЦИКЛИН

Кандидат медицинских наук Г. Я. Кивман,
кандидат ветеринарных наук Г. А. Иванова,
кандидат медицинских наук З. И. Никольская,
кандидат медицинских наук М. А. Брегер, И. Р. Балынь,
кандидат медицинских наук З. А. Эртуганова, Н. А. Калинина

Институт фармакологии, экспериментальной химиотерапии
и химиопрофилактики АМН СССР

Антибиотик тетрациклин изготовлен в отделе химии Института фармакологии и экспериментальной химиотерапии АМН СССР по методу, разработанному А. П. Арендаруком и А. П. Сколдиновым. Препарат получен в виде плохо растворимого в воде основания (для приема *per os*) и в виде хорошо растворимого в воде хлоргидрата (для внутривенного введения). Основание тетрациклина получено также во ВНИХФИ¹.

В Институте фармакологии и экспериментальной химиотерапии производилось экспериментальное изучение тетрациклина в сравнении с биомицином. В большинстве случаев тетрациклин сравнивался с биомицином той серии, из которой он был получен. Изучалась антимикробная активность препаратов *in vitro* и *in vivo*, их фармакологические свойства и стабильность. Активность тетрациклина и биомицина по отношению к различным штаммам кишечной палочки, стафилококка, бактерий дизентерии, тифа и паратифа, холероподобного вибриона, пневмококка и др. определялась *in vitro* методом серийных разведений на бульоне Хоттингера. Микробные тела вносились из расчета 250 000 на 1 мл среды.

По активности *in vitro* основание и хлоргидрат тетрациклина не уступали биомицину в отношении подавляющего большинства изученных микроорганизмов. По отношению к *V. dys. Sonne* тетрациклин оказался несколько активнее биомицина. В отношении *V. proteus OX₁₉* биомицин оказался активнее тетрациклина. Сравнение с литературными данными (Инглиш и др., 1954) показывает, что отечественные препараты тетрациклин и биомицин не уступают по своей активности зарубежным препаратам (ахромицину и ауреомицину).

¹ Г. Н. Першин и др., Фармакология и токсикология, 1954, 17, 5, 3—9.

Белки крови связывают многие химиотерапевтические препараты, в том числе антибиотики, снижая их активность. Мы изучали активность тетрациклина и биомицина в присутствии 20% нормальной лошадиной сыворотки без консерванта, в присутствии цельной сыворотки крови собаки или лошади и в присутствии 1% или 5% альбумина человеческой сыворотки. В опыте использовались *St. aureus* № 209, *B. coli* № 613 и *B. dys. Flexneri* № 26.

Было установлено, что активность основания и хлоргидрата тетрациклина практически не снижается в присутствии белков крови, в то время как активность биомицина в этих условиях значительно снижается. Полученные данные совпадают с результатами упомянутых исследований Инглиша и др., изучавших активность тетрациклина в присутствии сыворотки человека, кролика, крысы и мыши.

Для того чтобы проверить полученные данные о низком связывании белками крови тетрациклина в противовес биомицину, была изучена концентрация этих антибиотиков в крови людей (после введения *per os*), собак и кроликов (после внутривенного введения). Пробы крови брались через 30—60 минут после введения препаратов и затем каждые 1—2 часа в течение 5—6 часов. В этих опытах с несомненностью было установлено, что в крови при введении тетрациклина создается более высокая антибактериальная его концентрация, чем при введении той же дозы биомицина. Так, при приеме людьми тетрациклина или биомицина в дозе 10 мг/кг концентрация тетрациклина в крови была в 3—6 раз больше, чем биомицина. Если учесть, что антибиотики при соприкосновении с микроорганизмами часто проявляют свое действие в течение первых же минут, станет ясно, что более высокая концентрация тетрациклина может иметь определенное значение для химиотерапевтического действия.

Токсичность тетрациклина и биомицина определялась в опытах на белых мышах весом в 16 г при внутривенном введении препаратов со скоростью 0,5 мл в 30 секунд. LD₅₀ для тетрациклина оказалась равной 187,5 мг/кг, для биомицина — 218,7 мг/кг. Мыши гибли в течение первой минуты после введения смертельных доз тетрациклина при явлениях резкой одышки, возбуждения, клонических и тонических судорогах. При введении смертельных доз биомицина картина гибели мышей была такой же, но иногда они погибали в более поздние сроки (до 2 суток). При вскрытии мышей, погибших от смертельных доз тетрациклина и биомицина, отмечалось полнокровие сосудов внутренних органов, особенно легочной артерии (крупных стволов), печени и легких. В последних нередко обнаруживались рассеянные мелкоточечные кровонезлияния. Характерно значительное полнокровие сосудов мягкой мозговой оболочки.

Особый интерес представлял вопрос о токсичности тетрациклина при повторном введении его животным. Опыты ставились на белых мышах, которые получали тетрациклин или биомицин *per os* в течение 35 дней. Мышам вводили по 7 или 14 мг антибиотика в день. Биомицин оказался несколько токсичнее тетрациклина: он тормозил рост животных, в то время как тетрациклин в дозе 7 мг стимулировал его.

В остром опыте на наркотизированных кошках изучалось влияние тетрациклина и биомицина на кровяное давление и дыхание. Установлено, что тетрациклин несколько больше снижает кровяное давление и возбуждает дыхание животного. В этом случае, как и при определении острой токсичности на белых мышах при внутривенном введении смертельной дозы препарата, весьма вероятно, определенную роль играет связываемость биомицина с белками крови, что, безусловно, должно влиять на развитие первичных токсических явлений.

Химиотерапевтическая активность тетрациклина и биомицина была проверена на модели пневмококковой инфекции у крыс при внутрикожном их заражении. Изучалась не только интенсивность развития местного воспалительного процесса, но и диссеминация возбудителя в органах. Установлена высокая активность обоих антибиотиков как в больших (25 мг/кг), так и малых (3 мг/кг) дозах. Тетрациклин и биомицин предотвращали не только гибель животных, но и развитие местного и общего инфекционного процесса. Разницы в лечебном эффекте при введении антибиотиков не установлено.

Стабильность тетрациклина и биомицина была изучена при хранении растворов этих препаратов в условиях различной температуры и pH. Кроме того, основание и хлоргидрат тетрациклина и основание биомицина высушивались в течение семи часов в вакууме при 100°. Установлено, что основание тетрациклина в растворе при температуре +4° и pH 3,85; 6,8 и 8,6 стабильно в течение 5 суток (при pH 3,85—7 суток), при температуре 22° и pH 3,85 основание тетрациклина в растворе стабильно 7 суток, при pH 6,45 — 2 суток. Хлоргидрат тетрациклина в растворе при температуре +4° и pH 4,3 сохраняет свою активность в течение 10 суток. Основание биомицина в растворе при температуре +4° и pH 3,85 стабильно 7 суток, при pH 6,45 — 5 суток. При температуре 22° и pH 3,85 и 6,45 стабильность основания биомицина в растворе соответствует примерно стабильности основания тетрациклина в растворе. Основание и хлоргидрат тетрациклина и основание биомицина полностью сохраняют свою активность при высушивании их в течение 7 часов в вакууме при 100°.

Таким образом, нашими опытами установлена высокая антимикробная активность тетрациклина *in vitro* и *in vivo*, почти полное отсутствие связывания его белками крови и низкая токсичность.

НАТРИЕВАЯ СОЛЬ УСНИНОВОЙ КИСЛОТЫ

М. Г. Арсеньева

Институт акушерства и гинекологии АМН СССР (Ленинград)

Отделом споровых растений Ботанического института имени В. Л. Комарова Академии наук СССР (БИН) был получен из лишайников новый антибиотик — натриевая соль усниновой кислоты. Этот препарат кристаллизуется в форме широких прямоугольных пластинок бледнолимонного цвета, растворяется в воде до 0,5% и в спирте до 10%, а также в различных маслах. Он не изменяется в щелочной и нейтральной среде и незначительно инактивируется при значении $\text{pH} < 7,0$. Препарат выдерживает автоклавирование и сохраняется без потери антимикробной активности в течение 10 лет и более.

Исследование фармакологических свойств препарата, проведенное Н. В. Лазаревым на кафедре фармакологии Военно-морской медицинской академии (ВММА), показало, что новый антибиотик можно применять как наружное антимикробное средство.

Натриевая соль усниновой кислоты обладает антибиотическими свойствами по отношению к грамположительным микробам. Наибольшую чувствительность к препарату проявили *V. subtilis*, *V. mesentericus*, *V. mycoides* и др. Бактериостатическое действие препарата против золотистого стафилококка проявилось в разведениях от 1 : 350 000 до 1 : 400 000, бактерицидное — в разведениях от 1 : 50 000 до 1 : 70 000. На гемолитический стрептококк препарат оказал бактериостатическое действие в разведениях от 1 : 100 000 до 1 : 350 000. Кроме указанных бактерий, препарат действует и на ряд других болезнетворных микробов.

Изучение лечебных свойств нового антибиотика проводилось в ряде хирургических клиник ВММА и в Институте акушерства и гинекологии АМН СССР. Препарат в виде сухого порошка применялся в водных, спиртовых, новокаиновых, касторовых, глицериновых растворах и в спиртовом бальзаме. Клинические испытания препарата в хирургической практике проводили

М. С. Лисицын, Б. В. Пунин, И. Д. Житнюк, Е. В. Смирнов, Е. Г. Пархоменко, А. Г. Гофрен.

При лечении нагноительных процессов в раневых поверхностях, а также при свежих ушибленных, рваных и резаных ранах с дефектами ткани наблюдается быстрое заживление и асептическое течение заболеваний. Те же данные получены при лечении послеоперационных ран. При обработке гнойных поверхностей или полостей антибиотиком отмечается отторжение некротических тканей, быстрое очищение раневых поверхностей от гнойного отделяемого и появление чистых, свежих и сочных грануляций. При лечении ожогов второй и третьей степени (чистых и инфицированных) препарат быстро приводит к полному прекращению ликворреи и гноетечения, к высушиванию и безболезненному отторжению струпа, к появлению грануляций и интенсивной эпителизации. Препарат заслуживает большого внимания ввиду простоты и доступности применения в любых условиях. Он не оказывает разрушающего действия на ткани организма и не вызывает никаких побочных явлений.

В Институте акушерства и гинекологии АМН СССР препарат применялся при лечении эрозий шейки матки (Беккер, Смолина), при трещинах сосков у рожильниц (Матвеева) и для профилактики расхождения швов на промежности (Решетова, Тоомари).

Известно, что эрозии шейки матки плохо поддаются излечению и дают высокий процент рецидивов, хотя за последние 10 лет предложено много разнообразных медикаментозных средств. Хирургические, диатермохирургические и радиоактивные методы лечения этих заболеваний не всегда доступны. Все это послужило основанием для постановки настоящего исследования. В технологической лаборатории БИН АН СССР была разработана чрезвычайно удобная лекарственная форма антибиотика в виде 0,3% раствора в пихтовом бальзаме. Следует отметить как положительное явление чрезвычайную простоту методики лечения: после предварительной обработки влагалища 2% раствором соды вводится на 24 часа тампон, смоченный 0,3% раствором антибиотика в пихтовом бальзаме; курс лечения — 15—20 тампонов. Излечение наступило у 72% больных, что можно считать весьма благоприятным, так как эффекта не было у тех больных, которые нуждались по характеру заболевания в более радикальных способах лечения. Лечебное действие препарата зависело не от бальзама, а от его сочетания с антибиотиком.

Трещины сосков в послеродовом периоде появляются довольно часто, по данным различных авторов — у 40—67% кормящих женщин. Лечение их — трудная задача, так как они представляют собой инфицированную раневую поверхность, травмируемую при сосании. Для лечения трещин сосков препарат натриевой соли усниновой кислоты в пихтовом бальзаме

применялся у 270 женщин. Уже после двух-трех обработок со- ска отмечалось значительное уменьшение болевых ощущений. Заживление трещины наблюдалось у 89,7% больных. При лече- нии никаких осложнений у матери не отмечалось, препарат со- вершенно безвреден и для ребенка. С целью профилактики ус- никовая кислота применялась также после наложения швов на промежности у рожениц.

Швы на промежности подвергаются постоянному раздраже- нию выделениями из матки после родов. Само наложение швов у ряда рожениц производится в условиях, не благоприятных для их гладкого заживления. Профилактическое применение препарата в бальзамической форме (смазывание линии швов промежности сразу после наложения швов) предохраняет от раздражения послеродовыми лохиями. Наличие в препарате ан- тибактерицида предохраняет от инфицирования этими выделениями.

Препарат был применен у 323 рожениц, из них у 300 с профилактической целью и у 23 — с лечебной (при ранах про- межности после расхождения швов). Заживление первичным натяжением наблюдалось у 94,3% рожениц, вторичным натя- жением — у 5,7%. В группе, леченной обычными методами, рас- хождение швов отмечено у 9,1%. При расхождении швов пре- парат оказывал стимулирующее действие на заживление раны промежности. Эпителизация происходила на 3—9-й день; при обработке другими методами эпителизация ран промежности происходит в течение 12—20 дней.

Таким образом, натриевая соль усниповой кислоты оказа- лась весьма эффективной при ряде акушерских и гинекологиче- ских заболеваний. Простота применения делает доступным этот препарат в амбулаторной практике и в стационаре.

По решению Фармакологического комитета Ученого совета Министерства здравоохранения СССР натриевая соль уснипо- вой кислоты разрешена для применения в медицинской прак- тике.

АЛЬБОМИЦИН

Доктор биологических наук *М. Г. Бражникова*

Институт по изысканию новых антибиотиков АМН СССР

Антибиотик альбомуцин обладает основными свойствами и образует соли с различными кислотами. Химически чистая серноокислая соль альбомуцина представляет собой аморфный порошок кирпичнокрасного цвета, легко растворимый в воде, слабо растворимый в водном метаноле и не растворимый в других органических растворителях. Антибактериальная активность этой соли равна 700 000 ед в 1 мг препарата при испытании на стандартном штамме золотистого стафилококка. Химическая природа альбомуцина крайне своеобразна. В своей молекуле он содержит трехвалентное железо, которое и сообщает антибиотику окраску. При определенных условиях железо может быть удалено из молекулы антибиотика, а затем снова к ней присоединено. При удалении железа антибактериальная активность альбомуцина уменьшается в 12—14 раз и раствор теряет свою окраску. При присоединении железа антибактериальная активность и окраска полностью восстанавливаются. Удаление железа достигается обработкой альбомуцина уксусной, соляной, бромистоводородной, иодистоводородной кислотами или оксихинолином. Следовательно, железо является лабильной функциональной группой антибиотика.

Если в раствор альбомуцина добавить избыток FeCl_3 или $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$, то можно выделить антибиотик, который растворяется только при подкислении. Как показало исследование, такой препарат содержит в два раза больше железа, чем исходный, биологическая активность на 1 мг препарата не изменяется. Таким образом, альбомуцин, помимо имеющегося у него атома железа, присоединяет еще один атом трехвалентного железа и приобретает более основные свойства. Нами из препарата альбомуцина с активностью 580 000 ед/мг и с содержанием железа 33 γ /мг был получен препарат такой же активности, но содержащий 70 γ /мг. Оказалось, что реакция присоединения еще одного атома железа к альбомуцину может

происходить только в кислой среде. При $pH > 7,0$ этой реакции не происходит и железо не связывается с альбомуцином.

Разделения альбомуцина и альбомуцина-2 Fe можно легко достигнуть на колонке с катионообменником. Если из альбомуцина-2 Fe удалить один атом железа, то получается обычный альбомуцин с одним атомом железа, обладающий рядом характерных для него свойств.

Чистый альбомуцин не дает реакций Сакагуши, Миллона, Паули, Молиша, Селиванова, реакций с орцином и флорглюцином, а также реакции с нингидрином. Однако после нагревания водного раствора альбомуцина в течение 60 секунд с 3% раствором соляной кислоты обнаруживается яркая окраска с нингидрином. Альбомуцин дает положительную биуретовую реакцию, содержит 11,9% (по микро Дюма) и 1,34% аминного азота (по ван Слайку). Для полного распада альбомуцина на аминокислоты достаточно нагревания в течение 14 часов.

Наличие биуретовой реакции, появление реакции с нингидрином после легкого гидролиза и наличие аминного азота, содержание которого нарастает в процессе гидролиза альбомуцина кислотой, а также обнаружение на хроматограммах пятен аминокислот свидетельствует о том, что альбомуцин принадлежит к классу металлосодержащих полипептидов. Тот факт, что реакция с нингидрином появляется у альбомуцина только после небольшого нагревания с разбавленной соляной кислотой, указывает на отсутствие у него свободных γ -аминогрупп и на появление последних после гидролиза. Отсутствие α -аминогрупп заставляет нас предположить, что альбомуцин является циклопептидом. Определение остатка серной кислоты путем титрования щелочью показало, что в сернокислой соли альбомуцина содержится 7,33% серной кислоты.

Имея данные о содержании в альбомуцине железа, серной кислоты и аминного азота, мы вычислили эквивалентный вес альбомуцина, допустив, что в этом антибиотике имеется один атом железа, присоединена одна молекула серной кислоты и имеется одна аминогруппа. Результаты оказались довольно близкими: вычисленный по содержанию железа, аминокислоты и серной кислоты эквивалентный вес альбомуцина равен 1346, 1270 и 1336. Следовательно, молекулярный вес альбомуцина должен быть не менее 1300.

Для хроматографического изучения аминокислот использовались полные гидролизаты альбомуцина. На одномерных восходящих хроматограммах, выполненных в бутаноле с уксусной кислотой и водой, гидролизат альбомуцина дает семь пятен. Шесть из них идентифицированы в различных растворителях с пятнами аминокислот-«свидетелей»: орнитин, серин, глутаминовой кислотой, аланином, гликолом и пролином. Седьмое пятно не идентифицировано ни с одним из пятен известных аминокислот, поэтому вопрос о его природе остается еще

не выясненным. Присутствие в гидролизате альбомуцина указанных аминокислот подтверждено нами получением двухмерных хроматограмм.

Исследование спектра поглощения альбомуцина в видимой и ультрафиолетовой области дало характерную кривую с двумя пиками. Один пик в видимой области объясняется наличием железа в молекуле альбомуцина. Второй пик в ультрафиолетовой области при 280 μ зависит от какого-то компонента альбомуцина, возможно, от присутствия неидентифицированной аминокислоты.

Таким образом, нами выделен и изучен новый антибиотик альбомуцин, принадлежащий к новому классу химических соединений — металлосодержащих полипептидов.

Как показали исследования, альбомуцин оказывает действие на чувствительных к нему микроорганизмов только в присутствии кислорода, т. е. в тех условиях, когда в клетке функционирует дыхательная ферментная система, связанная с переносом кислорода на окисляемый субстрат. По современным представлениям, участие молекулярного кислорода в окислении субстратов, находящихся в клетке, происходит при помощи ряда ферментов. Конечными звеньями ряда являются цитохромы и цитохромоксидаза, или, по Варбургу, кислородпереносящий фермент. Все эти ферменты содержат железо, но молекулярным кислородом окисляется только последнее звено, причем при окислении железо переходит в ферриформу, а при восстановлении, при взаимодействии с цитохромом — в ферроформу. Некоторые ферменты, например, пероксидаза, отщепляют свою простетическую группу, содержащую железо, при осаждении ацетоном с соляной кислотой, т. е. в тех же условиях, при каких происходит отщепление железа и у альбомуцина, поэтому мы предлагаем рассматривать альбомуцин как своего рода упрощенную «модель» одного из железосодержащих ферментов. Железо альбомуцина мы можем обозначить как «простетическую» группу, с наличием которой связана активность антибиотика, а полипептидную часть молекулы — как «белковый носитель». На основании сказанного можно предполагать, что альбомуцин является имитатором какого-то компонента железосодержащей системы, связанной с конечными этапами окисления.

Варбургом было показано, что при обогащении среды железом можно добиться повышения содержания дыхательного фермента в клетке. Следовательно, теоретически можно ожидать, что, повышая содержание железа в питательной среде стафилококков, культивируемых на чашках Петри, мы повысим у них тем самым содержание дыхательного фермента и несколько ослабим действие альбомуцина при испытании его методом диффузии в агар. В этом случае мы будем наблюдать явление конкурентного подавления действия альбомуцина. Поставлен-

ные нами опыты показали, что при добавлении 0,04% FeCl_3 (или $136 \gamma \text{Fe} \cdot$ на миллилитр) в питательную среду, на которой выращивается чувствительная культура стафилококков, наблюдается снижение активности альбомуцина приблизительно на 30%. Явление некоторого конкурентного подавления действия альбомуцина повышенным содержанием железа в питательной среде также может указывать на общность альбомуциновой системы стафилококка. Подавляющее действие альбомуцина на бактерии в равной мере может объясняться как тем, что он имитирует кислородопереносящий фермент (цитохромоксидазу) и тем самым блокирует цитохром, который для осуществления окисления должен соединиться с цитохромоксидазой, так и тем, что он имитирует цитохром, блокируя цитохромоксидазу.

В отсутствие кислорода процесс дыхания у чувствительных микробов идет по другому пути, системы цитохромов и кислородопереносящего фермента не включаются в процесс дыхания и альбомуцин не может проявить своего антибактериального действия. Поскольку общность альбомуцина с железосодержащим компонентом дыхательной системы является весьма вероятной, то можно надеяться, что дальнейшее изучение структуры альбомуцина и характера связи железа с остальной частью молекулы будет иметь большое значение также для познания строения дыхательных ферментов и понимания процесса дыхания.

НОВЫЕ ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АЛЬБОМИЦИНА

Доктор медицинских наук *В. А. Шорин*

Институт по изысканию новых антибиотиков АМН СССР

Альбомин подавляет рост многих грамположительных и некоторых грамотрицательных бактерий (стафилококков, пневмококков, пневмобактерий Фридендера и др.), а также угнетает развитие пенициллиноустойчивых штаммов стафилококков и пневмококков. Это позволяет использовать альбомин для лечения септических заболеваний, вызываемых пенициллиноустойчивыми формами стафилококка и пневмококка. Антибиотик не токсичен для лабораторных животных: мыши выносят введение в кровяное русло более 50 млн. ед. Единственное побочное явление, изредка наблюдаемое при применении альбомина в клинике, — это кожные высыпания аллергического характера, которые нередки и при применении стрептомицина, пенициллина и других антибиотиков.

Широкое применение альбомин нашел в педиатрии, в особенности при лечении пневмоний у детей первого года жизни. Большой материал по этому вопросу был обобщен А. И. Дорухотовой, показавшей, что летальность от пневмоний у детей первого года жизни с внедрением альбомина снижается более чем в 4 раза. Объясняется это тем, что многие пенициллиноустойчивые формы пневмоний поддаются лечению альбоминном.

Хорошие результаты были получены и при лечении альбоминном у грудных детей септических осложнений дизентерии, кори, а также пупочного сепсиса, нередко устойчивого к действию пенициллина. При лечении менингита, вызванного пенициллиноустойчивыми штаммами пневмококка, в спинномозговой канал вводили 100 000—200 000 ед альбомина. Никаких побочных явлений у больных детей не наблюдалось.

В настоящее время альбомин широко применяют в педиатрической практике. Однако, учитывая широкий спектр его антибактериального действия и малую токсичность, большой интерес представляют работы, посвященные изучению возможностей применения альбомина в других областях медицины.

Лабораторные исследования позволили установить, что альбомуцин очень эффективен при лечении экспериментального клещевого возвратного спирохетоза. Его терапевтическое действие при этой инфекции значительно сильнее, чем действие пенициллина. Клинические испытания полностью подтвердили результаты экспериментальных исследований.

В первом сообщении Ю. С. Гилевич приводит результаты лечения альбомуцином 20 больных возвратным клещевым спирохетозом, вызванным *Sp. sogdiana*, передатчиком которой в природе является клещ *Ognithodogus papillipes*. Альбомуцин применялся в виде подкожных и внутримышечных инъекций; препарат растворяли в физиологическом растворе или в 1% новокаине. В зависимости от дозировок и схемы введения препарата больных распределили на 2 группы по 10 человек в каждой. Больным первой группы альбомуцин вводили ежедневно в постепенно увеличивающихся дозах: в первые дни — 3 раза по 250 000 ед, на 5—8-й день — 3 раза по 1 млн. ед. Лечение продолжалось 8—12 дней. У большинства больных купирование приступов наблюдалось на 3—5-й день, тем не менее у 3 больных температура снизилась до нормы на 5—8-й день лечения. У одного больного был рецидив. Лечение второй группы больных начиналось с ударных доз по следующей схеме: первый день — 3 инъекции по 2 млн. ед, 2-й и 3-й день — 3 инъекции по 1,5 млн. ед, в последующие дни — 3 инъекции по 500 000 ед. Приступы прекратились у 4 больных через сутки, у 5 больных — через 2 суток и лишь у одного больного — на 4-й день после начала лечения. Все больные выписаны на 6—8-й день лечения в хорошем состоянии. Рецидивов ни у одного из них в течение 2—3 месяцев не отмечено. Во втором сообщении Ю. С. Гилевич и Г. И. Лебедев приводят результаты лечения 27 больных возвратным тифом. Альбомуцин применялся подкожно, реже внутримышечно по 3—3,5 млн. ед 2 раза в сутки с интервалом между инъекциями в 12 часов. Лечение продолжалось от 7 до 12 дней. Все больные быстро поправились. У 25 из них рецидивов в течение 6—8 месяцев не было. У одного больного рецидив наступил через 8 месяцев, у другого — через 12 месяцев.

Приведенные наблюдения показывают, что применение сравнительно больших доз в начале лечения и постепенное их снижение является более эффективным, чем постепенное увеличение малых доз. Ю. С. Гилевич указывает, что полученные результаты выгодно отличают альбомуцин от уже известных средств лечения клещевого спирохетоза (препараты мышьяка, сурьмы, пенициллин). Альбомуцин сильнее, чем пенициллин, угнетает развитие спирохет возвратного тифа, но, повидному, менее эффективен, чем пенициллин, в отношении бледной спирохеты — возбудителя сифилиса.

Применение альбомуцина в хирургии изучали П. Л. Сельцовский (Москва) и Н. Н. Земсков (Киев). В опытах Н. Н. Зем-

скова изучалась эффективность альбомуцина в профилактике экспериментального перитонита. При однократном внутривнутрибрюшинном введении 100 000 ед альбомуцина на 1 кг веса животного непосредственно за перевязкой червеобразного отростка наблюдалось снижение летальности среди оперированных кроликов. Внутривнутрибрюшинное применение альбомуцина благоприятно отразилось на патологоанатомических изменениях в брюшной полости подопытных кроликов: воспалительный процесс был ограниченным по распространенности и не переходил из серозного в фибринозно-гнойный, что наблюдалось у контрольных животных. Внутривнутрибрюшинное введение пенициллина в дозе 8000—10 000 ед не снижало летальности подопытных животных и не оказывало заметного влияния на макроскопическую патологоанатомическую картину перитонита, но способствовало продлению их жизни по сравнению с контрольными.

В другой серии опытов в брюшную полость кроликов при лапаротомии вводился раствор альбомуцина. В дозах от 50 000 до 500 000 ед на 1 кг веса, не оказывая существенного влияния на общее состояние животных, он благоприятно действовал на состояние красной крови: послеоперационная анемия у животных была менее выражена, а в некоторых случаях даже отмечалось повышение процента гемоглобина и увеличение числа эритроцитов на 5—10-й день после лапаротомии. Кроме того, отмечается благоприятное влияние альбомуцина на фагоцитарную активность лейкоцитов,—она повышается, особенно на 6—10-й день после начала опыта. Хорошие результаты были получены М. К. Караевым при лечении альбомуцином ожогов.

Н. Е. Берент и К. Э. Гильман впервые применили альбомуцин в дерматологии. Клинические испытания были проведены на 21 больном с пиококковым поражением кожи. Больные страдали одиночными фурункулами, пиогенными язвами нижних конечностей, гидраденитами, инфицированными экземами, сикозом и т. д. Получены обнадеживающие результаты.

Эти авторы лечили также 20 больных с хроническим простатитом с длительностью поражения от 2 месяцев до полутора лет. Большинство больных ежедневно под кожу однократно вводилось 1—1,5 млн. ед альбомуцина. Излечение 14 больных наступило после введения 6 млн. ед антибиотика, 4 больных — после введения от 7 млн. до 20,5 млн. ед альбомуцина. Отрицательные результаты получены у 2 больных в возрасте 53 и 74 лет с давностью заболевания, превышающей 12 месяцев.

Никаких побочных явлений при парентеральном применении альбомуцина в суточных дозах до 10 млн. ед не наблюдалось.

Таким образом, сфера применения нового антибиотика постепенно расширяется. Однако нам кажется, что терапевтические возможности альбомуцина еще далеко не полностью выявлены и требуют дальнейшего изучения.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ПАТОГЕННЫХ СТАФИЛОКОККОВ К АНТИБИОТИКАМ МЕТОДОМ БУМАЖНЫХ ИНДИКАТОРНЫХ ДИСКОВ

Кандидат медицинских наук Г. П. Беликов

Институт эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалея
АМН СССР

В первые годы применения пенициллина патогенные стафилококки обладали к нему довольно высокой чувствительностью. В дальнейшем было установлено, что стафилококки быстро адаптируются к пенициллину как в пробирочных опытах, так и в организме больного. От больных были получены штаммы, прекрасно развивающиеся в присутствии 1000 ед/мл пенициллина, а иногда и при значительно более высоких его концентрациях. Совершенно очевидно, что столь резкое возрастание числа резистентных штаммов стафилококков и других микробов имеет огромное значение для клиники и не может не учитываться лечащим врачом при назначении больному антибиотиков.

На протяжении 1954/55 г. нами была изучена чувствительность 242 штаммов патогенных стафилококков к пенициллину, стрептомицину, левомицетину, биомицину и альбомуцину.

Известен ряд методов количественного и качественного определения чувствительности патогенных микроорганизмов к антибиотикам. Метод индикаторных дисков отличается среди них своей простотой, благодаря чему он доступен в условиях каждой диагностической лаборатории. Этот метод заключается в нанесении на поверхность агар, засеянного испытуемым микробом, небольших круглых дисков из фильтровальной бумаги, содержащих исследуемый антибиотик. Диски могут быть заранее пропитаны раствором антибиотика и высушены для сохранения впрок, а могут быть смочены в растворе антибиотика непосредственно перед употреблением. Мы использовали оба варианта и считаем, что каждый из них имеет свои слабые стороны. На одну чашку Петри можно помещать 5 дисков, содержащих разные антибиотики или разные концентрации одного антибиотика. Засеянные чашки с дисками помещают в термо-

стат, а спустя сутки регистрируют диаметр зоны торможения роста испытуемого микроба, на основании чего и судят о степени его чувствительности или устойчивости к примененным антибиотикам (рис. 48).

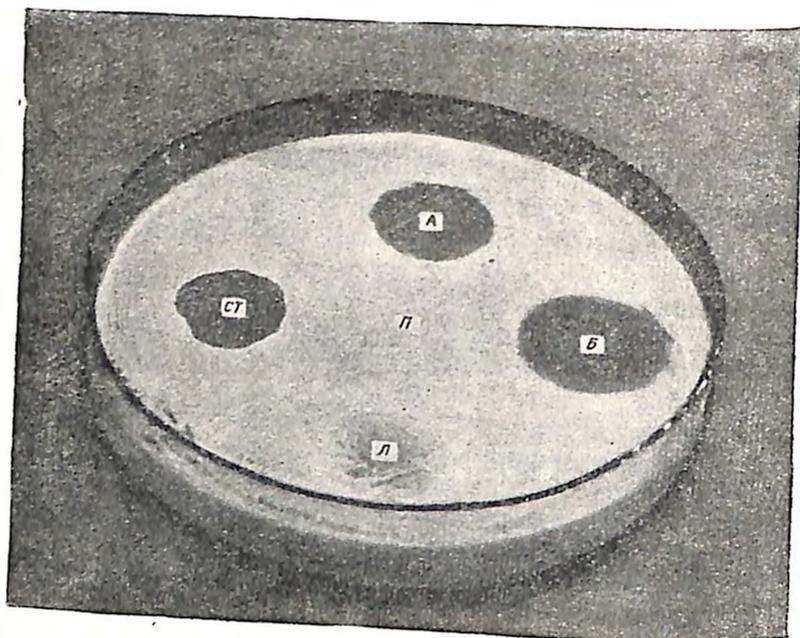


Рис. 48. Определение чувствительности золотистого стафилококка № 24 методом бумажных дисков.
 П — пенициллин; Б — биомицин; СТ — стрептомицин; Л — левомецитин;
 А — альбомицин.

В табл. 31 указаны пределы колебаний величины диаметра зоны торможения роста чувствительных и высокочувствительных к испытуемым антибиотикам штаммов стафилококка при использовании обычного мясо-пептонного агара рН = 7,2—7,3,

Таблица 31

Препарат	Пределы колебаний величины зоны торможения (в мм)
Пенициллин	25—45
Стрептомицин	15—25
Левомецитин	15—25
Биомицин	25—35
Альбомицин	15—25

разлитого в чашки слоем в 0,5—0,6 см. Диски диаметром 0,6 см из обычной фильтровальной бумаги мы смачивали в растворе антибиотика непосредственно перед нанесением их на чашку, после чего чашки переносили в термостат.

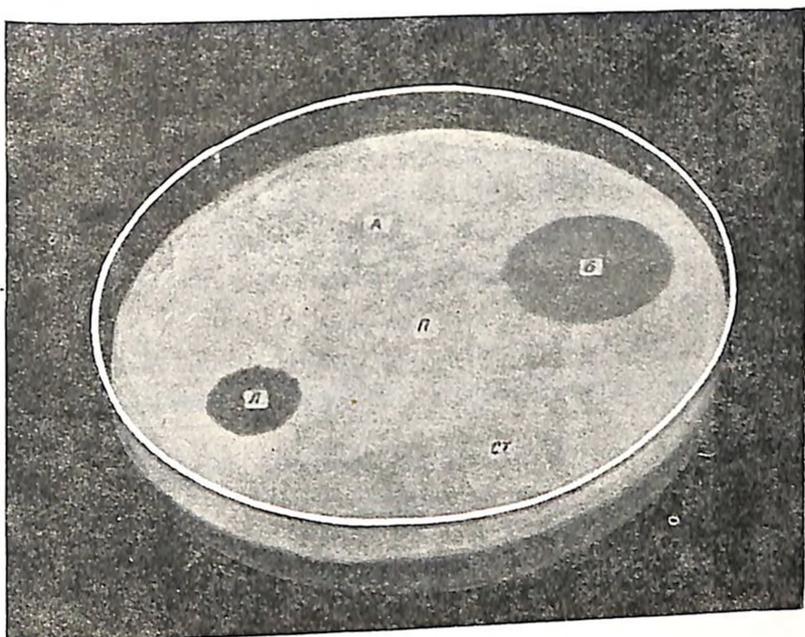


Рис. 49. Определение чувствительности золотистого стафилококка № 82 методом бумажных дисков.
 П — пенициллин; Б — биомицин; СТ — стрептомицин; Л — левометицин;
 А — альбоминин.

Для приготовления дисков, заранее пропитанных раствором антибиотиков, мы увеличили их диаметр до 0,9 см. В связи с тем, что в процессе сушки некоторое количество пенициллина и других антибиотиков неизбежно разлагается, концентрацию препаратов пришлось несколько увеличить. Из литературных данных известно, что для стабилизации антибиотиков в дисках и повышения срока годности последних импрегнирующие растворы следует готовить не на дистиллированной воде, а на буферных смесях.

На рис. 48 можно видеть, что штамм стафилококка № 24 оказался устойчивым одновременно к двум антибиотикам — пенициллину и левометицину, штамм № 82 (рис. 49) оказался устойчивым к трем антибиотикам — к пенициллину, стрептомицину и альбоминину.

Величина и характер зоны торможения при избранной нами методике позволяют, как это демонстрируют приведенные фото-

графин, сделать совершенно определенные выводы о чувствительности к антибиотикам изучаемых культур.

Подавляющее большинство изученных нами штаммов патогенных стафилококков оказалось либо высокоустойчивым к пенициллину, либо высоко к нему чувствительным — средние значения чувствительности для выделяемых от больных штаммов не типичны. Аналогичное явление уже было отмечено нами в 1953 г. при изучении уровня устойчивости дизентерийной палочки к синтомицину.

В табл. 32 приведена характеристика чувствительности к пяти антибиотикам 146 штаммов патогенных стафилококков: 56% штаммов стафилококков оказались устойчивыми к пенициллину, 14% — к стрептомицину, 11% — к альбомуцину, 10% — к левомицетину, лишь один штамм (*St. aureus* № 29) оказался устойчивым к биомицину.

Таблица 32

Чувствительность патогенных стафилококков к антибиотикам

Пенициллин	Стрептомицин	Левомицетин	Биомицин	Альбомуцин	Количество штаммов
+	+	+	+	+	53
+	+	+	+	—	10
+	—	+	+	+	1
—	+	+	+	+	53
—	+	—	+	+	6
—	+	+	+	—	2
—	—	+	+	+	7
—	—	—	+	+	12
—	+	—	+	—	1
—	—	+	—	+	1
56%	14%	10%	0.7%	11%	146

Условные обозначения: +штамм чувствительный; —штамм устойчивый.

Интересно отметить, что из 82 пенициллиноустойчивых штаммов потеряли чувствительность только к пенициллину 53 штамма, у 15 штаммов одновременно наблюдалась еще устойчивость к другому антибиотику и у 14 — даже к двум другим антибиотикам в различных сочетаниях. В то же время устойчивость к стрептомицину (при высокой чувствительности к пенициллину) встретилась только у одного штамма и к альбомуцину — у 10 штаммов. Иными словами, пенициллиноустойчивость часто сочетается с устойчивостью к другим антибиотикам; обратные соотношения встречаются лишь у одиночных штаммов.

Автор выражает глубокую признательность кандидату медицинских наук М. Т. Чуваловой за любезное содействие в получении штаммов стафилококка, выделяемых от больных в процессе текущей работы лаборатории больницы имени С. П. Боткина.

В ы в о д ы

1. Из выделенных от больных в 1954/55 г. штаммов патогенного стафилококка 56% оказались устойчивыми к пенициллину, 14% — к стрептомицину, 11% — к альбомуцину, 10% — к левомицетину; один штамм оказался беницилиноустойчивым.

2. Пенициллиноустойчивость часто сочетается с устойчивостью штамма к другим антибиотикам; обратное соотношение встречается редко.

3. Метод индикаторных бумажных дисков дает хорошие практические результаты при определении чувствительности свежевыделенных от больного штаммов патогенных стафилококков.

МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ МИКРОБОВ К АНТИБИОТИКАМ

Н. С. Певзнер,

кандидат медицинских наук *Э. М. Михайлова*

Институт по изысканию новых антибиотиков АМН СССР

В настоящее время установлено значительное увеличение количества устойчивых форм микробов ко всем антибиотикам, применяемым в медицинской практике. В связи с этим рациональный выбор препаратов для лечения должен основываться в каждом отдельном случае на определении чувствительности возбудителя заболевания.

Наиболее простым и быстрым способом определения чувствительности микробов к антибиотикам является метод бумажных дисков, широко распространенный за рубежом. Сущность метода заключается в том, что на поверхности питательного агара, засеянного бактериями, раскладывают кружки фильтровальной бумаги, пропитанные растворами антибиотиков. Антибиотики быстро диффундируют из фильтровальной бумаги в агар и подавляют размножение чувствительных к ним бактерий.

Можно использовать как влажные, так и высушенные кружки фильтровальной бумаги. Большое преимущество этого метода заключается в том, что отпадает необходимость выделения чистых культур бактерий.

Для приготовления дисков нами использовалась хроматографическая бумага Ленинградского опытного завода имени Володарского. Листы (10×10 см) пропитывались раствором, содержащим 25 ед/мл пенициллина в фосфатном буфере М/15 (рН-6,98), или 100 γ/мл биомицина в цитратном буфере рН-3,1, или 1 мг/мл левомецетина в 96° этиловом спирте, или 4 мг/мл стрептомицина с активностью 600 ед/мл в М/15 фосфатном буфере рН-8,04, или 10 мг/мл альбомуцина в дистиллированной воде.

Влажные куски бумаги высушивались с помощью вентилятора и затем пробочным сверлом диаметром 0,8 см нарезались диски, которые хранились в эксикаторе.

На чашках вокруг дисков, пропитанных раствором одного из перечисленных выше антибиотиков, образуется зона подавления роста стандартного штамма стафилококка диаметром 20—25 мм.

Мы проверяли годность бумажных кружков через равные промежутки времени после их изготовления: пенициллин терял активность через 2—3 недели, биомидин, стрептомицин и левомидетин сохраняли активность более трех месяцев.

Для определения чувствительности микробов к антибиотикам рекомендуется использовать 2% мясо-пептонный агар (рН-7,3). Добавление 5—10% крови дает возможность культивировать самые разнообразные виды патогенных бактерий. Питательную среду разливают по 15—20 мл в чашки Петри. Испытуемый материал (гной, слизь, мокрота) наносят на поверхность среды тампоном или петлей и тщательно растирают стерильным шпателем. Затем на засеянные чашки прижимая их к дну раскладывают бумажные диски, слегка прижимая их к агару. На одной чашке можно определить чувствительность возбудителя заболевания к нескольким антибиотикам. С целью повышения чувствительности метода рекомендуется выдерживать готовые чашки (засеянные и с наложенными бумажными дисками, пропитанными антибиотиками) 2 часа в холодильнике при $+4^{\circ}$. Затем чашки ставят на 16—18 часов в термостат при 37° . Чувствительность возбудителя заболевания к данному антибиотику определяется в основном лишь в качественном отношении. Препарат можно считать неактивным, если в описанных условиях диаметр зоны подавления роста бактерий менее 10 мм.

Испытание метода бумажных дисков в лечебной практике проводилось в инфекционном отделении (зав. А. И. Доброхотова) Института педиатрии АМН СССР. Этим методом была определена чувствительность возбудителя заболевания к антибиотикам у 137 детей.

Материал для посевов брали у детей, страдающих дизентерией, скарлатиной, коклюшем, а также различными осложнениями, обычными при этих заболеваниях. Исследовались гной, мокрота, слизь из зева и носа при ушных заболеваниях, ангинах, ринитах, катаррах верхних дыхательных путей, пневмониях и т. д.

Примененная методика заключалась в следующем. Стерильным ватным тампоном брали гной из ушей и абсцессов или слизь из зева и носа. Посев производился непосредственно тампоном на чашку с 5% кровяным агаром. При пневмонии из сопраной стерильно мокроты выбирались гнойные комочки, которые затем растирались шпателем по поверхности питательной среды. При коклюшных пневмониях посевы производились на среде Борде-Жангу с 20% крови. Почти всегда на чашках удавалось получать обильный рост бактерий. Учет опытов произво-

дился через сутки, а при коклюшных пневмониях — через 2 суток. У большинства больных, находившихся под нашим наблюдением, отмечалось полное соответствие между чувствительностью возбудителя заболевания к антибиотику при испытании методом бумажных дисков и лечебным действием этого препарата.

Таким образом, метод бумажных дисков может оказать большую помощь лечащему врачу в правильном выборе антибиотика для лечения каждого отдельного больного.

К ВОПРОСУ О РАСПРЕДЕЛЕНИИ ПЕНИЦИЛЛИНА В ОРГАНИЗМЕ

Кандидат медицинских наук *А. А. Фром*

Центральный ордена Ленина институт гематологии и переливания крови

В хирургической клинике нашего института производится изучение эффективности внутриартериальных вливаний пенициллина с новокаином больным с гнойно-септическими заболеваниями конечностей. В ходе исследования были получены данные, указывающие на неравномерность распределения пенициллина в венозной крови больных, что зависит как от метода введения, так и от исходного состояния больного.

Из литературных источников известно, что депо пенициллина может быть создано наложением жгута на конечность при введении антибиотика в ткани дистальнее жгута (А. К. Силантьев), при введении в артерию конечности с последующим ее сдавлением (В. Н. Загачин, А. К. Азизян), введением в гнойную полость или в окружающие воспаленные ткани, в полости организма — грудную, брюшную, в полости суставов (Я. Н. Кац, Г. А. Джагинян и др.). Данные авторы изучали концентрацию пенициллина либо в венозной крови, либо в отделяемом ран и полостей и на основании этих косвенных данных делали выводы о содержании пенициллина в тканях. Ряд авторов (С. Д. Воробаев, Г. Е. Владимиров, С. Н. Сажина) изучали содержание пенициллина после его внутримышечного введения в больших дозах и пришли к выводу, что во внутренних органах пенициллина накапливается в большей концентрации и удерживается дольше, чем в крови.

Наши результаты, полученные при изучении распределения пенициллина в венозной крови больных, подтверждали данные других исследователей, однако не давали окончательного ответа на вопрос о значении метода введения и состояния организма для накопления пенициллина в тканях. Нами было предпринято изучение распределения пенициллина в мягких тканях симметричных участков конечностей кроликов при различных методах введения в норму и при наличии воспалительного очага.

В нашем распоряжении имелся пенициллин, в молекулу которого был введен атом радиоактивной серы (S^{35}), обладающий мягким β -излучением. Пенициллин растворялся в 0,5% растворе новокаина и вводился кроликам в количестве 4000 импульсов на 1 г веса животного, что составляет 1200—1300 ед пенициллина на 1 кг веса. Раствор пенициллина (5 мл) вводился внутримышечно (в мышцы плеча) 4 кроликам, внутривенно (в вену уха) — 4 кроликам, в бедренную артерию с наложением жгута, препятствующего венозному оттоку, — 4 кроликам и без наложения жгута — 4 кроликам. У другой группы кроликов вызывалось образование асептического абсцесса в мышцах правого бедра введением 0,5 мл скипидара. Через 3 дня после этого на них ставились те же опыты, что и на интактных животных. Через 45 минут и через 2 часа 30 минут из симметричных мест обоих бедер брались кусочки мышц, измельчались, взвешивались и заливались двойным количеством дистиллированной воды.

В опытах с наличием воспаления кусочки мышц брались из стенки абсцесса. После 2-часовой экстракции (при встряхивании через каждые 15 минут) пробирки с кашицей из мышц центрифугировались. Центрифугат в количестве 0,2 мл переносился в алюминиевые чашечки, и после высушивания на воздухе в течение суток торцовым счетчиком определялась активность излучения в импульсах. В целях контроля параллельно определялась концентрация пенициллина в экстракте методом Ермольевой и Ведыминой. Данные, полученные обоими методами, совпадали (учитывая ошибки измерения и меньшую чувствительность биологического метода по сравнению с радиологическим). Результаты исследования приведены в табл. 33 (цифры в импульсах излучения).

Если сравнивать концентрацию пенициллина в сыворотке крови, то большей зависимости от ее метода введения уловить не удастся (кровь во всех случаях бралась однотипно из ушной вены). Однако, когда мы сравниваем содержание пенициллина в тканях, отчетливо выступает зависимость распределения от метода введения.

У здорового животного абсолютный уровень концентрации пенициллина в тканях конечности при внутривенном введении очень низок и в обеих конечностях одинаков. При внутримышечном введении абсолютный уровень концентрации несколько выше, чем при внутривенном, пенициллин в обеих конечностях распределяется равномерно. При внутриаартериальном введении концентрация пенициллина в мышцах на стороне введения в 2—2½ раза больше, чем при внутримышечном введении. Наложение жгута, как видно, всегда увеличивает концентрацию пенициллина в соответствующей конечности и удлиняет время пребывания его в тканях. Концентрация пенициллина в тканях после внутриаартериального введения при наложении жгута

оказывается через $2\frac{1}{2}$ часа такой же, как через 45 минут после введения в вену.

При исследовании на здоровых животных видно, что только введенным пенициллина в артерию при наложении жгута, препятствующего венозному оттоку, удастся достичь в тканях конечности большей концентрации пенициллина, чем в венозной крови. Во всех остальных случаях концентрация пенициллина в крови превышает концентрацию его в тканях.

У животных с развившимся асептическим абсцессом мягких тканей бедра картина распределения пенициллина оказывается совершенно иной: нет равномерного распределения пенициллина при внутривенном и внутримышечном введении, пенициллин как бы адсорбируется воспаленными тканями. В тканях, окружающих абсцесс, пенициллин накапливается в концентрации, в 2 раза и больше превышающей ее на другой стороне независимо от метода введения.

При внутриартериальном методе концентрация пенициллина на стороне его введения еще больше увеличивается.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕРРАМИЦИНА В ОРГАНИЗМЕ БЕЛЫХ МЫШЕЙ

Кандидат медицинских наук *С. И. Свирская*

Государственный контрольный институт имени Л. А. Тарасевича

При изучении свойств антибиотических препаратов чрезвычайно важным является определение их концентрации в организме животного при разных способах введения, а также выяснение скорости и путей выделения препаратов из организма.

Нами изучался солянокислый тетраамицин отечественного производства с содержанием активного препарата 850 ед/мг. Опыты производились на белых мышах весом по 15—16 г. Водный раствор тетраамицина вводился *per os* в количестве 2550 ед и 8500 ед на мышь в объеме 0,5 мл. Через 1 час, 2, 4, 5 и 24 часа после введения тетраамицина исследовались пробы крови, желчи, мочи, а также содержимого желудка и кишечника. Каждая проба объединяла материал, взятый у 10 мышей, что давало возможность получить нужное количество испытуемого материала и уточнить получаемые результаты.

Под легким эфирным наркозом кровь бралась из подключичного сосудистого пучка у 10 мышей. Центрифугированием отделялась сыворотка, и в ней определялась концентрация тетраамицина. Препарат в моче и желчи определялся также при исследовании групповых проб.

Желудки помещались в ступку, содержащую мерное количество дистиллированной воды, мелко нарезались, растирались пестиком; жидкость, отфильтрованная через бумажный фильтр, исследовалась на содержание тетраамицина. Также обрабатывался кишечник (тонкий и толстый раздельно).

Для определения концентрации тетраамицина в жидкостях и органах мы пользовались методом диффузии в агар (тест-микроб L_2), методом флюоресценции (Е. Н. Дружинина) и методом последовательных разведений (тест-микроб-стафилококк 209).

Метод флюоресценции, удобный благодаря простоте выполнения и скорости получения результатов, применялся нами только как ориентировочный для определения концентрации тетра-

мицина в моче, в содержимом желудка и кишечника. Для определения концентраций тетраамицина в крови эта методика недостаточно чувствительна, а определение тетраамицина в желчи не может применяться, так как желчные пигменты проявляют способность флюоресцировать в ультрафиолетовом свете, чем маскируют присутствие тетраамицина.

Серийными разведениями мы определяли концентрации тетраамицина в крови дополнительно к определениям, проведенным методом диффузии в агар, и получили совпадающие результаты. Величины концентраций тетраамицина, определенные на 250 мышах, приводятся в табл. 34.

Таблица 34

Концентрация (в ед/мл) тетраамицина в жидкостях и органах после введения препарата per os

Введенная доза на мыш	2 550 ед					8500 ед
	Время после введения тетраамицина (в часах)					
	1	2	4	5	24	2
Сыворотка крови	4,7	3,6	3,25	2,9	0	5,5
Желчь	6,0	>20,0	30,0	40,0	0	92,0
Моча	>100,0	244,0	>300,0	>200,0	6,2	>800,0
Содержимое желудка	288,0	275,0	11,7—60,0	5,2—60,0	Следы	>1000,0
Содержимое тонкого кишечника	—	348,0	115,0	87,5	0	1133,0
Содержимое толстого кишечника	—	580,0	250,0	170,0	3,35	1260,0

Как видно из приведенных данных, тетраамицин при пероральном введении быстро всасывается в кровь и через 1—5 часов после введения обнаруживается в крови в концентрациях 4,7—2,9 ед/мл. Максимальное количество препарата в крови в данной постановке опыта наблюдается через 1 час после его введения. Концентрация тетраамицина в желчи через 1—5 часов после введения равняется 6—40 ед/мл. Количество тетраамицина в моче через те же сроки после введения превышает 100—200 ед/мл. Через 24 часа тетраамицин в крови и желчи не обнаруживается, в моче концентрация его понижается до 6,2 ед/мл. Большое количество препарата обнаруживается в кишечнике, главным образом в толстом его отделе (580—170 ед/мл через 2—5 часов). Через 24 часа количество тетраамицина в толстом кишечнике составляет 3,35 ед.

Для определения зависимости всасываемости тетраамицина из желудочно-кишечного тракта от применяемой дозы мы вводили препарат в повышенном количестве — до 8500 ед — и изучали распределение его в организме через 2 часа после введения. Мы наблюдали при этом некоторое увеличение concentra-

ции тетрациклина в крови — до 5,5 ед/мл — и выделение большого количества препарата с мочой, превосходившее 800 ед/мл; в тонком и толстом кишечнике обнаружено больше 1000 ед препарата. Полученные результаты совпадают с литературными данными (Херелл, Хенльман и др.).

Как видно из приведенного материала, тетрациклин при применении *per os* быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта в кровь, проникает в желчь и мочу и, в больших количествах попадая в кишечник, выделяется с калом.

В ы в о д ы

1. Тетрациклин при введении мышам *per os* всасывается в кровь, достигая максимальной концентрации через 1 час после однократного введения, и сохраняется в терапевтических концентрациях не менее 5 часов. Высокие концентрации препарата обнаруживаются в желчи и моче в течение 1—5 часов.

2. Значительная часть введенного *per os* тетрациклина выделяется толстым кишечником, о чем свидетельствуют обнаруженные в нем большие количества препарата.

К ВОПРОСУ О СВЯЗЫВАНИИ ПЕНИЦИЛЛИНА С ПРОТЕИНАМИ ПЛАЗМЫ

Кандидат медицинских наук *М. А. Брегер, И. Р. Балынь*

Институт фармакологии, экспериментальной химиотерапии
и химиопрофилактики АМН СССР

Вопрос о факторах, определяющих распределение антибактериальных веществ в организме, еще мало исследован.

Известно, что при любом методе введения антибиотиков необходимо, чтобы препараты после всасывания и циркуляции в крови имели бы возможность диффундировать в ткани, особенно в пораженные. В связи с этим мы считали целесообразным подробно исследовать те факторы, которые определяют ультрафильтрацию антибиотиков из плазмы через стенки капилляров.

Способность протеинов плазмы связывать различные лекарственные препараты известна давно. К их числу относятся различные противомаларийные и сульфаниламидные препараты, мышьяковистые соединения, сердечные гликозиды и некоторые антибиотики.

Через стенки капилляров в очень ограниченном количестве фильтруются только те протеиновые фракции крови, молекулы которых обладают наименьшими размерами. Сами же антибиотики отличаются между собой по коэффициенту диссоциации соединений, которые они образуют с протеинами плазмы. Грамицидин, пенициллин К и другие, связываясь с белками крови, образуют соединения с таким низким коэффициентом диссоциации, который практически необратим. Имеются другие антибиотики и химиотерапевтические вещества, которые, связываясь с белками крови, образуют комплексы с высоким коэффициентом диссоциации и практически не теряют своей активности в присутствии плазмы крови.

В этой работе мы приводим данные, полученные в опытах *in vitro* с калиевой солью кристаллического пенициллина (содержащего не менее 90% пенициллина G). Было установлено, что различные количества пенициллина после четырехчасовой инкубации при комнатной температуре в присутствии 20% сы-

воротки человеческой крови не изменяют своей первоначальной активности. Эти данные позволили нам предположить, что либо антибиотик совсем не связывается с белками сыворотки, либо эта связь настолько легко диссоциирует, что обычными методами определения концентрации антибиотиков нельзя определить количество связавшегося пенициллина.

Для разрешения наших предположений нам пришлось прибегнуть к методу равновесного диализа. В опытах *in vitro* были использованы коллоидные мембраны. Свободная часть пенициллина могла проникать через коллоидную мембрану в окружающий раствор, в то время как образовавшиеся при соединении пенициллина с белком более крупные молекулы оставались внутри мешочка. Все исследования проводились нами в присутствии 20% сыворотки человеческой крови, вносившейся внутрь коллоидных мешочков, куда также добавлялось определенное количество пенициллина. Одновременно в каждом опыте ставился контроль на проницаемость пенициллина через коллоидные мембраны в отсутствие сыворотки, после чего определялось количество пенициллина, осевшее на мембране. Нами было установлено, что диализ заканчивается в течение 5 часов, в связи с чем определение концентрации пенициллина в диализате проводилось через указанный промежуток времени. Опыты показали, что пенициллин связывается с белками сыворотки в среднем на 45,6%, причем с увеличением количества взятого антибиотика процент связывания с белками сыворотки крови практически не изменяется.

Для выяснения вопроса, с какой фракцией белка связывается антибиотик, мы провели опыты с γ -глобулином и альбумином сыворотки человеческой крови в отдельности также методом равновесного диализа. При применении γ -глобулина нам не удалось установить связывания его с белками крови. Данные, полученные при применении различных количеств пенициллина в присутствии альбумина, показали, что альбумин связывается пенициллином в таком же количестве, как и с сывороткой человеческой крови. Эти опыты позволяют нам считать, что связывание пенициллина с белками крови происходит за счет альбуминовой фракции. В среднем с 1 мг альбумина связывается 0,94 ед пенициллина.

Представляло также интерес выяснить коэффициент диссоциации образовавшегося комплекса пенициллина с белками сыворотки. Опыты показали, что образовавшийся комплекс (пенициллин + белок) легко диссоциирует. Из вышензложенного следует, что для определения свободного пенициллина, находящегося в присутствии белка сыворотки, следует пользоваться методом равновесного диализа. Определявшееся в начале наших исследований количество пенициллина не являлось только свободной частью, а было всем количеством внесенного пенициллина.

В тех случаях, когда коэффициент диссоциации низкий, белки плазмы связаны с частью препарата. Такая связанная часть хотя и не диффундирует, но уменьшает концентрацию антибиотика в тканевых жидкостях и степень антибактериальной активности его в крови. Она является своеобразной резервной фракцией, которая действует пролонгирующим образом. Следовательно, когда препараты образуют комплексы, которые в условиях определенной концентрации, достигнутой в крови, обеспечивают достаточную концентрацию свободной фракции, они будут оказывать эффективное антибактериальное действие. В этих случаях связывание препарата с белками крови можно рассматривать как положительный фактор. Если коэффициент диссоциации такой низкий, то даже при большой концентрации введенного препарата в крови нет свободной активной фракции и нельзя ожидать от такого препарата эффективного антибактериального действия.

ФИТОНЦИДЫ И МЕДИЦИНА

Проф. Б. П. Токин

Ленинградский университет имени А. А. Жданова

З. Ваксман пытался доказать, что продуцирование антибиотических веществ бактериями, актиномицетами и т. д. является чем-то случайным. Ныне мало кто из биологов и медиков сомневается в правильности давно высказанной нами теории о роли фитонцидов в природе как основного фактора естественного, пассивного иммунитета растений.

Теперь уже совершенно ясно, что продукция антибиотиков или фитонцидов свойственна абсолютно всем растениям. Вещества типа пенициллина — частный случай общего явления фитонцидов. Несмотря на это, некоторые исследователи ограничивают понятия «антибиотики» и «фитонциды» лишь продукцией антимикробных веществ бактериями и грибами.

То, что выработка антибиотиков низшими растениями играет роль в межвидовой борьбе микробов, это совершенно бесспорно и, в частности, убедительно продемонстрировано Н. А. Красильниковым, показавшим наличие «конкуренции» среди актиномицетов.

Я бы, однако, не считал убедительными его соображения о том, что продуцируемые актиномицетами антибиотики являются какими-то «особыми», специфическими веществами, играющими только иммунологическую роль. Скорее всего, так же как и фитонциды высших растений, антибиотики низших растений выполняют и другие функции в метаболизме. Вообще ни у многоклеточных, ни у одноклеточных организмов почти нет структур и функций, имеющих лишь одно единственное значение.

Лучшими лекарственными средствами являются не те, которые обладают антимикробными свойствами в опытах *in vitro*, — наиболее перспективны те антибиотические вещества, которые могут влиять на стимуляцию собственных защитных сил организма, на процессы воспаления, фагоцитоза, на антигенную реактивность, кроветворение, секрецию пищеварительных соков и т. д.

Первейшая задача медицины — стимулировать собственные иммунологические возможности организма, нормализовать состояние тех или иных тканей и органов. Поэтому кажутся парадоксальными известные факты большего антибиотического эффекта в организме от некоторых фитонцидов, дающих меньший эффект в опытах вне организма.

Проблема антибиотиков и фитонцидов является эколого-эволюционной проблемой. Продукция этих веществ бактериями, грибами, мхами, лишайниками, вообще всеми растениями, является фактором взаимоотношения микро- и макроорганизмов в биоценозах. Только приняв это положение, можно понять наблюдаемые за последние годы биологические явления, которые начали тревожить медицину: я имею в виду так называемое «побочное действие» антибиотических препаратов, вторичные инфекции при использовании антибиотиков. На это указывает в своих работах П. Н. Кашкин и др. В иностранной литературе все учащаются публикации такого же рода. Французы Песль и Лабегри в 1953 г. опубликовали работу «Микозы — болезни буфетного». Они утверждают, что учащаются случаи вторичной инфекции микроорганизмами, устойчивыми к действию антибиотиков. Авторы особенно подчеркивают увеличение числа ранее редко встречавшихся грибковых заболеваний и развитие их во время или непосредственно после интенсивного лечения антибиотиками. Речь идет о микозах, вызываемых *Candida albicans*, а также о монилиозах и аспергиллезах. Грибковые заболевания поражают пищеварительный тракт, дыхательные пути, кожные покровы. Имеют место септицемии, нередко оканчивающиеся летально, особенно у детей раннего возраста.

В нашем организме (в полости рта, кишечнике и т. д.) существует «равновесие» микрофлоры, обусловленное тем, что продуцируются фитонцидные, антибиотические начала. При введении антибиотика с ограниченным спектром антимикробного действия нарушается это «равновесие». Лечебное вмешательство способствует размножению форм, являющихся антагонистами микробов, которых угнетает данный антибиотик. Перед медициной встают все более сложные задачи, в частности, задачи поисков фитонцидов с разным спектром антибактериального и фунгицидного действия.

Одним из следствий массового введения миллионам людей антибиотиков является создание новых резистентных форм микробов. Мы являемся свидетелями гигантского эксперимента, сопровождающегося отбором микробов, наиболее резистентных к современным антибиотикам. Возникает вопрос, который не может разрешить только медицина: как искать новые фитонцидные препараты с желательным действием на организм? Особо важно выяснить, почему разные антибиотические препараты обладают различной степенью токсичности для нашего организма и организма млекопитающих. Это вопрос биологии,

и он может быть разрешен лишь с эколого-эволюционной позиции.

Необходимо, продолжая поиски антибиотиков из низших растений, усилить поиски фитонцидных препаратов из высших растений, особенно пищевых, древесных и травянистых. К этим растениям, летучими фракциями фитонцидов которых мы, кстати, дышим, находясь в лесах, на лугах, в садах, среди декоративных растений, наш организм прекрасно приспособлен.

Открытие фитонцидов высших растений и антибиотиков бактерий и низших грибов все более привлекает внимание работников самых различных областей. Фитонциды могут быть использованы в растениеводстве. Исследования И. Н. Голубинского, В. А. Соловьева, А. А. Часовенной (1954) показали, что растения могут на расстоянии летучими фитонцидами стимулировать или, наоборот, подавлять рост и развитие друг друга. Доказано, что летучие фитонциды одних растений тормозят, убивают или стимулируют прорастание пыльцы других растений. Фитонциды начали использовать для протравливания семян растений, для обеззараживания их от патогенных грибов и бактерий.

Большие задачи встали перед ботаниками в связи с доказанным фактом большой роли фитонцидов в иммунитете растений. Н. В. Новотельнов и И. Г. Ежов (1954) обнаружили, что ячменное зерно, набухая и прорастая во влажной почве, выделяет фитонцидные субстанции, обладающие энергичным антибактериальным действием. Удалось выяснить, что вещества с фитонцидными свойствами, выщелачивающиеся в процессе набухания зерна, относятся к флавоновым глюкозидам. Сделана попытка получения фитонцидных веществ в чистом виде. Выделенная фракция флавоновых глюкозидов дает резкий антибиотический эффект в отношении ряда бактерий. Эти наблюдения имеют большое значение для ботаники, но, мне кажется, подобные факты должны интересовать и медицину.

Все более пытаются использовать фитонциды в пищевой промышленности (А. И. Рогачева и др.). Фитонциды внедряются, в частности, при производстве овощных консервов. Удается улучшать качество консервов и одновременно удешевлять производство, так как, благодаря фитонцидам, можно освободиться от некоторых этапов температурной стерилизации.

Фитонциды начали интересовать ветеринаров. В последнее время с успехом разрабатывают средства борьбы с мускардиной тутового шелкопряда, бактериальным опустошительным заболеванием пчелы — европейским гнильцом — и другими болезнями полезных нам животных.

Известно теперь, что у разных растений фитонциды представляют комплексы различных соединений. Фитонцидными свойствами обладают балзамы, смолы, вещества хиноидного строения, дубильные вещества, соединения с лактонным коль-

цом, глюкозиды, антоцианы и другие соединения. Получены интересные фитонцидные препараты из так называемых дубильных растений (А. Ф. Гаммерман, Л. В. Селенина, Л. Я. Тихонова, Н. Б. Плахова), в частности, из кровохлебки лекарственной, из лапчатки и других растений. Л. В. Селенина показала, что антибактериальная активность так называемых дубильных растений зависит не только от количественного, но также и от качественного состава полифенольно-дубильного комплекса. Особенный интерес препараты этого типа представляют в связи с их выраженным действием на дизентерийную палочку. Было бы ошибкой, однако, думать, что фитонцидная активность этой группы растений зависит только от наличия дубильных веществ: так, листья дуба на расстоянии убивают дизентерийную палочку, что никак не может быть объяснено действием дубильных веществ.

В нашей лаборатории В. Я. Родина вместе с микробиологами изучила более 170 видов эвкалиптов. Один из препаратов эвкалипта оказался очень эффективным в гнойной хирургии, в частности, при лечении панарициев (С. Я. Хлапонина). Этот препарат, вероятно, проникает в эпителиальные и соединительные ткани. Есть основания думать, что он усиливает фагоцитоз, помогает регенерации, действует противовоспалительно. В очень короткий срок воздействия препарат лизирует туберкулезную палочку.

В. П. Короткова провела длительные и тщательные исследования влияния фитонцидов на экспериментальную гриппозную инфекцию (вирус типа А, А₁ и В) куриных эмбрионов и мыши. Фитонциды вводились в определенных дозах в аллантоисную полость 10-дневных развивающихся эмбрионов до и после введения в ту же полость различных доз вируса. Получены четко выраженные положительныe результаты с фитонцидными препаратами из почек тополя, антоновских яблок и особенно из листьев эвкалипта.

Возможности получения противовирусных фитонцидных препаратов вполне доказаны. В. Г. Ушаков, А. Г. Филатова и Б. П. Токин убедились, что фитонциды чеснока действуют на *virus fixe*. В зарубежной литературе также появились обнадеживающие сообщения по этому вопросу.

Н. В. Новотельнов, изучая процесс пектолиза растительных тканей, богатых витамином С, сделал ряд очень важных заключений. Он доказал наличие бактерицидных и фунгицидных свойств у плодов шиповника. Автор впервые установил фитонцидные свойства продуктов ферментативного распада флавоновых глюкозидов и разработал метод выделения их в кристаллическом виде. Полученный им в кристаллическом виде фитонцид не является сильным бактерицидным и фунгицидным веществом, если же его сочетать с аскорбиновой кислотой (не обладающей бактерицидными свойствами), происходит резкое

усиление фитонцидных свойств и образование летучих фракций фитонцидов. Этот феномен заслуживает большого внимания. Он, кстати сказать, помогает понять биохимический механизм образования фитонцидов при ранении некоторых растений и позволяет удовлетворительно объяснить обнаруженный физиологами растений факт так называемого раневого биосинтеза аскорбиновой кислоты. При ранении, например, лука происходит усиленное образование аскорбиновой кислоты (данные С. Д. Львова и др.).

Открываются большие возможности использования летучих фитонцидов в целях гигиены, курортологии, озеленения городов, дезинфекции помещений, стены и воздух которых загрязнены патогенной микрофлорой.

Продуцирование летучих фитонцидов свойственно очень многим, далеко не только эфиромасличным растениям. В 1949 г. болгарские ученые Марков и Богданов доказали, что и низшие растения, а именно плесневые грибы, своими летучими фитонцидами на расстоянии убивают бактерий. Е. В. Новиков (Саратов) доказал возможность использования летучих фитонцидов при лечении дизентерии. В. И. Емельянова (Ленинград) обнаружила большой терапевтический эффект при интратрахеальном введении нативного сока чеснока (разведенного физиологическим раствором) больным хроническими неспецифическими гнойными воспалениями легких. Интерес медицины к летучим фитонцидам, несомненно, усилится в ближайшее время и благодаря тому, что летучие фракции фитонцидов продуцируются не только ранеными растениями, причем, надо думать, в больших количествах в условиях природы (в лесах разного типа и т. д.). А. В. Коваленок, Б. П. Токиным, Т. Д. Янович доказано, что микрофлора воздуха в условиях разных лесов различна и что одним из многочисленных природных факторов «регулировки» состава микрофлоры воздуха являются и фитонциды.

М. А. Комарова (1954) попыталась использовать летучие фитонциды при санации воздуха помещений детских яслей. Внешение в помещение недавно сорванных ветвей пихты или багульника приводит к уменьшению количества микробов, обуславливает гибель патогенных форм (золотистый стафилококк, коклюшная палочка и др.).

А. М. Думова (1954) помещала в закрытые сосуды емкостью в 144 л растения *Pelargonium roseum*, *Pelargonium zonale*, *Chrysanthemum indicum*, *Lolium perenne*. При пребывании каждого из названных растений в таких условиях в течение 24 часов отмечалось уменьшение содержания микроорганизмов в воздухе сосуда. В. Я. Родина (1954, 1955) доказала, что контакт бактериальных клеток золотистого стафилококка с неповрежденными листьями некоторых эвкалиптов приводит уже через четыре часа к гибели микробов. П. И. Брыщев убедился в продуцировании летучих фитонцидов многими древесными

породами. В условиях природы в большом масштабе происходит ранение растений, обусловленное, казалось бы, незначительными факторами: деятельностью ветра, дождя, насекомых, птиц и т. д. При ранении же продукция летучих фитонцидов повышается. В лаборатории С. И. Винокурова доказано, однако, что и незначительные, едва уловимые концентрации летучих фитонцидов сосны влияют на ряд физиолого-химических свойств периферических нервов.

Для успешного использования эволюционно выработавшихся иммунологических свойств растений необходимы, конечно, не кустарные работы, а планомерные исследования в хорошо оборудованных лабораториях. Надо поставить разработку проблемы фитонцидов столь же основательно, серьезно, как и получение антибиотических препаратов из бактерий и грибов.

Тысячи ученых во всех странах мира за годы исследований во многих учреждениях сумели дать человечеству лишь несколько антибиотических препаратов. И все же это крупный вклад в науку. Будем оптимистически смотреть на будущее: в борьбе с рядом инфекционных заболеваний человека (бактериальных, грибковых и вирусных) нам, несомненно, помогут высшие растения и их фитонциды. Но для этого необходима настойчивая работа биологов и медиков, преодоление кустарщины, создание специальных, хорошо оборудованных лабораторий.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ АНТИБИОТИКОВ

Кандидат биологических наук *Е. Н. Лазарева*,
Л. Л. Аверьянова, *Р. С. Глаговская*, *А. М. Рыкалева*

Всесоюзный научно-исследовательский институт антибиотиков
Министерства здравоохранения СССР

Успех применения антибиотиков в значительной степени зависит от качества и ассортимента лекарственных форм, в виде которых они выпускаются. Мы считали своей основной задачей изыскать такие лекарственные формы, которые позволили бы расширить область применения антибиотика и уменьшить недостатки, присущие препаратам.

Наиболее существенным представлялось получение таких лекарственных форм пенициллина, которые позволили бы продлить действие его в организме при внутримышечном введении и расширить область применения антибиотика per os. Интересно было получить такую лекарственную форму стрептомицина, которая расширяла бы способы борьбы с устойчивыми к этому антибиотику формами туберкулезной палочки и повышала бы всасываемость препарата в желудочно-кишечном тракте. Остро стоял вопрос о получении лекарственных форм биомицина и тетрациклина, снижающих их токсичность при приеме внутрь и расширяющих возможность использования других методов введения.

Для разрешения поставленных задач мы подбирали специальные наполнители, позволяющие уменьшить отрицательные свойства антибиотика, а также получали новые соли антибиотиков, обладающие новыми физико-химическими, а следовательно, и фармакологическими свойствами.

Для предварительного отбора рациональных лекарственных форм использовался метод определения пенициллина в крови и органах животных, позволяющий наметить пути дальнейшего изучения свойств данного нового соединения и установить его перспективность для клинического изучения. Наиболее перспективные лекарственные формы подвергались затем детальному фармакологическому изучению в лаборатории фармакологии ВНИИА (М. А. Петрова, И. А. Сторожев, Р. А. Вейс, С. И. Эй-

дельштейн), сопровождавшемуся патогистологическими исследованиями (А. П. Авцын, Е. К. Березина). Окончательным критерием правильности данных эксперимента являлись клинические испытания.

Изыскивая новые лекарственные формы пенициллина длительного действия и для приема внутрь, мы получили ряд органических солей этого антибиотика. Были получены трудно растворимые в воде соли пенициллина с новокаином, хинином, цинхоином, эметином, бензидином, экмолином и N, N'-дибензилэтилендиамином (бициллин), которые при внутримышечном введении собакам в дозах 5000 ед/кг веса животного оказывали длительное действие. Соли пенициллина с диэтиламином, циклогексиламином, эфедрином и гистидином по своей растворимости в воде приближались к натриевой и калиевой солям пенициллина. При внутримышечном введении собакам 5000 ед/кг (аналогично натриевой и калиевой солям пенициллина) обеспечивался высокий уровень антибиотика в крови через час после введения и очень быстро выведение из кровяного русла. Из всех сопоставленных при внутримышечном введении солей пенициллина практический интерес могут представить соли пенициллина с экмолином и соль пенициллина с N, N'-дибензилэтилендиамином.

Наибольшее содержание антибиотика в крови достигается при введении экмолиновой соли пенициллина. Более высокий уровень поддерживается в течение 24 часов с момента введения препарата — дольше, чем при новокаиновой соли пенициллина.

Наименьший уровень пенициллина в крови достигается при внутримышечном введении соли пенициллина с N, N'-дибензилэтилендиамином (бициллин). Максимальная концентрация пенициллина в крови через час примерно в 15 раз ниже, чем при введении экмолиновой соли, и примерно в 30 раз ниже, чем максимальный уровень натриевой соли. Однако по длительности действия в организме бициллин не имеет себе равных, ибо при введении в дозе 5000 ед/кг пенициллин обнаруживался в крови собак в концентрации 0,06—0,12 ед/мл на 6-й день после введения. Увеличение вводимой дозы бициллина незначительно повышает уровень пенициллина в крови, но резко увеличивает длительность действия его в организме. Так, в опытах на собаках нами было показано, что при введении препарата из расчета 2500 ед/кг пенициллин обнаруживается в крови 48 часов с момента введения (0,24—0,06 ед/мл), при увеличении дозы до 5000 ед/кг — 6 дней (0,24—0,12 ед/мл), а при введении 20 000 ед/кг — 10 дней с момента введения (0,96—0,12 ед/мл).

В лаборатории фармакологии ВНИИА было показано, что при внутривенном или внутримышечном введении морским свинкам эти соли в дозе 50 000 ед предохраняют животных от летальной дозы гистамина и могут быть использованы в качестве антигистаминного препарата.

При введении $per\ os$ собакам всех полученных нами солей пенициллина не было отмечено зависимости между уровнем антибиотика в крови и длительностью его действия от растворимости данной соли в воде. Так, наиболее высокий уровень пенициллина в крови и наиболее длительное его действие было отмечено при введении гистидиновой соли пенициллина, очень

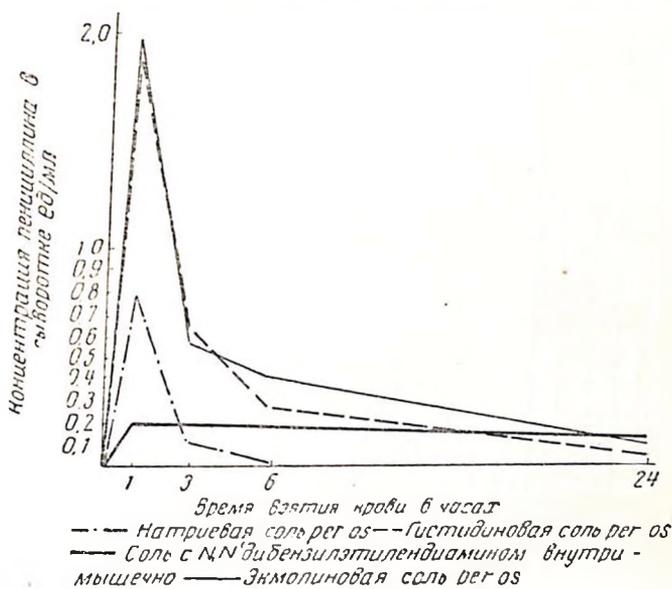


Рис. 50. Уровень пенициллина в крови собак при введении различных препаратов (15000 ед/кг).

хорошо растворимой в воде, и при введении плохо растворимой в воде соли пенициллина с экмолином.

Как видно из рис. 50 и 51, при введении солей пенициллина с гистидином и экмолином уровень антибиотиков в крови животных в 2 раза выше, чем при введении натриевой или новокаиновой солей. Пенициллин поддерживался на более высоком уровне через 3 и 6 часов после введения, а через 24 часа обнаруживался в крови в концентрации 0,06—0,12 ед/мл только при введении экмолиновой и гистидиновой солей антибиотика. При введении $per\ os$ бициллина оказался на последнем месте из всех изученных солей как с точки зрения уровня пенициллина в крови, так и с точки зрения длительности действия в организме.

Проведенные исследования позволяют нам рекомендовать для клинического изучения бициллин, экмолиновую и гистидиновую соли пенициллина. Бициллин может оказаться весьма полезным препаратом для применения в профилактических целях. Низкое содержание антибиотика в крови и антигистаминовые свойства препарата делают его ценным с точки зрения возможности снижения аллергических реакций, иногда наблюдаемых

при введении пенициллина. Несомненный интерес представляет также изучение бициллина с точки зрения возможности лечения ревматизма, о чем имеются указания в иностранной печати.

Внедрение в медицинскую практику бициллина не снимает необходимости детального изучения новой соли пенициллина с экмолином. При внутримышечном введении этой соли наблю-

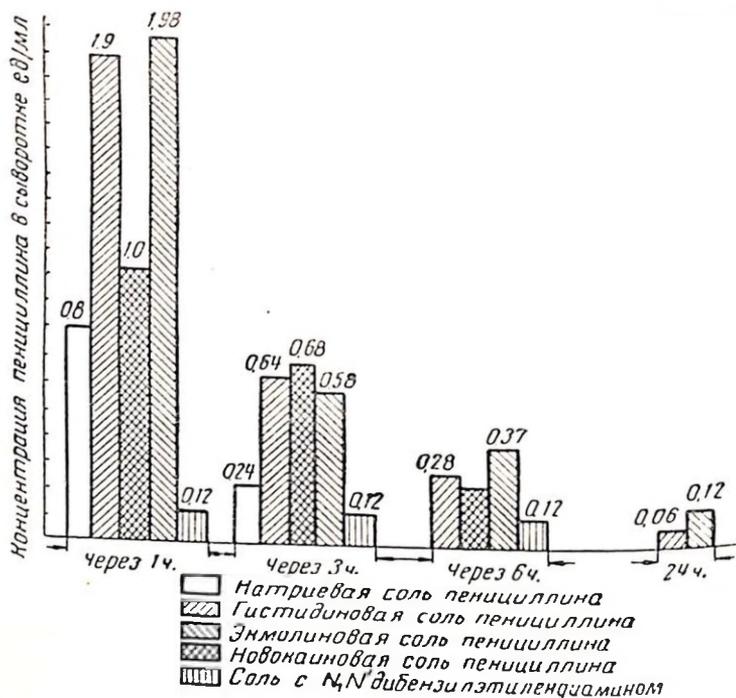


Рис. 51. Уровень пенициллина в крови собак при пероральном введении различных препаратов (10 000 ед/кг).

дается наиболее высокий уровень пенициллина в крови и органах в течение 24 часов, что имеет несомненное значение в широкой терапевтической практике. Особенно большой интерес представляет изучение в клинике терапевтической эффективности новых гистидиновой и экмолиновой солей пенициллина, так как их применение может расширить область использования наиболее удобного метода введения лекарственного вещества — приема внутрь.

Для воздействия на устойчивую форму туберкулезной палочки нами было получено новое химическое соединение стрептомицина — соль стрептомицина с парааминосалициловой кислотой (ПАСК). Метод получения этого соединения (паскат стрептомицина) отработан на образцах товарного стрептомицина выпуска 1952—1953 гг. Было показано в опытах *in vitro* (Б. В. Равич, М. А. Петрова), что паскат стрептомицина в кон-

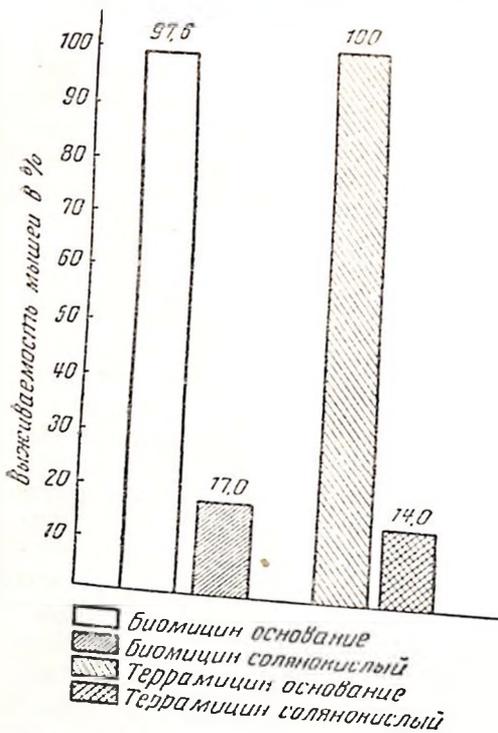
центрации 2000 ед/мл полностью задерживает рост туберкулезной культуры, выделенной у больного менингитом и хорошо растущей в присутствии 50 000 ед/мл сульфата стрептомицина. Паскат обладает более высокими фармакологическими показателями, чем исходный сульфат стрептомицина, и значительно лучше всасывается из желудочно-кишечного тракта при введении *per os*.

При введении собакам *per os* сульфата и паската стрептомицина в дозах 13 000 ед/кг антибиотик был обнаружен в крови одной из 10 собак, получивших сульфат, через 30 минут после введения и не был обнаружен у всех 10 собак через 3, 6, 8 и 12 часов. При введении паската стрептомицина антибиотик обнаруживался в крови от 1,4 до 5,6 ед/мл через 30 минут у 7 из 14 собак, через 1 час — у 11 собак, через 3—4 часа — у 9 собак. Антибиотик был обнаружен в крови 4 из 5 собак через 8 и 12 часов. Проведенные исследования позволяют предположить целесообразность изучения этой соли стрептомицина в клинике в целях борьбы с устойчивыми формами туберкулеза, а также для усиления действия стрептомицина при введении внутрь.

Биомицин и тетрацилин при приеме внутрь вызывают побочные реакции, выражающиеся в нарушении деятельности желудочно-кишечного тракта, а также реакции типа аллергических. Эти антибиотики были получены в ВНИИА в виде кристаллических солянокислых солей, обеспечивающих при растворении в воде рН водных растворов около 3. Предполагая, что расстройство деятельности желудочно-кишечного тракта может быть вызвано раздражающим действием кислых солей антибиотиков, мы попытались подобрать специальные наполнители, которые позволили бы устранить эти явления. Из обследованных нами многих наполнителей мы остановились на дифосфате кальция и экмолине, которые в экспериментах на животных наиболее эффективны в отношении снижения токсичности солянокислых солей антибиотиков. В клинике было показано, что добавление дифосфата кальция или экмолина позволяет значительно снизить число побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта и предотвратить наиболее тяжелое последствие — неукротимую рвоту. Заключение клиник и наши экспериментальные данные позволили Ученому совету Министерства здравоохранения СССР разрешить выпуск биомицина в виде таблеток с экмолином и дифосфатом кальция.

В дальнейшем мы получили биомицин и тетрацилин в виде свободного основания активностью 930—1000 ед/мг. Тетрацилин и биомицин в виде свободного основания значительно хуже растворимы в воде (около 500 ед/мл) и их водные растворы имеют значительно менее кислую реакцию (рН 6—6,4). Несмотря на это, в опытах на собаках не было обнаружено заметного различия в уровне антибиотика в крови при введении его *per os* в виде солянокислых солей и основания. Эти наблюдения

нашли подтверждение также в опытах на мышах, зараженных дизентерийной культурой типа Зонне (Л. К. Валединая), где минимальная лечебная доза антибиотиков в виде свободного основания не была ниже минимальной лечебной дозы



солянокислых солей антибиотиков. В острых опытах на мышах показано, что при введении солянокислых солей антибиотиков в минимально смертельной дозе выживало 17—14% мышей, в то время как при введении той же дозы свободного основания выживало 97,6—100% мышей (рис. 52).

Меньшая токсичность основания тетрацицина была показана также в лаборатории фармакологии ВНИИА в опытах на кроликах, собаках и кошках. Антибиотики в виде свободных оснований оказывают более слабое раздражающее действие на перистальтику кишечника собак и кроликов и вызывают рвоту у меньшего числа кошек, чем солянокислая соль антибиотика.

Рис. 52. Выживаемость мышей при введении тетрацицина и биомицина в виде солянокислых солей и свободного основания.

Не исключена возможность, что основания тетрацицина и биомицина в виде порошка или микстуры или в смеси с некоторыми наполнителями окажутся лучшими лекарственными формами. Фармакологический комитет Ученого совета Министерства здравоохранения СССР разрешил сравнительное изучение этих препаратов в клинике.

Однако получение антибиотиков в виде солянокислых солей и свободного основания не дает возможности применять их внутривенно, что бывает крайне необходимо, когда состояние больного исключает возможность приема лекарства внутрь.

По данным иностранной печати, внутривенно рекомендуется вводить растворы ауреомицина, имеющие рН 7,9. Для достижения такого значения рН и увеличения растворимости антибиотика нам представлялось наиболее удобным получение его в

виде натриевой соли. Методы получения натриевой соли биомицина и описание ее физико-химических свойств отсутствуют в печати, однако принципиальная возможность ее получения вытекает из амфотерного характера этого вещества. В 1953 г. нами была получена мононатриевая соль биомицина, представляющая собой соединение, в котором водород гидроксильной группы замещен на ион натрия. Соль активна в пределах 900—950 ед/мг при теоретической активности 954 ед/мг. Растворимость соли в воде при 20° — около 60 000 ед/мл, что более чем в 4 раза выше растворимости солянокислой соли антибиотика; рН водного раствора 8—8,4 (10 000 ед/мл). Соль мало токсична для животных. Максимально переносимая доза для мышей при внутривенном введении — 2000—2750 ед на мышь.

Гипотензивный эффект, равный эффекту от введения 0,1 г/кг основания гистамина, наблюдается при введении соли в дозах 6000—10 000 ед на 1 кг веса животного. Соль не пирогенна и не оказывает действия на кровь кроликов при введении из расчета 8000 ед/кг в течение 8—12 дней (М. А. Петрова, Л. К. Валединая, Р. А. Вейс).

При внутривенном введении натриевой соли биомицина наблюдается значительно более высокий уровень антибиотика в крови и органах животных.

Изучение натриевой соли биомицина в опытах на животных позволяет рекомендовать ее в качестве лекарственной формы биомицина для внутривенного введения в тех случаях, когда невозможно введение антибиотика *per os* или состояние больного диктует необходимость быстро создать высокий уровень антибиотика в крови и тканях. Лекарственная форма разрешена для клинических испытаний.

С целью расширения возможности борьбы с реакциями типа аллергических нами была сделана первая попытка получения лекарственной формы биомицина, обладающей противогистаминным действием, — соединение биомицина с N, N'-дибензилэтилендиамином. Данные элементарного анализа этого нового химического соединения свидетельствуют о том, что оно состоит из одной молекулы дибензилэтилендиамина и двух молекул биомицина. Растворимость его в воде при 20° — около 4000 ед/мл, рН водных растворов 7,6—7,8. При внутривенном или подкожном введении морским свинкам соль предохраняет животных от летальной дозы гистидина, т. е. действует аналогично бициллину.

В ы в о д ы

1. В результате получения и сравнительного изучения некоторых органических и неорганических солей антибиотиков, антибиотиков в виде солей и свободных оснований предложен ряд

лекарственных форм, представляющих несомненный интерес для клиники.

2. Проведенные исследования позволяют в настоящее время рекомендовать для клинического изучения, кроме рекомендованных ранее, три новые соли пенициллина: соль пенициллина с N, N'-добензилэтилендиамином, экмолином и гистидином, соль стрептомицина с парааминосалициловой кислотой, основания биомицина и тетраамицина в виде таблеток и суспензии для приема внутрь, натриевую соль биомицина для внутривенного введения.

ПРИМЕНЕНИЕ
АНТИБИОТИКОВ
В КЛИНИКЕ

*

АНТИБИОТИКИ В КЛИНИКЕ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Действительный член АМН СССР проф. *Г. П. Руднев*

Центральный институт усовершенствования врачей

Широкое применение антибиотиков в практике лечения инфекционных больных выдвигает ряд очень актуальных задач по разработке наиболее рациональных методов терапии. Для успешного их решения необходимы верное понимание самой сущности инфекционного процесса и правильная характеристика каждого больного в динамике. Это обязательно нужно сопоставить с рабочим потенциалом лечебного действия применяемого антибиотика в общем плане комплексной терапии.

Значительные успехи наших теоретиков расширили возможности инфекционистов в области испытания лечебного эффекта ряда новых препаратов. С каждым годом антибиотики все шире внедряются в клиническую практику не только в крупных центрах, но и на периферии. Однако спрос на эти лекарства еще резко превышает масштабы их производства. Существует настоятельная необходимость в дальнейшем расширении производства, в первую очередь тех антибиотиков, которые уже получили солидную апробацию в ряде клиник и больниц. К этим препаратам, помимо пенициллина в его основных вариантах, следует отнести также биомицин и его сочетания с эрмолином. Необходим левомицетин, который получил хорошие отзывы ведущих клиник и больниц при лечении ряда инфекций. Этот антибиотик еще, к сожалению, выпускается в крайне малых количествах. Разумеется, необходимо развернуть самые энергичные поиски новых антибиотиков, а также улучшать уже освоенные. Выпускаемые серии препаратов одного названия не всегда аналогичны не только по своей эффективности, но и по вызываемым ими побочным проявлениям.

Побочные явления лекарственного происхождения довольно полно изучены и должны верно учитываться врачами всех специальностей; в дифференциально-диагностическом отношении надо уметь отличать их от симптомов, характерных для той или иной болезни. В клинике приходится часто наблюдать сыпь или лейкопении, которые необходимо дифференцировать от сход-

ных признаков определенных нозологических форм. Важно учесть и явления тошноты, рвоты, стоматита, ангины и т. д. Иногда побочные явления столь резко и ярко выражены, что их приходится расценивать как показатель плохой переносимости данным больным того или иного антибиотика. В таких случаях следует заменить препарат другим, лучше переносимым. С этой же целью клиницисты снижают дозы антибиотиков, делают при лечении некоторых инфекций перерывы в приемах лекарств. Прерывистое, циклически курсовое лечение является одним из важнейших принципов рационального применения антибиотиков в клинике. Оно создает возможность как бы передышки для организма больного, устраняет опасность развития и нарастания побочных явлений либо заметно снижает их. Спустя 4—6 дней можно возобновить прием антибиотика либо его можно заменить сходным по ожидаемому действию препаратом.

Клиницистам хорошо известно, что расчет на эффективность так называемых «ударных» доз, которые назначались в начале лечения, не оправдался. От применения ударных доз ныне повсеместно отказались, так как они не обеспечивали купирующего эффекта и часто несли угрозу побочных явлений. Не оправдались и прежние надежды на так называемый стерилизующий эффект, в основе которого лежали представления о бактерицидном действии препаратов. Это действие *in vitro*, как показали работы З. В. Ермольевой, В. Л. Троицкого, Х. Х. Плanelьеса, не вызывает сомнений. Но в условиях организма животного, а тем более человека так называемого стерилизующего эффекта нет. Большинство наших инфекционистов ныне считает, что такого эффекта и не может быть, исходя из анализа жизнедеятельности организма и его взаимосвязи с внешней средой. Даже при назначении самых мощных антибиотиков решающее значение для исхода любого инфекционного страдания всегда имеет макроорганизм. Разумеется, это ни в какой степени не снижает лечебного значения тех антибиотиков, которые при определенных инфекциях дают столь ясный эффект, что считаются даже почти специфическими средствами. Я имею в виду эффективность пенициллина при некоторых пневмониях, стрептомицина — при туляремии, биомицина — при бруцеллезе, левомицетина — при дизентерии, брюшном тифе и т. д. Диапазон эффективности различных антибиотиков далеко не одинаков, и клиницист должен хорошо знать это для рационального назначения тех или иных препаратов как в отдельности, так и в их сочетаниях. Изучение антибиотиков все чаще привлекает внимание отечественных специалистов (труды Е. М. Тареева, И. А. Кассирского, А. Ф. Билибина, А. И. Доброхотовой, И. Л. Богданова и др.).

Работы кафедры инфекционных болезней ЦИУ в отделениях Московской больницы имени Боткина также подчеркивают

важность этих изысканий, выдвигая задачу последовательно-планового лечения. Несколько лет назад наши инфекционисты убедились в том, что пенициллин является ценным эффективным терапевтическим средством при самых различных заболеваниях. Сюда относятся работы наших сотрудников Э. А. Гальперина (осложнения при скарлатине), А. И. Колобковой (сибирская язва, некоторые виды сепсиса), П. Е. Розенфельда (цереброспинальный менингит), С. Л. Спивак (столбняк) и т. д.

Из этого краткого и далеко не полного перечня ясно, какое разнообразное применение может иметь пенициллин в клинике инфекционных болезней. А этот перечень можно было бы расширить как за счет некоторых инфекций, например, возвратного спирохетоза (Э. А. Гальперин), так и за счет лечения ряда осложнений, иногда присоединяющихся к тяжелому брюшному тифу. При этом заболевании пенициллин не эффективен, однако он явно необходим при сопутствующих пневмониях, рожистом воспалении и пр. В то же время вызывает тревогу появление пенициллиноустойчивых форм и штаммов микроорганизмов.

Указанные важные принципиальные положения справедливы и для всех других антибиотиков. За последние годы мы имели возможность систематически изучать в инфекционных отделениях больницы имени Боткина применение стрептомицина, синтомицина, левомицетина и биомицина.

Работы наших сотрудников А. С. Богдановой, А. И. Хачава, Т. И. Соловцовой показывают целесообразность и эффективность применения синтомицина и левомицетина при брюшном тифе. Для снижения побочных явлений, по предложению Х. Х. Плanelьеса, мы систематически применяем димедрол как антигистаминовый препарат. Такое сочетание назначения ныне можно считать обоснованным и рациональным. По наблюдениям А. С. Богдановой и Т. И. Соловцовой, биомицин оказался недостаточно эффективным при брюшном тифе. Но у больных бруцеллезом при сравнении его с синтомицином и левомицетином именно биомицин вместе с экмолином может быть поставлен на одно из первых мест (М. М. Михайлова, Ш. Х. Ходжаев и др.).

Антибиотики особенно широко изучались нами при лечении дизентерии. А. И. Колобкова провела систематические многолетние наблюдения. Именно для этой категории больных были разработаны принципы циклически-курсового лечения антибиотиками: первый этап — купирование острых клинических явлений, или так называемого приступа, второй этап — профилактика ближайших рецидивов и третий этап — профилактика отдаленных рецидивов дизентерии. Такое плановое последовательное лечение легло в основу специальной инструкции Министерства здравоохранения СССР. Ряд клиницистов (Б. Я. Падалка, А. Ф. Билибин, И. Л. Богданов, А. И. Доброхотова и др.) независимо от нас получили аналогичные данные.

Курсовое лечение больных дизентерией резко снижает частоту и интенсивность неблагоприятных побочных явлений.

Нельзя забывать о влиянии антибиотиков и на иммуногенез. Очевидна целесообразность сочетания терапии антибиотиками с вакциной одновременно или в последовательном плане (об этом впервые говорил на одной из конференций Х. Х. Пландельес). Дифференцированная оценка таких антибиотиков, как синтомицин, биомицин и левомицетин (по материалам А. И. Колбковой), нас не вполне удовлетворяет, что выдвигает задачу изыскания новых препаратов. Наблюдая вместе с М. М. Михайловой лечебное применение антибиотиков у больных бруцеллезом (И. Г. Ивановский, М. Е. Адамова и др.), мы показали его рациональность, особенно в сочетании с вакцинотерапией и другими методами.

Поскольку в арсенале лекарств современной клиники инфекционных болезней антибиотики занимают одно из главных мест, требуется дальнейшее расширение выпуска лечебных препаратов с одновременным улучшением их качества. Необходимо развернуть поиски эффективных антибиотиков для лечения ряда важных инфекций (кори, гриппа, болезни Боткина). Учитывая, что лечение антибиотиками нередко сопровождается побочными явлениями, надо серьезно улучшить качество лечебных препаратов и освободить их, по возможности, от токсического действия вредных ингредиентов, которые вызывают у больных побочные, иногда очень тяжелые, страдания. Необходима дальнейшая углубленная работа по улучшению стабильности антибиотиков в различных условиях внешней среды (холод, жара, влажность и т. п.), а также удлинение сроков их лечебной годности.

В клинике следует усилить работу по дальнейшему усовершенствованию прерывистых циклически-курсовых методов лечения антибиотиками, а также разработать наиболее рациональные сочетания препаратов и последовательность их назначения, разработать методы введения (инъекции, *reg os*, вливания, вдывания и т. п.). Необходимо изучать значение антибиотиков для профилактики осложнений, для борьбы с последствиями, носительством, а также — в сочетании с вакцинотерапией — для улучшения и повышения иммуногенеза.

Накопленный клиницистами материал подчеркивает определенную лечебную эффективность антибиотиков и обосновывает принцип их дифференцированного назначения при различных инфекционных заболеваниях. Об этом необходимо знать практическому врачу.

Возможность возникновения побочных явлений требует верного учета индивидуальной переносимости препарата, что особенно важно в клинике инфекционных болезней. Антибиотики значительно изменили клиническое течение ряда важных инфекций, и это необходимо полностью учитывать.

ПРОБЛЕМЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ

Член-корреспондент АМН СССР проф. *Х. Х. Планельес*

Институт эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалея
АМН СССР

Еще в первое время применения сульфамидов, в 1941 г., известный английский исследователь Уитби в книге Роллестона и Монкриеффа «О главнейших вопросах современной химиотерапии» привел следующее высказывание одного американского клинициста: «Я считаю, что нужно всем больным с самого момента их приема в клинику прописывать сульфамиды, а если в течение трех дней выздоровление не наступило, то тогда нужно проводить тщательное клиническое исследование больного».

В дальнейшем, при внедрении в клинику инфекционных заболеваний все новых и новых эффективных химиотерапевтических препаратов, особенно антибиотиков с широким спектром действия, у многих врачей создалось подобное же представление. Они считают, что без предварительного точного клинического диагноза и установления характера этиологического агента заболевания, при всяком лихорадочном состоянии можно сразу же прописать больному какой-либо антибиотик в зависимости от вкуса врача или возможностей данной клиники. Теперь, когда количество имеющихся в распоряжении врачей препаратов значительно увеличилось, они нередко просто переходят от одного антибиотика к другому. Огромные успехи в методах диагностики инфекционных болезней иногда игнорируются, и все надежды при лечении возлагаются на случайную чувствительность неустановленного возбудителя инфекции к применяемому препарату. Такой «терапевтический» подход опирается главным образом на неправильное представление о безвредности подобного лечения и рассчитан на то, чтобы упростить уход за больными.

В действительности же практическое применение химиотерапевтических веществ ставит перед исследователями и клиницистами новые задачи, новые проблемы. Эти препараты могут быть полезными только в случае чувствительности к ним этио-

логического агента, и в то же время их применение создаст новые осложнения, побочные реакции различного рода, требующие особенного внимания и своевременного предупреждения и лечения. Речь здесь идет не о прямых токсических действиях антибиотиков или других химиотерапевтических веществ. При предварительном отборе новых препаратов и разработке методов и доз лечения особое внимание уделяется устранению этих прямых побочных явлений, зависящих от их фармакологических (токсических) свойств. Интересующие нас побочные действия антибиотиков являются по существу неотделимым следствием их антибактериальных качеств, т. е. тех самых свойств, благодаря которым они находят применение в клинике. Таким образом, даже при применении самого идеального препарата, не оказывающего никакого токсического действия на здоровый организм, в условиях клиники инфекционных болезней или при экспериментальной химиотерапии можно, я сказал бы — нужно, ожидать определенных косвенных явлений отрицательного характера. По мере бурного расширения применения антибиотиков возможность создания условий для возникновения таких косвенных побочных явлений сильно возрастает. Их последствия могут стать тяжелее, если отрицательные стороны антибиотикотерапии останутся вне поля зрения врачей.

При систематическом изучении наблюдающиеся косвенные явления можно разделить на несколько групп (табл. 35).

Таблица 35

Побочные явления при химиотерапии бактериальных инфекций

- А. Прямые - токсические.
Б. Косвенные:

Причина

- | | |
|---|--|
| <p>1. Затяжные, скрытые, рецидивирующие формы заболеваний</p> <p>2. Реакция типа Яриш-Герксгеймера</p> <p>3. Аллергические явления</p> <p>4. Возникновение резистентных к данному препарату форм заболеваний</p> <p>5. Суперинфекция микробами, приобретающими устойчивость или не чувствительными к препарату (в том числе мопилазы)</p> | <p>Неравномерное распределение активных веществ в макроорганизме; нарушение соотношений между макро- и микроорганизмом</p> <p>Чрезмерное освобождение бактериальных токсинов</p> <p>Изменение реактивности организма к данному препарату</p> <p>Изменение чувствительности микроорганизмов к данному препарату</p> <p>Селективное изменение биологических условий в слизистых оболочках организма для их нормальных обитателей; биотропическое действие антибиотиков</p> |
|---|--|

При неравномерном распределении активных веществ в организме больного активная концентрация препарата не всегда

и не повсюду бывает достаточной. Всем хорошо известно, что, в зависимости от определенных свойств молекулы препарата, последний может циркулировать почти исключительно в крови или более или менее хорошо диффундировать в нормальные и патологически измененные ткани, а также в спинномозговую жидкость. Особое значение подобным свойствам следует придавать в настоящее время, когда мы находимся перед стремлением укрупнить размеры молекул уже известных антибиотиков, например, пенициллина (бициллины), чтобы достигнуть более замедленного его выделения из организма. Необходимо при этом учитывать, что одновременно с уменьшением способности препаратов фильтроваться через эпителий почек уменьшается и их способность диффундировать из кровяного русла в тканевые жидкости. Такие вещества могут очень хорошо служить для терапии заболеваний, при которых (некоторые паразитарные болезни) возбудители исключительно или преимущественно находятся в кровяном русле. Поэтому и новые антибиотики с укрупненной молекулой могут оказывать очень благоприятное действие при лечении различных форм эндокардитов и флебитов и могут быть использованы для предупреждения последствий диссеминации возбудителей инфекции, например, стрептококков после операции в миндалинах, но могут оказаться мало эффективными для лечения других инфекций, так как слабо диффундируют в тканевые очаги.

Особым свойством, общим для всех известных нам антибиотиков, является их плохая способность диффундировать в лимфатические узлы организма, установленная нами и нашими сотрудниками много лет назад. Прямое последствие этого явления можно оценить лишь при его сочетании с таким побочным косвенным явлением, как подавление развития этиологического агента антибиотиком, ограничивающее развитие антигена; тем самым сокращается в количественном отношении и действие антигенного раздражения, необходимого для нормального течения иммунологических реакций. Такое последствие применения антибиотиков при лечении бактериальных инфекций, доказанное нами и нашими сотрудниками, теперь широко подтверждено советскими и зарубежными авторами и не только при бактериальных инфекциях, но и при некоторых риккетсиозах.

При сопоставлении обоих описанных явлений — малой проницаемости антибиотиков в определенные пораженные и мало снабженные кровью ткани, с одной стороны, и подавления развития иммунологических реакций, с другой, — легко понять нередко наблюдаемую при химиотерапии бактериальных инфекций тенденцию к увеличению количества рецидивов и затяжных форм заболеваний. Совершенно понятно, что химиотерапевтическим вмешательством мы нарушаем те соотношения, которые в процессе эволюции определили характер и течение инфекционного процесса, и создаем новые соотношения с определен-

ными внутренними противоречиями. Мы подавляем развитие и жизнеспособность возбудителей инфекции, что желательно для улучшения клинического течения инфекции, и в то же время подавляем степень иммунологических раздражений, от которых зависит окончательное, особенно бактериологическое, выздоровление больных. С целью компенсации этого отрицательного явления и рекомендуют одновременно применять антибиотики и вакцины. Такая комбинированная иммуно-химиотерапия существенно отличается от других мероприятий, направленных на улучшение состояния больных или на усиление лечебного эффекта применяемых препаратов. Мы не считаем необходимым более подробно останавливаться на этом вопросе, тем более что как из исследований советских авторов, особенно В. Л. Троицкого и сотрудников, так и из работ зарубежных авторов (Щецарини, Дайкос и Вайнштейн, Фругони и др.) хорошо известно значение этих фактов.

Однако необходимо учитывать, что отдельные антибиотики могут оказывать прямое токсическое действие на макрофагальную и лимфоидную системы, подавляя их способность фиксировать и использовать антигены в процессе выработки антител. Это установлено нами (Х. Х. Плanelьес и Н. В. Чумаченко) применительно к влиянию стрептомицина и пенициллина на течение вакцинации убитыми бактериями, а также Е. И. Кайтмазовой и В. С. Уралевой, изучавшими влияние биомицина на течение экспериментального бруцеллеза. Это обстоятельство не только не лишает нас основания применять метод комбинированной химиотерапии, но, наоборот, заставляет по мере возможности увеличивать дозу антигена и продолжать его введение после прекращения лечения антибиотиками, чтобы поддерживать развитие иммунологических реакций организма.

Гораздо меньше внимания уделено в нашей литературе последствиям, которые могут возникнуть в связи с применением больших, так называемых «ударных», доз в начале лечения определенных инфекций и вызванным им чрезмерным освобождением бактериальных токсинов, — мы имеем здесь в виду реакции типа Яриш-Хершгеймера, которые давно уже наблюдались при химиотерапии сифилиса. Побочные реакции этого типа были отмечены у 35—60% больных сифилисом, леченных пенициллином. Эти реакции при сифилисе обычно не очень серьезны, их хорошо предупреждает и подавляет кортизон.

Большое значение подобные реакции могут иметь и при обычных бактериальных инфекциях. Они проявляются либо в виде обострения типичных для данной инфекции поражений, либо в виде новых явлений, нередко принимающих характер папулезных высыпаний, названных пенициллидами. Пенициллиды часто ошибочно рассматривают как аллергическое явление, а отсутствие их при повторном введении препарата также ошибочно трактуют как следствие десенсибилизации. Такие реак-

ции не имеют ничего общего с аллергическими явлениями. Они возникают чаще всего при первичном введении препарата, особенно при применении больших доз бактерицидно действующих препаратов у больных с тяжелыми формами инфекций, и зависят от внезапного освобождения больших количеств эндотоксинов при лизисе огромной массы бактерий. Само собой разумеется, что последующие введения препарата не вызывают уже явлений такого рода. По мнению Мюллера и Фогта, нередко наблюдаемые при антибиотикотерапии резкие повышения температуры имеют такой же механизм развития. Иногда отмечаются тяжелые обострения клинической картины у больных брюшным тифом, леченных хлоромидетином. Молларэ связывает отдельные случаи смерти с этой реакцией. Во избежание таких реакций рекомендуется лечение тяжело больных начинать с маленьких доз и постепенно их увеличивать, подобно тому, как это делается при лечении сифилиса мышьяковыми препаратами.

Более известными являются аллергические реакции, вызываемые повторными применениями антибиотиков. Чаще всего они обнаруживаются в виде крапивницы с зудом и сыпью, но могут также принимать общий характер и в определенных условиях вызывать самые тяжелые формы анафилактического шока. В этих случаях резкое увеличение количества эозинофилов крови (до 10% и более) ориентирует врача в характере сыпи или других реакций этого типа и указывает на необходимость немедленного прекращения лечения подобным препаратом. При тяжелых формах реакции, естественно, рекомендуется применение антигистаминных средств и органических препаратов кальция.

При разборе следующей группы побочных косвенных явлений мы не будем останавливаться на уже хорошо известных фактах приобретения возбудителями инфекций устойчивости к данному препарату, что определенно ограничивает его эффективность. От этого явления мы еще долго будем страдать, если врачи не пойдут по пути одновременного применения по меньшей мере двух активных препаратов различных групп, как это давно делает большинство фтизиатров. Другая сторона этого очень важного вопроса — значение приобретения устойчивости не возбудителем данной инфекции, а другими микроорганизмами, патогенными или факультативно патогенными, сапрофитирующими в организме больного независимо от основного заболевания, подвергающегося лечению антибиотиками.

Все чаще и чаще наблюдаются серьезные осложнения, вызванные устойчивыми штаммами золотистого стафилококка, которые достигают уже примерно такого же распространения, как чувствительные штаммы до применения пенициллина. Устойчивые микроорганизмы встречаются и развиваются главным образом в тех случаях, когда часто и в большом количестве

употребляются антибиотики. Повидимому, клинки и их обслуживающий персонал (врачи и сестры) являются главными хранителями устойчивых форм бактерий. Этим можно объяснить тот бесспорный факт, что у больных в стационарах чаще встречаются высокоустойчивые формы бактерий, чем у лечащихся амбулаторно или у «здоровых» носителей. Есть определенные виды бактерий (бруцеллы и особенно стафилококки), патогенность которых, повидимому, повышается одновременно с приобретением устойчивости; они могут представлять серьезную угрозу для больных.

Совершенно новое явление стали отмечать при применении антибиотиков широкого спектра действия — в начале стрептомицина и левомицетина, а позднее ауреомицина (биомитина) — для лечения не только кишечных заболеваний, но и других общих инфекций. По мере распространения этих антибиотиков все чаще и чаще наблюдаются остаточные расстройства кишечника, принимающие нередко форму так называемого «холероподобного синдрома» с обильными поносами и нейротоксическими явлениями. Эти явления, естественно, не поддаются влиянию применяемого препарата, а, наоборот, могут еще обостряться, если лечение продолжается.

Штаммам стафилококков, обычным обитателям наших слизистых оболочек, приобретающим устойчивость к антибиотикам, надо уделять особое внимание, тем более что они выделяют часто сильнодействующие энтеротоксины, которые могут вызывать смертельные вазомоторные коллапсы, описанные в литературе. Указанные две формы осложнений — холероподобные и гипертоксические — требуют новых методов лечения антибиотиками или химиотерапевтическими препаратами, способными подавлять жизнеспособность этих новых форм возбудителей, возникающих в ответ на лечение антибиотиками. В «соревновании» между естественной способностью микробных существ адаптироваться к неблагоприятным условиям внешней среды и способностью ученых создавать новые более эффективные препараты следует ожидать бесспорной победы творческих сил науки. С этой точки зрения следует оценить не только те очень заманчивые препараты широкого спектра действия, к которым бактерии так легко адаптируются, а также и другие, скромные препараты более ограниченного диапазона, но действующие наверняка, когда этого требуют особые условия данного клинического случая. Как часто мы пренебрегаем новыми штаммами — продуцентами антибиотиков — только потому, что они действуют лишь на грамположительные бактерии! А между тем препараты, действие которых не распространяется на другие бактерии, сапрофитирующие в организме, могут играть большую роль в терапии болезней, вызванных устойчивыми микроорганизмами при суперинфекциях, возникающих как следствие антибиотикотерапии.

Есть, однако, еще и другие формы косвенных побочных явлений подобного же характера, наблюдаемые в течение терапии. Они вызываются микроорганизмами, обычно не игравшими особой роли в патологии человека до применения антибиотиков. Речь идет о суперинфекциях, возникающих в результате нарушения нормальных биоэкологических условий, существующих в слизистых оболочках животных и человека. Здесь обитают различные микроорганизмы, сапрофитирующие или симбиотизирующие с макроорганизмом, не оказывая в обычных условиях неблагоприятных воздействий. Как известно, среди этих микроорганизмов имеются и чувствительные к антибиотикам, особенно кишечная палочка, лактобациллы и другие. Но имеются также другие — мало или совершенно не чувствительные к обычным препаратам: синегнойная палочка, протей и различные дрожжи. При изучении распределения и всасывания антибиотиков в кишечном тракте К. А. Ахундова отметила уже несколько лет назад случаи генерализованной инфекции и смерти здоровых животных, получавших различные препараты.

При более подробном изучении этого явления нам удалось установить, что генерализованная инфекция, от которой погибали животные, вызывается теми самыми микроорганизмами, которые стали преобладающими в содержимом кишечника при действии антибиотиков. У этих животных почти вся или вся чувствительная к данному препарату флора кишечника исчезала, а между тем количество живых микробных тел в содержимом кишечника существенно не изменилось. Разница была лишь в том, что при исчезновении чувствительных к антибиотикам бактерий их место как бы занимали другие, нечувствительные микробы. Последние стали одновременно приобретать более агрессивные свойства. Тогда для нас стало ясно, что наблюдаемое нарушение соотношения между различными видами микроорганизмов в кишечнике меняет биоэкологическое равновесие, и некоторые виды бактерий приобретают возможность беспрепятственно расти. В то время мы называли это явление «биотическим расторможением», подразумевая, что в нормальных условиях между различными видами существует определенное взаимное торможение, которое исчезает при подавлении роста части этих видов антибиотиками. Как известно, в настоящее время подобный механизм принимается большинством авторов для объяснения суперинфекции, наблюдаемой при антибиотикотерапии и вызванной синегнойной палочкой и протеем, а также аскомицетами типа эндомицес, особенно *Candida albicans*.

Давно считают, что на слизистых оболочках рта и желудочно-кишечного тракта эти грибы продуктами своего обмена подавляют рост бактерий, особенно определенных видов. Значительно меньше известно, в какой мере эти бактерии подавляют или ограничивают рост якобы сапрофитирующих аскомицетов.

Только теперь установлено, что при антибиотикотерапии эти давно известные возбудители молочницы детей могут бурно развиваться у различных больных и в определенных условиях вызывать серьезные осложнения. Однако надо иметь в виду, что здесь мы можем встречаться с явлениями двойного рода. С одной стороны, правильно считать, что глубокое нарушение равновесия между различными представителями микрофлоры кишечника может вызвать эти суперинфекции независимо от применяемого препарата. Но, с другой стороны, нужно знать, что отдельные антибиотики, особенно ауреомицин (биомицин) обладают биотропностью, т. е. способны стимулировать развитие и размножение этих дрожжей на слизистых оболочках рта и кишечного тракта.

Неправильно утверждать, что подавление чувствительной к антибиотикам части флоры кишечника и наблюдаемое в связи с этим якобы уменьшение синтеза витаминов группы В должно быть главной из причин, способствующих развитию монилиазов у леченных больных. Во-первых, добавление витаминов в пищу не только не подавляет развития этих аскомицетов, но, наоборот, способствует ему, а во-вторых, как при даче ауреомицина (биомицина), так и пенициллина (Гриммер) наблюдается развитие суперинфекций даже в очагах, далеких от кишечника, где никакой конкуренции с бактериями, синтезирующими или не синтезирующими витамины, быть не может (Зелигман).

Значение рассмотренных возможных косвенных побочных явлений тем более велико, что в связи с применением ауреомицина можно встретить микотические осложнения не только во рту и в кишечнике, но и в генитальном аппарате и в легких. Создается впечатление, что под действием антибиотиков эти грибы перешли из своего обычного состояния сапрофитов в сравнительно вирулентную форму без снижения защитных сил организма. Терапия этих осложнений не представляет серьезных затруднений: необходимо немедленно прекратить лечение данным антибиотиком, назначить препараты иода пер ос или внутривенно в виде 0,5% раствора иодистого натрия или препараты группы ароматических диамидинов. Такое лечение позволяет часто, хотя и не всегда, легко и быстро ликвидировать положение, кажущееся угрожающим. К сожалению, у нас мало внимания уделяют изготовлению фунгицидных препаратов, таких, как, например, актидион или кандицидин, которые легко можно получить из культур определенных штаммов *Streptomyces griseus*. Подобные препараты могут оказать большую помощь медицине и промышленности.

Огромные перспективы открывает перед нами использование новых препаратов, препятствующих развитию патогенных микроорганизмов, подавляющих их жизнеспособность и ограничивающих образование ими токсинов. Однако применение таких препаратов не может не сопровождаться внутренними

противоречиями, свойственными всем природным явлениям. Нарушение условий, созданных в течение эволюции в таком микрокосмосе, какой представляет собой большой организм со всеми его взаимообусловленностями и взаимозависимостями, не может не вызывать явлений, отрицательных с точки зрения лечебных целей. Но они не должны ни в коем случае рассматриваться как какое-либо препятствие для использования этих средств в химиотерапии, тем более что их можно предупредить или лечить. Если мы сумеем своевременно и правильно ориентировать наших врачей в возможности возникновения таких явлений, их значении, механизме и способе предупреждения, они уже не будут опасными. Но нельзя отрицать или игнорировать тот факт, что в результате систематического применения антибиотиков изменяются известные нам классические формы бактериальных инфекций. Таким образом, создается по существу новая патология инфекционных заболеваний, леченных антибиотиками, с особыми формами течения, патоморфологическими и патофизиологическими изменениями, с особыми видами осложнений и даже с особой эпидемиологией. Отсюда и возникает потребность в новой, особой, терапии.

Давно известно, что рациональное применение лекарственных средств возможно только в том случае, если врачи умеют хорошо использовать их положительные качества и избегать побочных действий различного характера. Не слепое, схематическое применение антибиотиков, а знание их фармакологических и химиотерапевтических качеств даст возможность как можно лучше использовать огромные перспективы, которые открыла для медицины эта, еще очень молодая область терапии. Если посмотреть на огромные успехи в деле лечения бактериальных инфекций антибиотиками и вспомнить, что история развития этой области медицины насчитывает не более пятнадцати лет, можно предвидеть, какие задачи удастся решать в самом ближайшем будущем. Но для этого необходимо применить все достижения науки для разработки новых проблем и решения новых задач, направленных к освобождению человечества от всех устранимых заболеваний.

МАТЕРИАЛЫ К АНАЛИЗУ НЕУДАЧ АНТИБИОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Проф. *П. Н. Кашкин*,
кандидат биологических наук *А. М. Безбородов*,
кандидат биологических наук *Н. П. Елинов*, *К. П. Кашкин*,
Ф. Г. Марченкова, кандидат биологических наук *В. А. Цыганов*,
В. П. Ямицков

Ленинградский химико-фармацевтический институт

Среди неудач и осложнений нерационального лечебного применения ряда антибиотических препаратов давно известны: 1) нейротоксические заболевания, параличи, конвульсии, потеря слуха и т. п.; 2) случаи коллапса, связанные с массовым лизисом поврежденных антибиотиками патогенных микроорганизмов; 3) расстройства кроветворения, агранулоцитоз, эозинофилия, лейкопения, апластическая анемия, а также очаговые кровоизлияния во внутренних органах; 4) вредное действие на сердечную мышцу; 5) аллергические формы болезни, связанные с прямым сенсибилизирующим действием антибиотиков при повторном введении их и с косвенным влиянием на сенсибилизированный грибковыми заболеваниями организм больного; 6) ряд других симптомов местного и общего характера, неблагоприятно отражающихся на течении болезни. С нерациональной антибиотической терапией связаны явления дисбактериоза — повреждения нормальной микрофлоры кожи и слизистых человека. С изменением видового состава микрофлоры кишечника связывают активирование гнилостных и условно патогенных микроорганизмов, поступление в кровь ядовитых продуктов их жизнедеятельности и последующее развитие интоксикационных и септических процессов.

Нами приведены пока еще немногочисленные наблюдения над сдвигами микрофлоры кишечника и изменением чувствительности главных представителей ее к антибиотикам в процессе длительного их применения. У ряда больных отмечалось исчезновение кишечной палочки в посевах, обилие протей, фекального щелочеобразователя и других гнилостных микробов. Закономерность явлений дисбактериоза и зависимость его от

природы антибиотиков, значение режима терапии и иммунологические сдвиги у больных являются предметом исследований сотрудников нашей лаборатории К. М. Златина и М. М. Солодовой. С широким применением антибиотических препаратов связывают более частые рецидивы тифозно-паратифозных заболеваний и повторные случаи скарлатины у лиц, с успехом леченных ранее антибиотиками. Последние объясняют недостаточной напряженностью специфического иммунитета, связанной с относительно коротким и явно недостаточным антигенным раздражением организма за счет отмирающих в очагах поражения под влиянием антибиотической терапии возбудителей.

К неудачам антибиотической терапии относят все те осложнения, которые связаны с повышением устойчивости микробов к данному антибиотику в организме больного, с появлением высокорезистентных и даже зависимых микроорганизмов, совсем не поддающихся воздействию родственных по природе антибиотических препаратов. Резистентные микроорганизмы, возникающие под воздействием антибиотиков, описаны при самых разнообразных заболеваниях. Роль их в неудачах антибиотической терапии теперь не вызывает сомнений. Частота обнаружения резистентных микроорганизмов увеличивается соответственно длительности применения антибиотиков. Это отмечено рядом авторов в отношении пенициллина и стрептомицина, ауреомицина и хлорамфеникола, намечается уже и в отношении тетрациклина. По мере распространения лечения синтомицином и стрептомицином все чаще встречаются резистентные к этим препаратам дизентерийные палочки (А. Л. Либов и др.).

Повышение резистентности микробов к антибиотикам в процессе лечения — это одно из проявлений их изменчивости. Установлено, что повышение резистентности к воздействию антибиотиков свойственно как патогенным, так и условно патогенным микроорганизмам. Наиболее быстро она развивается у микробов, чувствительных к стрептомицину. Резистентность микробов к пенициллину нарастает значительно медленнее, чем к другим антибиотикам. Среднее место, ближе к пенициллину, занимают показатели резистентности микробов к синтомицину и левомицетину.

Коэффициенты резистентности микробов, адаптированных к антибиотикам, широко варьируют в зависимости от химической природы соответствующего антибиотика, от длительности пассажных воздействий, состава среды и индивидуальных особенностей микроба. Резистентные микробы существенно отличаются от исходных по культуральным и биохимическим признакам, по жизнеспособности и антигенности.

Общие черты изменений культуральных и микроскопических признаков патогенных и условно патогенных микроорганизмов представлены в табл. 36.

Адаптация микроорганизмов к антибиотикам

Микроб и количество адаптированных штаммов	Необычные признаки		Стойкость (в пересчетах)
	микроскопические	культуральные	
Золотистый стафилококк Адаптированные: к пенициллину — 19 „ стрептомицину — 2 „ биомицину — 1	Коккобактерии; микроформы; капсульные и грамотрицательные	Слизистые, бесспигментные, карликовые и негемолизирующие	4—14
Гемолитический стрептококк Адаптированные: к пенициллину — 4 „ стрептомицину — 2 „ биомицину — 1	Капсульные; грамотрицательные; удлиненные; диплококки	Слизистые, двухзонные исчерченные; негемолизирующие; зеленоватые	4—14
Менингококк Адаптированные: к пенициллину — 4 „ стрептомицину — 2	Тетракокки; грозди; цепочки; грамположительные	Крупные двухзонные; мелкие куполообразные, исчерченные	2—14
Гонококк Адаптированные: к пенициллину — 6 „ стрептомицину — 4	Цепочки; коккобактерии; грамположительные; капсульные	Крупные трехзонные; куполообразные; слизистые; плоские, радиально исчерченные; мелкие, точечные	6—20
Туберкулезная микобактерия Адаптированные: к стрептомицину — 5 „ аспергину — 1	Кислотоподатливые нити, палочки и зерна	Гладкие влажные; бугристые	6—14
Кишечная палочка Адаптированные: к стрептомицину — 2 „ синтомицину — 2 „ левомицетину — 2	Нити; зернистые длинные палочки; коккобактерии	Куполообразные сальные; двухзонные исчерченные; желтые блестящие; плоские роящиеся	5—14
Моргановская палочка Адаптированные: к стрептомицину — 2 „ синтомицину — 2 „ левомицетину — 2	Коккобактерии; мелкие зерна; биполярно окрашенные короткие палочки	Куполообразные сальные; плоские, исчерченные ползучие, широкие, карликовые, сухие	4—14

Микроб и количество адаптированных штаммов	Необычные признаки		Стойкость (в пересчетах)
	микроскопические	культуральные	
Фекальный щелочесоразователь Адаптированные: к стрептомицину—2 к синтомицину —2 к левомецитину —2 к биомицину —1	Длинные нити; спирали, гигантские формы; коккобактерии	Валообразные; сухие шероховатые, ползучие роящиеся; желтые гладкие	7—20

Нетрудно видеть широкий диапазон изменений микроскопических признаков изучаемых микробов, их тинкториальных свойств, строения и окраски колоний, существенно важных для определения указанных микробов. Морфологические и культуральные особенности изучаемых микробов связаны с изменением интенсивности процесса размножения. На первых этапах адаптации микробов к антибиотикам размножение их довольно сильно подавляется, в дальнейших пассажах и особенно на высоте адаптации это выражено слабее.

Общими чертами изменений биохимической активности адаптированных к антибиотикам микроорганизмов является ослабление и полная утеря карболитической активности к ряду углеводов, разложение которых с образованием кислоты и газа было характерно для исходных, не адаптированных, культур. И здесь изменения биохимической активности микробов связаны с природой антибиотика, длительностью адаптации, глубиной повреждения обмена веществ и, конечно, с индивидуальными особенностями микроба. У резистентных к стрептомицину и биомицину микробов отмечались более глубокие и стойкие изменения биохимических свойств, чем у микробов резистентных к левомецитину, пенициллину и отчасти синтомицину. Наиболее разнообразные по проявлениям и стойкости изменения карболитической активности выявлены у кишечной палочки и стафилококков, отчасти у моргановской палочки и фекального щелочеобразователя. Под воздействием антибиотиков получены необычные желтые варианты кишечной и моргановской палочки и фекального щелочеобразователя, обладающие не свойственным исходным культурам каротиноидом.

Известное разнообразие отмечено нами в усвоении адаптированными микробами различных аминокислот, причем, наряду с потерей способности усваивать ту или иную кислоту, у многих штаммов обнаруживалась способность использовать аминокислоты, не усваиваемые исходными, контрольными, культурами.

Исследованные в этом направлении 16 адаптированных к антибиотикам штаммов условно патогенных микробов приобрели, например, способность усваивать гликокол, лейцин, лизин, иногда аланин. Только у устойчивых к стрептомицину штаммов фекального щелочеобразователя возникало свойство развиваться на средах, содержащих глютаминовую кислоту. Резистентные к левометицину и синтомицину, а также исходные штаммы подобным качеством не обладали.

Что касается устойчивости адаптированных культур к воздействию физико-химических факторов, то у большинства вариантов отмечено ослабление устойчивости к прогреванию, к воздействию минеральных и органических кислот, спиртов и антисептических препаратов. Наряду со специфической резистентностью к адаптационному фактору, у некоторых культур, чаще условно патогенных микроорганизмов, наблюдается групповая резистентность, наиболее ярко выраженная к родственным по химической природе антибиотическим препаратам. Так, например, среди адаптированных к синтомицину или стрептомицину вариантов условно патогенных микроорганизмов имела место групповая резистентность к ряду антибиотических препаратов, как близких, так и далеких по своей химической природе от того антибиотика, под воздействием которого они были получены. Не закономерно, но все же у части адаптированных к синтомицину штаммов кишечной палочки отмечено повышение неспецифической резистентности, в частности, устойчивости к ряду химических антисептиков; у желтых вариантов условно патогенных микробов это было выражено ярче.

Существенные изменения выявлены и в антигенности адаптированных к антибиотикам вариантов. Закономерным для большинства адаптируемых культур было ослабление агглютинабельности в сыворотках против исходного штамма, появление групповой агглютинации, не свойственной исходной культуре, и полная потеря способности агглютинироваться специфической сывороткой. К тому же и иммунные сыворотки, полученные против адаптированных вариантов, не отличались высокой специфичностью к собственному штамму, равно как и исходным штаммом они давали неяркие, а иногда и совсем отрицательные реакции.

Потеря патогенности была характерной чертой почти всех высокорезистентных к антибиотикам микроорганизмов; исключение составляли некоторые штаммы туберкулезных микобактерий. Наряду с этим, наблюдалась более яркая фагоцитируемость резистентных культур лейкоцитами кролика в присутствии как иммунной, так и неиммунной сыворотки.

Наряду с высокорезистентными вариантами, в десятки тысяч раз повысившими свою устойчивость сравнительно с исходной культурой, мы наблюдали близкие к зависимым штаммы.

пышно растущие на средах, «насыщенных» соответствующим антибиотиком. В качестве примера можно указать туберкулезную микобактерию, погибавшую до экспериментальной адаптации под воздействием 0,1 ед стрептомицина. В результате двухлетнего пассирования на средах со стрептомицином она пышно развивалась на средах, содержащих 5% стрептомицина, без резких изменений культуральных свойств и при небольшом ослаблении патогенности.

Нами проведено сравнение особенностей экспериментально полученных в лаборатории и выделенных от больных устойчивых к антибиотикам микроорганизмов. В опыты вошли 18 штаммов резистентных микробов от больных, неудачно леченных антибиотиками: гонококков — 5 штаммов (4 устойчивых к пенициллину и один — к стрептомицину), золотистых стафилококков — 3 штамма (2 штамма устойчивых к пенициллину и один — к стрептомицину), гемолитических стрептококков — 2 штамма (оба устойчивые к пенициллину), туберкулезных микобактерий — 2 штамма (оба резистентные к стрептомицину), кишечной палочки — 5 штаммов (3 устойчивых к стрептомицину и 2 — к синтомицину) и один штамм моргановской палочки, устойчивый к стрептомицину. В результате этих исследований установлено почти полное тождество изменений культуральных и морфолого-биологических особенностей, а также патогенности и антигенности у выявленных микроорганизмов и экспериментальных вариантов. Правда, штаммы от больных обладали менее выраженной резистентностью и меньшим диапазоном изменений.

Сопоставляя результаты адаптивной изменчивости условно патогенных и патогенных микроорганизмов, мы пришли к заключению, что оптимальными условиями повышения резистентности являются: малые дозы, длительное воздействие, постепенное увеличение концентрации антибиотического препарата с длительными перерывами. То же можно сказать и об ударных воздействиях большими дозами антибиотических препаратов, повреждающих преобладающее большинство, но не всех микроорганизмов, потомки которых дают в дальнейшем резистентные к антибиотикам штаммы.

Анализируя экспериментальные и клинические параллели, а также ранние наши исследования об адаптивной изменчивости микробов под влиянием антибиотиков в организме экспериментальных животных, мы пришли к заключению, что появление резистентных микробов в процессе болезни снижает эффективность антибиотической терапии, удлиняет болезнь, изменяет клиническое своеобразие, извращает иммуногенез и осложняет лабораторную диагностику соответствующих заболеваний.

Своеобразие резистентных к воздействию антибиотиков микроорганизмов обязывает научно-практических работников:

1) постоянно анализировать неудачи антибиотической терапии с учетом чувствительности микробов к антибиотикам; 2) сочетать в терапии различные антибиотические препараты; разумно подбирая их с учетом особенностей больного и резистентности микроорганизма; 3) применять вакцинотерапию для активирования фагоцитарных процессов в организме больного; 4) дополнительно иммунизировать больных после выздоровления для повышения специфических иммунных процессов.

К неудачам антибиотической терапии относятся кандидомикозы — довольно распространенные заболевания человека, которые рассматривают как осложнения нерационального лечебно-профилактического использования антибиотиков. Они встречаются в виде поверхностных и глубоких, очаговых или распространенных поражений кожи и слизистых, в виде системных поражений органов дыхания, пищеварения, выделения, кроветворения, костной ткани, крови, оболочек и ткани мозга. Наиболее частыми и доброкачественными формами кандидомикозов являются поражения слизистой ротовой полости, гортани, влагалища, больших складок кожи (нередких у истощенных детей и пожилых лиц), особенно в процессе изнурительных заболеваний обмена веществ, хронических инфекций и злокачественных болезней.

Реже встречаются язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, очаговые изменения в легких более затяжного течения и не всегда благоприятного исхода. В текущей литературе описаны разнообразные клинические проявления кандидомикозов у больных, леченных ауреомицином и хлоромидетином, стрептомицином и другими новейшими препаратами, причем последними чаще пользовались для сочетания с другими антибиотиками.

В текущей иностранной литературе опубликованы сообщения о возникновении фарингеальных кандидомикозов и поражений верхних дыхательных путей, вызванных дрожжеподобными грибами после лечения антибиотиками (Лелоиг, Броув). Применение внутрь таких активных антибиотиков, как ауреомицин, хлоромидетин, а также тетрациклин и неомицин, сопровождалось обильным развитием в кишечнике дрожжеподобных грибов. При этом симптомы гастроэнтерита, истощения организма и витаминной недостаточности были наиболее постоянными (Янсен и Бруцерт, Ванбройзегем, Бальзак и Бертран, Поль и Лабегери, Кучер, Булонский, Лан и Чильтон и др.). Во избежание осложнений антибиотической терапии кандидомикозами иностранные авторы настоятельно рекомендуют осторожное применение таких антибиотиков, как ауреомицин, тетрациклин и хлорамфеникол.

Кандидомикозы и их возбудители мало известны широким кругам медицинских работников. Грибы рода Кандида, относящиеся к аспорогенным микроорганизмам, — постоянные уча-

стники микробных ассоциаций кожи и слизистых ротовой полости; закономерно выделяются из испражнений при некоторых расстройствах кишечника (спру) в огромных количествах. Нередко дрожжеподобные грибы рода Кандида обнаруживаются на слизистой влагалища и на половых органах мужчин. Эти грибы поселяются на коже и слизистых человека в первые дни после рождения и остаются здесь почти на всю жизнь то как безвредные микроорганизмы, то как виновники различных заболеваний и осложнений, возникающих при соответствующих условиях.

Поразительно часто находят дрожжеподобные грибы у туберкулезных больных. Так, по данным Б. В. Глуховцева, в открытых очагах поражений их обнаруживают у 98% больных, а в закрытых бронхиальных железах, вместе с туберкулезными палочками, они встречаются у 43% больных и чаще. Подобные наблюдения имеются и в иностранной литературе (Голштрем).

Некоторые формы кандидомикозов передаются непосредственным соприкосновением с больным, алиментарным, воздушно-капельным путем и другими путями при контакте детей и взрослых.

Дрожжеподобные грибы рода Кандида изучаются в нашей лаборатории на протяжении ряда лет А. А. Кондратьевой, А. А. Бачинской, Б. В. Глуховцевым и др.

Установленные нами после лечения антибиотиками тяжелые формы кандидомикозов с выявлением дрожжеподобных грибов в крови и внутренних органах послужили предпосылкой для данного исследования. Одним из первых больных был шестилетний мальчик, у которого в процессе энергичного лечения пиодермита пенициллином и стрептомицином развился кандидомикоз слизистой ротовой полости, кожных складок, обширные экзематозные и сквамозные поражения на гладкой коже и на волосистой части головы. Дрожжеподобные грибы выделялись из всех очагов поражения, а также из мокроты и из испражнений. Окончательное выздоровление его не было достигнуто, несмотря на отмену антибиотической терапии и на применение более года разнообразных видов терапии, витаминов и общеукрепляющий режим.

Несколько кандидомикозов было выявлено нами при микологическом изучении кусочков легочной ткани, почек, лимфатических желез от умерших больных детей и взрослых, леченных различными сочетаниями антибиотиков по поводу воспаления легких и колита.

В микологической лаборатории Республиканского кожно-венерологического института сосредоточена вся консультативная помощь по диагностике редких микозов, включая висцеральные и системные кандидомикозы. В 1954 г. здесь прошло 35 больных (табл. 37).

Возраст больных, вид заболевания и метод лечения	Кандидомикозы					
	типичные распро- страненные			нетипичные перво- начальные		
	всего	выздо- ровело	умерло	всего	выздо- ровело	умерло
число больных						
I. Леченные антибиотиками	24	10	14	11	11	0
Дети до 1 года	10	7	3	3	3	0
. 2 лет	7	2	5	7	7	0
. 5	1	0	1	0	0	0
Взрослые	6	1	5	1	1	0
II. Вид заболевания						
Дизентерия (дети)	11	6	5	8	8	0
Пневмония:						
дети	6	3	3	3	3	0
взрослые	4	0	4	0	0	0
Цистит (взрослые)	2	1	1	0	0	0
Сепсис (дети)	1	0	1	0	0	0
III. Метод лечения						
Пенициллин	2	0	2	0	0	0
Стрептомицин	0	0	0	0	0	0
Синтомицин	0	0	0	3	3	0
Пенициллин+стрептомицин	2	0	2	0	0	0
Пенициллин+синтомицин	2	1	1	3	3	0
Стрептомицин+синтомицин	5	3	2	1	1	0
Пенициллин, синтомицин+стреп- томицин	9	5	4	4	4	0
Пенициллин, синтомицин, стреп- томицин+альбомуцин	2	0	2	0	0	0
Пенициллин, синтомицин, стреп- томицин, левомицетин и аль- бомуцин	2	1	1	0	0	0

По характеру болезни и яркости течения кандидомикозы подразделены нами на две группы: типичные распространенные — у 24 больных, и первоначальные нетипичные — у 11 больных.

Типичными мы считали такие заболевания, когда при жизни больного дрожжеподобные грибы рода Кандида выделялись из очагов поражения на коже и слизистых, из мокроты, мочи и испражнений, причем число находок нередко нарастало в процессе болезни. У ряда больных при жизни дрожжеподобные грибы были обнаружены в посевах крови. Характерными для больных этой группой кандидомикозов были положительные серологические реакции агглютинации и связывания компонента как с антигенами из типичных музейных штаммов, так и с аутокультурами от самих больных. Клинические про-

явления у больных этой группы наиболее распространенные, течение более тяжелое, исходы довольно часто смертельные. На вскрытии очаги кандидомикозов найдены на языке, в миндалинах, на слизистых оболочках верхних дыхательных путей, различных отделов пищеварительного тракта, в бронхах и легких, в почках, лимфатических железах.

У второй группы больных клинические проявления кандидомикозов носили доброкачественный характер: у них обнаружены небольшие очаги поражения типа молочницы на слизистой ротовой полости, небольшие очаги изменения в легких, некоторые расстройства кишечника. Дрожжеподобные грибы встречались у этих больных в мокроте и испражнениях; положительные реакции связывания комплемента и агглютинации с типовыми культурами патогенных грибов рода Кандида были непостоянными. У этих больных тяжелых форм болезни нами не отмечено. Все они выздоровели после отмены антибиотиков, применения других специфических средств и общеукрепляющей терапии. Среди больных только 6 человек было в преклонном возрасте, остальные — преимущественно дети до 2 лет, т. е. все больные были в таком возрасте, который давно справедливо рассматривают как более восприимчивый: молочница и другие кандидомикозы встречаются здесь наиболее часто и без применения антибиотиков.

Кандидомикозы у наших больных были не первичными, — они сопровождали инфекционный процесс, весьма энергично леченный антибиотическими препаратами. У 19 больных первоначальным процессом была дизентерия разной тяжести течения; у 6 детей и 4 взрослых — пневмония; у одного больного — стафилококковый сепсис; у троих пожилых людей антибиотики применялись для предупреждения осложнений на мочеточнике и у одного больного — для лечения воспаления мочевого пузыря, вызванного кишечной палочкой. Симптоматика кандидомикозов у выявленных нами больных в деталях была довольно разнообразной. По частоте обнаружения их можно подразделить на несколько групп: 1) язвы на слизистой ротовой полости типа молочницы; 2) экзематиформные, интертригинозные поражения больших кожных складок у детей; 3) педомогание; 4) истощение с явлениями авитаминоза; 5) очаговые пневмонии, не поддающиеся длительному лечению; 6) симптомы постинфекционных интоксикаций при повторных отрицательных анализах на возбудителя первоначальной инфекции (дизентерии); 7) симптомы диаррей у некоторых больных пневмонией; 8) учащение находок дрожжеподобных грибов в моче при явлениях цистита в дальнейшем.

Все больные получали достаточно большое количество антибиотических препаратов в течение длительного времени. 28 человек из 33 энергично лечились сочетаниями различных антибиотиков, а некоторые еще и сульфаниламидами. И только

5 больных получали один какой-либо антибиотик (пенициллин — 2 человека, синтомицин — 3 человека). Наиболее часто применялись антибиотики в таких сочетаниях: пенициллин, синтомицин и стрептомицин у 13 человек; стрептомицин и синтомицин у 6 человек, пенициллин и синтомицин у 5 человек. пенициллин, синтомицин, стрептомицин, левомицетин и альбомин у 4 человек.

Наибольшая летальность отмечена в первой группе. Из 24 больных кандидомикозами умерло 14 человек: 9 детей (из них пятеро лечились антибиотиками от дизентерии, трое — от пневмонии, один — от сепсиса) и 5 взрослых (из них четверо лечились антибиотиками от пневмонии и один — от цистита).

Высокая летальность больных кандидомикозом первой группы, обилие грибов в патологическом материале, обнаружение их во внутренних органах умерших, положительные специфические реакции агглютинации и связывания комплемента, отсутствие других патогенных микроорганизмов и характерный для кандидомикозов симптомокомплекс дают основание считать дрожжеподобные грибы рода Кандида виновниками смертельных осложнений энергичной антибиотической терапии детей и взрослых, больных дизентерией и пневмонией. Своевременное прекращение антибиотической терапии, замена антибиотиков сульфамидами, применение общеукрепляющей терапии, как видно из вышесказанного, обеспечили благоприятный исход начинающихся кандидомикозов у второй группы больных, несмотря на обнаружения грибов в патологическом материале и положительные серологические реакции с антигенами из дрожжеподобных грибов рода Кандида.

В течение первого квартала 1955 г. в нашей лаборатории выявлено еще 14 больных дизентерией и пневмонией детей и взрослых, энергичная антибиотическая терапия которых осложнилась кандидомикозами. Из этих 14 больных умерло 4 человека: один ребенок и трое пожилых.

Наши наблюдения стали известны медицинской общественности Ленинграда, с интересом были восприняты терапевтами, хирургами, патологоанатомами и пополнены новыми данными об осложнениях микотическими процессами энергичной терапии антибиотиками (А. Н. Кускова, Е. И. Теплова, А. Л. Горелова, А. М. Богданов, К. А. Кушнер).

Причины возникновения кандидомикотических осложнений точно еще не изучены. Предполагается, что они являются следствием повреждения нормальной микрофлоры слизистых и, в частности, подавления антагонистов дрожжеподобных грибов рода Кандида. В иностранной литературе имеются сообщения о том, что случаи обнаружения дрожжеподобных грибов рода Кандида в посевах из ротовой полости учащаются по мере применения антибиотиков с широким диапазоном действия.

Мак Вей и Шпрунт обследовали испражнения 186 больных.

получавших ауреомицин: 63% выделенных культур составляли дрожжеподобные грибы рода Кандида, которые до лечения не обнаруживались. Большое количество этих грибов находят в кишечнике животных в связи с применением антибиотиков для откорма рогатого скота и птиц.

Зелигман показал, что введение 2 мг ауреомицина при интубрибушином заражении мышей дрожжеподобными грибами рода Кандида приводит всех их к гибели, тогда как все животные контрольной группы, зараженные в аналогичных условиях без ауреомицина, остаются здоровыми. Зелигман сравнивает действие ауреомицина и муцина, который, как известно, усиливает патогенную активность микроорганизмов. Высказываются также предположения о возможности непосредственно стимулирующего влияния антибиотиков на жизненную активность дрожжеподобных грибов рода Кандида, но объективных доказательств, особенно применительно к клинической патологии, не приводится.

Нами проведены специальные исследования чувствительности дрожжеподобных грибов рода Кандида к антибиотическим препаратам, применяемым для терапии инфекционных заболеваний. Из большой коллекции свежевыделенных и музейных штаммов дрожжеподобных грибов рода Кандида мы взяли в опыты представителей различных видов: Кандида альбиканс, Кандида тропикалис, Кандида псевдотропикалис, Кандида крузеи, Кандида триадис. Чувствительность их к антибиотикам проверена как в водных растворах, так и в богатых белками субстратах — в сывороточном (40%) и пивном сусле (7%) (по Баллингу). Получены следующие результаты. Пенициллин, стрептомицин, синтомицин, левомицетин, биомицин и саназин оказались практически неактивными, задержка роста дрожжеподобных грибов далеко не всегда отмечалась даже после воздействия десятками тысяч единиц указанных препаратов. Несколько более активными в пробирочных опытах были грамицидин С, отчасти аспергиллин и аспергин. Фунгистатическое действие грамицидина С отмечалось при воздействии 15—50 γ , а фунгицидное — от 100 γ и выше. Весьма активно действовали препараты Н. А. Красильникова (71 и 111), одинаково хорошо задерживавшие развитие дрожжеподобных грибов в разведениях 1 : 50 000—1 : 100 000 как в водных растворах, так и в сыворотке животных. К сожалению, указанные препараты, как и грамицидин, не пригодны для парентеральной терапии кандидомикозов.

Дальнейшим этапом наших исследований были опыты, поставленные с целью выявить стимулирующее влияние наиболее широко применяемых в медицинской практике антибиотиков на патогенные дрожжеподобные грибы рода Кандида. Антибиотики как источники азотистого питания вносили в различных концентрациях в синтетическую среду следующего состава

ва: KH_2PO_4 — 0,1 %, MgSO_4 — 0,05 %, глюкозы — 2 %; pH среды 5,4 — 5,6. Контрольными были среды, не содержащие азотистых веществ и содержащая сульфат аммония в концентрации 0,1 %. О стимулирующем влиянии антибиотика мы судили по урожаю клеток дрожжеподобных грибов, определяемому подсчетом в камерах Горяева и Тюрка и по мутности среды в нефелометре. Результаты представлены в табл. 38, из которой видно, что штаммы различных видов дрожжеподобных грибов по-разному относились к наличию в среде того или иного антибиотика. Так, урожай Кандида альбиканс повышался с увеличением концентрации пенициллина, ауреомицина и грамицидина и уменьшался с повышением в среде концентрации стрептомицина.

Опыты показали, что 1000 ед пенициллина или 50 ед стрептомицина или 0,4 — 1,8 γ грамицидина на 50 мл среды являются оптимальными для роста и развития дрожжеподобных грибов. Нетрудно видеть благоприятное действие на Кандида альбиканс стрептомицина, более слабое — ауреомицина, затем грамицидина и еще более слабое — пенициллина; на Кандида тропикалис, соответственно, — стрептомицина, ауреомицина, пенициллина и грамицидина; на Кандида псевдотропикалис и Кандида триадис — стрептомицина, пенициллина, ауреомицина и, слабее, грамицидина. Кандида крузен может использовать указанные антибиотики в качестве азотистого питания в соответствующих концентрациях при отсутствии в среде других, легко усвояемых форм азота. Нами также было проверено влияние различных концентраций антибиотиков на дрожжеподобные грибы рода Кандида в той же синтетической среде, но с добавлением 40 % нормальной лошадиной сыворотки. Контрольной была указанная сывороточная среда, не содержащая антибиотика. Оценка роста производилась теми же методами.

Проведенные исследования показали, что пенициллин, стрептомицин, ауреомицин и грамицидин в различных концентрациях способствуют усиленному росту аспорогенных дрожжеподобных организмов. Однако вывести определенную закономерность повышения урожая клеток в зависимости от понижения или повышения концентрации препарата не представляется возможным, так как увеличение количества клеток наблюдалось как на средах с большими концентрациями антибиотика, так и с малым его содержанием. Благоприятное же действие антибиотических препаратов на развитие дрожжеподобных грибов было очевидным.

Так, благоприятствуют росту Кандида альбиканс стрептомицин (от 0,1 до 2500 ед на 5 мл среды), ауреомицин (до 2000 γ на 5 мл среды, без учета растворимости), грамицидин (до 100 γ на 5 мл среды) и, слабее, пенициллин (до 3000 ед на 5 мл среды).

Действие антибиотиков на дрожжеподобные грибы рода Кандида

Таблица 38

Микроб	Урожай клеток (в млн/мл) через 168 часов роста												Контроль	
	пенициллин			стрептомицин			ауреоминин			грамцилин			Сумчатый спорафит % 0,1	Без спора
	10 ед	100 ед	1 000 ед	10 ед	100 ед	1 000 ед	50 γ	100 γ	1 000 γ	0,4 γ	8 γ	40 γ		
	0,23	0,64	3,5	5,44	1,33	0,3	2,9	3,1	3,3	1,8	2,2	5,1	0,5	0,3
Кандида альбиканс														
Кандида тропикалис	1,6	2,9	4,0	10,4	4,0	10,4	4,0	3,9	4,0	1,2	0,4	0,4	16,0	2,4
Кандида псевдотропика- лис	0,2	4,7	4,7	5,2	4,7	4,3	2,8	3,6	4,8	0,95	1,14	2,9	3,1	0,05
Кандида триадис	9,0	13,5	14,2	14,5	15,1	17,2	3,5	4,3	3,06	2,3	4,8	1,0	4,5	0,4
Кандида крузеи	0,3	0,4	0,4	1,12	0,83	0,8	2,04	2,14	2,6	1,6	2,0	1,3	18,0	0,2

Подобные результаты получены при опытах и с другими дрожжеподобными грибами. В порядке очередности по стимулирующему действию для Кандида тропикалис можно назвать ауреомицин, стрептомицин, грамицидин и пенициллин; для Кандида псевдотропикалис — пенициллин, ауреомицин, стрептомицин и грамицидин; для Кандида триадис — стрептомицин, ауреомицин, грамицидин и, слабее, пенициллин; для Кандида крузеи — стрептомицин, пенициллин, ауреомицин и, слабее, грамицидин.

Опыты, проведенные на жидком сусле, напоминают вышеописанные. Стимулирующее действие таких антибиотиков, как синтомицин, левомицетин и биомицин, принципиально не отличается от действия стрептомицина, ауреомицина и грамицидина. Наибольший урожай клеток опытного микроорганизма получался на среде с синтомицином. Менее выраженное действие оказывал левомицетин, но и он в концентрации 20 г/мл повышал урожай в 2 раза по сравнению с контролем (сусло). Промежуточное положение между двумя указанными антибиотиками занимал биомицин, более заметно усиливающий развитие дрожжеподобных грибов в концентрации от 20 до 40 г/мл.

На основании исследований *in vitro* и выявленного стимулирующего действия антибиотиков на дрожжеподобные организмы рода Кандида мы провели опыты по лечению некоторыми антибиотиками экспериментального кандидомикоза кроликов, вызванного введением внутрь Кандида альбиканс. Кролики с генерализованным микозом лечились как одним антибиотиком, так и в сочетании с витаминами В₁, В₂ и глюкозой. Как видно из табл. 39, кролики, леченные стрептомицином и пенициллином, погибали через 2—5 суток, в то время как нелеченные — через 30—35 суток. Подобные результаты отмечены и

Таблица 39

Лечение антибиотиками кандидомикоза у кроликов

№ кролика	Вес кролика (в г)		Введено клеток (в млн.) Кандида альбиканс	Лечение	Срок наступления смерти (в сутках)
	начальный	конечный			
49	2 9'5	2 620	305	Пенициллин	5
3	2 9'5	2 780	305	То же и витамины В ₁ +В ₂	1
26	2 560	2 190	305	То же и глюкоза	5
59	1 695	2 510	—	То же и глюкоза	—
17	3 500	3 390	305	Стрептомицин	1
37	2 730	2 590	305	То же и витамины В ₁ +В ₂	2
36	3 230	2 650	305	То же и глюкоза	4
48	1 700	2 800	—	То же	—
31	1 865	1 220	172,5	—	30
154	1 900	1 450	152,5	—	30
155	3 300	2 630	305	—	35

В опытах лечения зараженных кроликов синтомицином, биомицином и левомицетином.

Нетрудно видеть из изложенного, что антибиотические препараты не оказывают ни фунгицидного, ни фунгистатического действия на дрожжеподобные грибы рода Кандида. Наоборот, многие антибиотики способствуют их более быстрому развитию, особенно в синтетических средах, и получению более высокого, сравнительно с контрольными посевами, урожая.

В экспериментах на кроликах, зараженных смертельной дозой Кандида альбиканс и леченных антибиотиками широкого антибактериального действия, гибель животных наступает быстрее, чем у контрольных, не получавших антибиотических препаратов. Наши экспериментальные наблюдения позволяют высказать предположение о благоприятном для грибов рода Кандида действии антибиотических препаратов как в опытах на питательных средах, так и в организме зараженных кроликов.

Анализируя литературные данные и собственные исследования, мы вынуждены прийти к заключению, что неудачи антибиотической терапии связаны с природой препарата и с индивидуальными особенностями больного. При широком применении такой терапии они составляют все же редкое явление и не умаляют полезного значения активных антибиотиков; тем не менее знать о неудачах нужно тем, кто изготавливает и применяет антибиотические препараты. При широком применении антибиотиков, действительно, изменилось клиническое своеобразие инфекционных заболеваний. В связи с адаптивной изменчивостью микробов выявляются новые признаки микробов, затрудняющие обычные приемы лабораторной диагностики инфекционных заболеваний.

Неудачи применения антибиотиков в большинстве случаев являются результатом нерациональной терапии, следствием нарушения лечебного режима, чрезмерно длительного применения антибиотиков и их сочетаний без учета чувствительности к ним микробов возбудителя. Изучение научно-практических материалов относительно неудач антибиотической терапии убеждает нас в том, что антибиотики повреждают возбудителя болезни и нарушают его метаболизм. Без этого не может быть успеха терапии и освобождения организма от патогенного микроба.

Лечение антибиотиками не сопровождается непосредственным стерилизующим действием на организм больного — оно наступает позднее, при стойком выздоровлении. Успехи антибиотической терапии, прочность лечебного эффекта зависят от специфических и неспецифических защитных реакций организма. Укреплять и стимулировать развитие этих реакций является долгом каждого врача при всех видах терапии и при использовании любых антибиотических препаратов.

Выводы

1. В целях более эффективной антибиотической терапии необходимо обеспечить продуманное назначение, рациональное применение и научно обоснованный отбор сочетаний антибиотиков с учетом чувствительности к ним возбудителей болезни.

2. Необходим своевременный анализ неудач терапии в первые дни их возникновения с использованием лабораторных методов выявления резистентности возбудителя, дисбактериоза, активирования условно патогенных микроорганизмов, конечно, включая и дрожжеподобные грибы рода Кандида.

3. Необходимы возможно ранняя отмена неактивного антибиотика, назначение других средств иммуно- и химиотерапии с учетом особенностей микроорганизма и индивидуального состояния больного.

4. Необходимы настойчивые поиски новых антибиотических препаратов, причем не только с широким спектром антибактериального действия, но и целенаправленных — против вирусов, против опухолевого роста и условно патогенных микроорганизмов, а также против дрожжеподобных грибов рода Кандида.

5. Нужна информация широких врачебных кругов путем инструктивных писем и методических указаний о теневых сторонах антибиотической терапии, о возможных ошибках и непродуманных назначениях антибиотиков, о всех тех последствиях, которые связаны с явлениями дисбактериоза, резистентности микробов, активирования условно патогенных микроорганизмов, включая и кандидомикозы как осложнения антибиотической терапии.

6. Необходим более частый, регулярный обмен опытом работы, возможно раннее познание всего нового, что связано с антибиотиками в учении о патогенезе, клиническом своеобразии и терапии инфекционных заболеваний, в их лабораторной диагностике.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ АНТИБИОТИКОВ

Проф. *И. А. Кассирский*,
кандидат медицинских наук *Г. Е. Вайсберг*, *У. А. Аскарлов*

Центральный институт усовершенствования врачей

Изучение антибиотических веществ концентрировалось в первые годы главным образом вокруг их антибактериального, химиотерапевтического действия. Поэтому сведения о действии антибиотиков на организм далеко не соответствуют колоссальным масштабам их применения в клинике. За последнее время клиницисты и экспериментаторы стали изучать влияние антибиотиков на макроорганизм. Однако количество таких работ в отечественной литературе пока невелико (*П. Н. Кашкин*, *В. Я. Шлапоберский*, *В. Н. Черниговский* и др.), и потому нет еще достаточно систематизированных сведений о действии антибиотиков на макроорганизм. Наиболее актуально для клиники изучение побочного действия антибиотиков на организм человека.

Понятно, что при этом не следует впадать в излишние преувеличения, говорить о широком распространении тяжелых реакций, о какой-то опасной лекарственной болезни. Деятельность врачей-терапевтов и инфекционистов не может сейчас рассматриваться в свете так называемой консервативной терапии. Современная антибактериальная терапия с введением сильных химиотерапевтических препаратов, антибиотиков, радиоактивных излучений и т. д. стала такой же активной, а иногда, возможно, и сопряженной с некоторой долей риска, как и хирургическая терапия. Однако это не должно ни в коем случае ограничивать наших терапевтических и профилактических мероприятий. Мы назначаем препараты с полным знанием дела, с соблюдением рационального подхода и осторожности, со знанием механизма действия антибиотиков, характера и размеров их побочного действия в зависимости от спецификации и качества препарата. Поэтому наши методы лечения должны рассматриваться как почти безопасные.

На основе анализа литературного материала и собственных клинических наблюдений, а также лабораторных данных, полученных в нашей клинике, нам кажется целесообразным разделить все побочные реакции больных на введение антибиотиков в основном на две группы — аллергические и токсические.

Характер аллергических реакций, которые мы наблюдаем в клинике при введении самых различных антибиотиков, обычно сходен с сывороточной болезнью. Сходство это простирается так далеко, что, по наблюдениям Риви, Хаскави и др., развиваются воспалительные изменения в сосудах, весьма напоминающие изменения при сывороточной болезни или же при геморрагическом васкулите, описанные А. Н. Крюковым. Аллергические реакции на антибиотики могут возникать непосредственно после введения препаратов, через несколько часов и дней и через 2—3 недели от начала лечения. Длительность этих реакций также самая различная. Мы наблюдали одного больного, у которого аллергическая реакция в виде сывороточной болезни и отека Квинке протекала по циклическому типу и продолжалась в течение года, не взирая на то, что антибиотик (пенициллин) давно уже не применялся.

В новейшей сводной зарубежной литературе указывается, что при применении очищенных антибиотиков количество аллергических реакций резко снизилось. Мы на основе своих наблюдений над применением кристаллической натриевой или калиевой соли пенициллина можем вполне подтвердить этот факт. Однако аллергические реакции нельзя отнести целиком за счет примесей — белковых, пептидных или каких-нибудь других: описаны побочные реакции, и мы сами наблюдали их при введении чистого кристаллического пенициллина.

У. А. Аскарлов проанализировал 1000 историй болезни людей, леченных пенициллином, причем внутримышечно и в аэрозольных ингаляциях вводился в основном неочищенный пенициллин, внутривенно применялся кристаллический пенициллин (табл. 40).

Таблица 40

Кожноаллергические реакции при лечении пенициллином 1000 больных

Виды высыпаний	День появления сыпи	Продолжительность сыпи (в днях)	Эозинофилы в крови (в %)	Количество больных
Уртикарии по всему телу	5—11-й	3—10	1—13	6
Эритема, элевирующая с отеком лица и слизистых (отек Квинке)	9—14-й	1—10	4—15	2
Эритродермия по всему телу	1—3-й	3—4	4—6	2
Уртикарии на коже лица с отеком век	7—9-й	3—10	1—4	2
Итого				12

Пенициллин применялся внутримышечно и в аэрозолях в дозе 100 000—200 000—400 000 ед в сутки. Аллергические явления имели место у 12 больных из 1000, т. е. у 1,2%.

Аллергия к стрептомицину также чаще всего проявляется в кожных реакциях. Так, по нашим данным, при лечении стрептомицином и глобиспорином 100 больных кожные реакции отмечены у двоек (2%). По данным А. Е. Рабухина, стрептомициновые дерматиты возникают у 1—2% больных. У медицинского персонала, соприкасающегося со стрептомицином, возникают контактные аллергические дерматиты.

Применяемые в настоящее время антибиотики более широкого спектра действия — беницилин и синтомицин, невзирая на то, что их принимают внутрь, также вызывают аллергические реакции, клинически выражающиеся в появлении разнообразных форм сыпи, реже — отеков. Тяжесть их может быть очень различной. В редких тяжелых случаях наступает шоковое состояние. Синтомициновые дерматозы возникают и при применении кожных мазей. Описаны единичные случаи синтомициновых психозов, однако они так же быстро проходят, как и психозы от применения акрихина.

К аллергическим реакциям на антибиотики относится также более или менее выраженная эозинофилия, исчезающая после прекращения лечения примерно на 10—12-й день. По нашим данным, при анализе гемограмм 481 истории болезни эозинофилия от 6 до 40% встретилась у 106 человек, т. е. у 22%. В единичных случаях она достигала около 70%. Эозинофилия, нарастающая после применения антибиотиков, нередко создает диагностические трудности, ибо она как бы «надевает маску» ряда нозологических форм. Иначе говоря, при эозинофилии возникает подозрение о различных заболеваниях, которым она свойственна, например, лимфогрануломатозе, эозинофильных инфильтратах, глистных инвазиях и пр. Поэтому для того, чтобы диагностика была точной, следует обязательно осведомляться о том, получали ли больные антибиотики.

Все указанные аллергические реакции могут быть устранены введением антигистаминных средств: адреналина, эфедрина, кальциевых препаратов и пр. При отсутствии эффекта необходимо отменить антибиотик. Здесь уместно подчеркнуть, что при введении антибиотика на новокаине и экмолине мы значительно реже наблюдали аллергические реакции. Следует также учесть, что аллергическая реакция может возникнуть на один тип пенициллина, например, бензилпенициллин, или на какую-нибудь соль пенициллина, например, натриевую соль. Можно избежать этой реакции, заменив пенициллин либо другим типом его, либо другой солью пенициллина (например, калиевой).

Внутривенное или эндолумбальное введение неочищенного пенициллина вызывает, как правило, анафилактический шок,

что описано в литературе. Мы наблюдали в одной из поликлиник такой случай: больной по поводу гонорреи получил внутривенно неочищенный пенициллин, вслед за чем наступил тяжелый шок, от которого он едва не погиб.

На основе огромных материалов, накопленных в клиниках, следует признать, что вообще антибиотики малотоксичны.

В отличие от аллергических реакций, характер которых, как видно из вышезложенного, малоспецифичен, органотропные свойства антибиотиков специфичны для каждого из них. Токсическое действие антибиотиков отличается от аллергического и зависимостью от введенной дозы: чем меньше доза, тем слабее выражен токсический эффект. Каждый из применяемых в настоящее время антибиотиков оказывает преимущественное действие на определенную систему органов, имеет как бы свой профиль.

Пенициллин — наименее токсичный из всех антибиотиков: внутривенное введение мыши очень большой дозы, 3 820 000 ед. кристаллической натриевой соли бензилпенициллина (или пенициллина G) переносится ею без всяких побочных реакций. Однако при высокой концентрации пенициллин, несомненно, оказывает нежелательное действие на мозг. Это доказано еще несколько лет назад в большом количестве работ на различных экспериментальных животных, включая обезьян.

Имеются единичные клинические наблюдения о возникновении эпилептиформных судорог даже со смертельным исходом при введении пенициллина эндолюмбально или же непосредственно в мозговые оболочки в дозе от 100 000 до 300 000 ед (дозы для эндолюмбального введения, несомненно, завышенные!).

По нашим наблюдениям, после внутримышечного введения пенициллина иногда ощущается головная боль, легкое познабливание. Следует отметить, что вводить большие дозы пенициллина эндолюмбально ни в коем случае нельзя. Они, на наш взгляд, не должны превышать 50 000—75 000 ед, притом введение пенициллина можно производить после предварительной эвакуации спинномозговой жидкости. Интересно подчеркнуть, что некоторые больные, которые не переносят эндолюмбального введения пенициллина, хорошо переносят введение в спинномозговой канал стрептомицина. Так, мы наблюдали больную, которой по поводу менингита эндолюмбально вводился кристаллический пенициллин по 50 000 ед. Через 40 минут после второго введения у нее появились рвота, падение сердечной деятельности и судорожные подергивания в мышцах лица.

Через день больной эндолюмбально было введено 25 000 ед стрептомицина (хлоркальциевый комплекс), но побочных явлений не наступило. В дальнейшем вводился стрептомицин по 50 000 ед, и больная хорошо его переносила. Во избежание побочных реакций, вызываемых примесями пенициллина, необхо-

димо придерживаться строжайшим образом правила, предписывающего вводить в спинномозговой канал только кристаллический пенициллин.

Токсическое действие стрептомицина на нервную систему выражено значительно резче, чем действие пенициллина. Широко известно, что в применяемых терапевтических дозах стрептомицин действует на центральную нервную систему не только при непосредственном контакте с мозгом, но и при парэнтеральном введении. Стрептомицин оказывает специфическое токсическое действие на VIII пару черепномозговых нервов и лабиринт. Установлено наличие гистологических изменений нейронов ядер VIII пары черепномозговых нервов и ventральных кохлеарных ядер. Расстройства слуха (глухота на высокие тона) и вестибулярного аппарата наблюдались лишь при очень высоких дозах стрептомицина (выше 3 г в сутки), после сравнительно длительного его применения и не раньше чем через 2 недели после начала лечения. Повидимому, и тошноту, вызываемую в отдельных случаях стрептомицином, следует отнести не за счет его действия на пищеварительные органы (введение внутрь не вызывает тошноты), а за счет его действия на центральную нервную систему. В подавляющем большинстве случаев эти явления вполне обратимы и исчезают с прекращением лечения. Однако описаны единичные случаи, когда понижение слуха держалось некоторое время и после прекращения лечения.

При интратюмбальном или субокципитальном введении стрептомицина здоровым людям наступает раздражение мозговых оболочек, нередко с очень резким повышением цитоза и сильными головными болями.

Введение стрептомицина сопровождается резкими болями в суставах, чаще крупных. Эти боли возникают, вероятно, из-за малоуловимых экссудативных явлений. Мы наблюдали такие боли у больного тяжелой крупозной пневмонией, где применялись одновременно пенициллин и стрептомицин. Лечащий врач продолжал лечение стрептомицином для воздействия на «пневмококковый полиартрит». Достаточно было отменить стрептомицин, и на следующий день явления полиартрита совершенно исчезли.

По данным А. Е. Рабухина, при применении отечественного стрептомицина нейротоксические реакции наблюдаются примерно у 2% больных. Следует подчеркнуть, что у большего числа больных реакции возникают после длительного лечения (1½—2 месяца) и при сравнительно высокой дозировке стрептомицина (свыше 40—60 г). При употреблении его в комбинации с другими противотуберкулезными средствами, позволяющими снижать токсическое действие стрептомицина вследствие уменьшения его дозы, указаний на токсическое действие этого препарата стало значительно меньше.

Большие дозы биомицина, синтомицина и левомицетина при приеме внутрь оказывают выраженное токсическое действие на пищеварительные органы (табл. 41). Многочисленные авторы указывают на значительные изменения, которые вызывают эти антибиотики в кишечной флоре. Большое количество грамотрицательных бактерий исчезает, в частности, кишечная палочка. Некоторые виды микробов продолжают существовать и развиваться (протей, патогенные стафилококки), могут появляться другие виды, что нарушает биологическое равновесие, существующее между разными представителями кишечной флоры и способствующее биосинтезу многочисленных витаминных веществ. Поэтому считалось, что при пероральном применении указанных антибиотиков развивается авитаминоз В с характерным для него глосситом, стоматитом, поражением кожи и т. д. Однако антиавитаминозное действие этих препаратов нельзя считать вполне установленным. Необыкновенная быстрота развивающихся явлений скорее свидетельствует об избирательном действии токсона на кожу и слизистые оболочки, чем об авитаминозе с вторичными изменениями кожи и слизистых.

Таблица 41

Частота токсических проявлений при лечении биомицином

Всего больных	Тошнота	Рвота	Глоссит	Боли в эпигастральной области	Понос
111	16	8	4	2	1

За последнее время многие зарубежные и отечественные авторы (П. Н. Кашкин и др.) склоняются к следующей трактовке токсических явлений (эрозивное воспаление слизистых оболочек полости рта, пищевода, желудка и пр.) при лечении биомицином, синтомицином и левомицетином: дисбактериоз в кишечной трубке приводит к пышному размножению кишечных и других грибов — монилий, что вызывает картину интоксикации (кандидомикоз), иногда явления молочницы и даже грибкового сепсиса (зарегистрированы единичные случаи). Эта теория глоссо-стоматита, эзофагита и т. п. возвращает нас к старой точке зрения на монилиозный генез классического синдрома спру: глоссо-стоматита и эзофагита (при спру, как известно, развивается дисбактериоз с огромным размножением в кишечнике бродильной грибковой флоры).

В зарубежной литературе имеются указания на то, что у людей, леченных ауреомицином внутривенно, иногда отмечается увеличение печени и желтушность, исчезающие после прекращения лечения. При введении биомицина (ауреомицина)

рег от таких явлений не отмечено. Надо также подчеркнуть, что степень очистки ауросомицина лишь в незначительной степени влияет на возникновение токсических явлений. Это известно из зарубежных и наших собственных наблюдений.

Отметим также, что некоторые больные, не переносящие обычные препараты биомицина, лучше переносили комбинированные препараты биомицина с экмолином, предложенные З. В. Ермольевой. Повидимому, в данном случае экмолин снижает раздражающее действие биомицина на слизистую оболочку и гладкую мускулатуру кишечника.

Какие же дозы биомицина являются, с нашей точки зрения, наименее опасными (возникновение токсических проявлений)? Надо, конечно, при лечении больных выполнять один очень важный постулат современной химиотерапии — достигнуть минимальной лечебной дозы, или — еще лучше — требуемой современной химиотерапией средней дозы. Минимальной дозой мы считаем 0,3 г, средней — 0,4 г; суточная доза может колебаться между 1,0 и 1,6 г.

На основе большого количества исследований, проведенных Г. Е. Вайсберг, выявлено, что лечебная концентрация биомицина в крови достигается только при дозе 0,3—0,35 г; при 0,4—0,5 г она повышается, а малые дозы — 0,2—0,25 г, дающие малотоксические явления, уже не являются лечебными. Но такова особенность всякой химиотерапии: для достижения лечебного эффекта мы должны выбирать среднюю линию между лечебным и токсическим действием — это прямой путь эффективного воздействия на болезнетворного агента.

Перейдем к освещению влияния антибиотиков на кроветворную систему. В литературе имеются самые разнообразные, довольно пестрые материалы, которые, конечно, не всегда отображают действительность, потому что в «гематологическое плавание» пускаются авторы, недостаточно вооруженные специальными познаниями и опытом. Отсюда делаются неправильные заключения, которые могут служить предпосылкой для преувеличения токсического действия некоторых антибиотиков на кроветворную систему.

Картина периферической крови изучена нами в динамике по 360 историям болезни (архивный материал) и по собственным наблюдениям — у 121 больного. Костномозговое кроветворение изучено у 40 больных различными формами легочного и костного туберкулеза, леченных стрептомицином, и у 5 больных, леченных левомицетином, биомицином и пенициллином. Свертываемость крови по способу Мас-Магро, протромбиновое время по Боровской и Ровинской, длительность кровотечения внутривенно и внутримышечно, и у 20 больных, леченных биомицином в таблетках. Ретракция кровяного сгустка до и в конце лечения антибиотиками изучена у 40 больных.

Исследования свертываемости крови и протромбинового времени проводились до введения антибиотика, через 15 минут, 30 минут, 1 час, 3 часа и в последующем ежедневно по одному разу до 10-го дня, затем с перерывами в 2—4 дня в зависимости от времени лечения (от 15 до 50 исследований на одного больного).

Анализ полученных результатов показывает следующее.

1. Помимо определенной зависимости картины периферической крови от течения болезненного процесса, отмечена также более или менее выраженная эозинофилия, исчезающая в разные сроки после прекращения лечения. По нашим данным, эозинофилия наблюдается у 22% больных.

2. При стрептомицинотерапии в периферической крови лишь у 5 больных из 145 наблюдалась лейкопения (от 2800 до 4500), причем она носила временный, случайный характер; никакой закономерности в ее появлении не отмечено.

3. При изучении 45 миелограмм ни в одном случае не было найдено поражения эритробластического и мегакариобластического ростка костного мозга; в отношении лейкобластического ростка — умеренное увеличение процента эозинофилов, а также умеренное увеличение процента плазматических и ретикулярных клеток (последнее, возможно, связано не с действием антибиотиков, а с наличием той или иной затяжной инфекции).

К данным американской литературы о возникновении панмиелофтиза под влиянием хлорамфеникола (хлоромидетина) мы относимся критически. Но за последнее время и в американской литературе появились критические замечания по поводу публикаций об аплазии костного мозга. Хевиленд указывает, что в США в 1949 г. (до применения хлорамфеникола) один такой больной приходился на 240 000 жителей, в 1950 г. (после введения в практику хлорамфеникола) — на 235 000 жителей, а в 1951 г. — на 400 000 жителей. Таким образом, за годы массового применения хлорамфеникола количество заболеваний апластической анемией во всяком случае не увеличилось.

Описанные заболевания скорее можно рассматривать как случайные совпадения, когда хлорамфеникол назначался людям в латентной, не распознанной фазе заболевания.

На основе своего опыта мы хотим подчеркнуть, что в каждом случае надо иметь в виду дифференциацию вредоносного действия антибиотиков на кроветворение от действительного заболевания. Мы наблюдали случаи крупозной пневмонии и сепсиса, которые вызывали гипоплазии костного мозга с развитием дистрофического кроветворения. Мы знаем, что туберкулез, особенно у детей, вызывает гипопластические состояния костного мозга, и если больных лечат при этом стрептомицином, то делают неправильное заключение о развитии апластической анемии от стрептомицина.

Наш опыт применения синтомицина и левомицетина, а также данные других советских авторов не позволяют пока сделать вывод, что левомицетин, синтомицин и тем более биомидин обладают отрицательным действием на костный мозг, аналогичным действию бензола или ионизирующей радиации или даже сульфаниламидной группы или пирамидона. У III больных, леченных биомидином, мы не видели также никакой реакции со стороны кроветворения. В литературе подчеркивается, что ауреомицин, как правило, не вызывает изменений костного мозга.

Нередко в своей практике на основе эмпирических наблюдений, без изучения других предпосылок, позволяющих делать то или другое логическое заключение, клиницисты склонны создавать легенды, например, о действии антибиотиков на свертываемость крови. Это опасная легенда, потому что ведет к отказу применять антибиотики у больных, страдающих инфарктом миокарда. У хирургов сложилось мнение, что пенициллин способствует образованию тромбозов. Если бы они внимательнее ознакомились с практикой терапевтических отделений, они не нашли бы ни одного случая тромбоза, которое можно было бы приписать пенициллину: у тысяч больных антибиотики применяются в терапевтических клиниках в огромных дозах, но при этом никогда не развиваются тромботические явления, даже при внутривенном введении кристаллического пенициллина.

За последние годы в нашей литературе появились исследования С. Н. Базарова из клиники И. Г. Руфанова, в которых он опроверг легенду о тромботическом действии пенициллина. В то же время опубликованы тщательные работы Лонци и Полито, а также других авторов (Долкарт, Таган и др.), свидетельствующие о том, что нет никаких оснований говорить о влиянии пенициллина на свертываемость крови, на протромбиновое время, ретракцию сгустка, концентрацию протромбина и фибриногена. Сообщения о влиянии стрептомицина, ауреомицина и тетрациклина на свертываемость крови также противоречивы.

Анализ полученных результатов показывает, что на протяжении всего курса лечения пенициллином, заключавшегося в ежедневном введении от 200 000 до 1 000 000 ед (на курс лечения — от 4 млн. до 90 млн. ед), неоднократно наблюдались колебания протромбинового индекса и свертываемости крови как в сторону повышения, так и в сторону понижения, в среднем от 30 секунд до 3 минут по отношению к исходным цифрам. Эти изменения показаны в одной из многих полученных нами диаграмм (рис. 53). Ни в одном случае нами не отмечено явного повышения свертываемости крови.

Показатели протромбинового времени ни разу не заставляли нас применять антикоагулянты, напротив, в большинстве

случаев протромбиновый индекс был выше единицы. Необходимо обратить внимание на то, что при многократных определениях протромбинового индекса на протяжении курса лечения отмечаются повторные повышения и понижения индекса, придающие кривым зигзагообразный характер. Все эти отклонения отражают известные и по литературным данным колебания протромбинового индекса, ни в какой мере не связанные

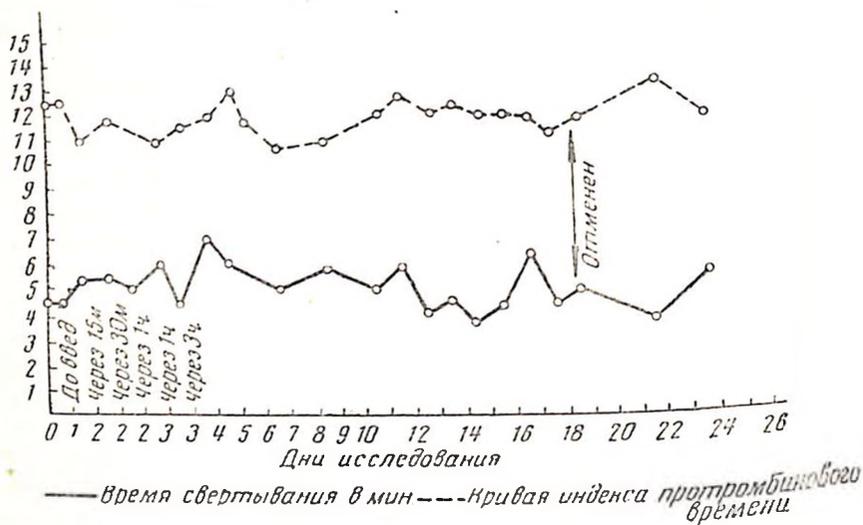


Рис. 53. Больной Б. Диагноз: ревмосептический эндокардит, комбинированный порок двустворчатого и аортального клапана. Кристаллический пенициллин внутривенно по 150 000 ед 3 раза в день и внутримышечно по 300 000 ед 3 раза в день. Всего 25 000 000 ед пенициллина.

с влиянием антибиотика. Между тем при двукратном определении индекса до и после лечения можно получить случайный результат, создающий ложное впечатление о понижении или повышении индекса под влиянием пенициллина. Эти же сообщения могут быть отнесены и к колебаниям времени свертываемости.

Показатели длительности кровотечения также оставались в пределах нормальных цифр, т. е. в пределах от 1 ч. 30 м. до 2 ч. 30 м.

Ретракция кровяного сгустка, проверенная у 40 больных до лечения и к концу лечения антибиотиками, оставалась в пределах нормы.

Необходимо подчеркнуть, что если неопытный исследователь обнаруживает понижение протромбинового индекса или понижение времени свертывания крови, он делает свое заключение нередко на основании однократного определения. Приведем примеры.

Больная М. с затяжным септическим эндокардитом в течение 28 дней получала по 1 млн. ед пенициллина в сутки, из них 300 тыс. ед калевой соли кристаллического пенициллина внутривенно и 700 000 ед внутримышечно. На графике (рис. 54) показаны небольшие колебания свертываемости и протромбинового индекса.

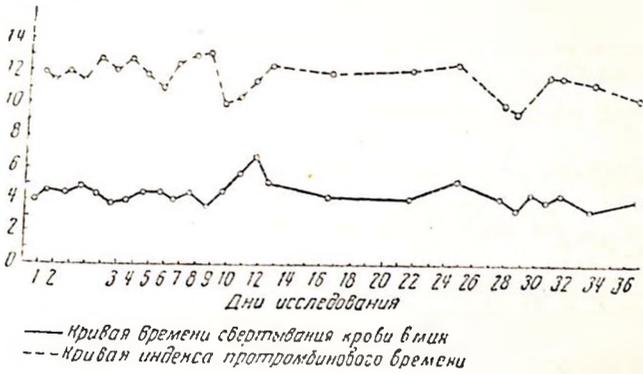


Рис. 54. Больная М. Диагноз: затяжной септический эндокардит.

Кристаллический пенициллин внутривенно по 300 000 ед и внутримышечно по 700 000 ед в сутки. Всего 28 000 000 ед пенициллина.

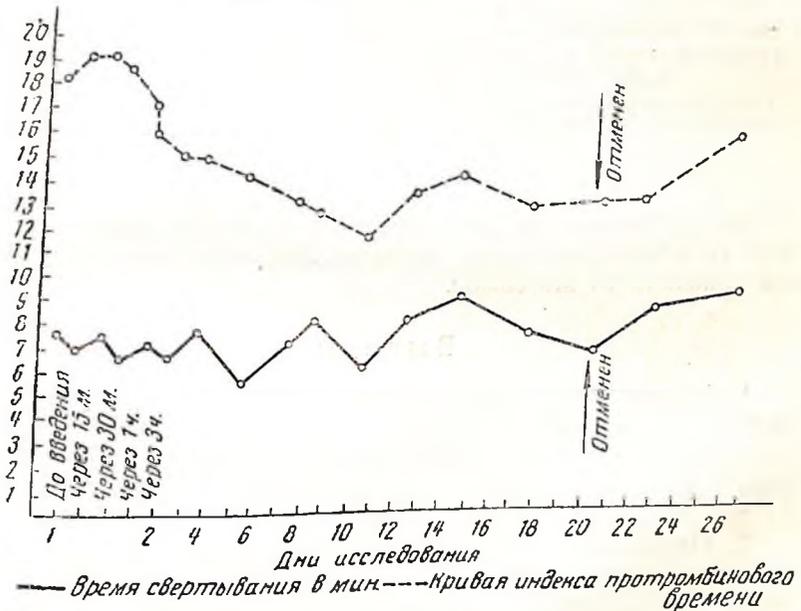


Рис. 55. Больной С. Диагноз: крупозная пневмония нижней доли правого легкого.

Пенициллин внутримышечно по 200 000 ед 3 раза в день. Всего 12 000 000 ед пенициллина.

Больной С. поступил в клинику с крупозной пневмонией нижней доли правого легкого. Применен пенициллин по 200 000 ед 3 раза в день внутримышечно, всего 12 млн. ед. за 20 дней. На кривой (рис. 55) видно

повышение протромбинового индекса и затем, как бы под влиянием введенного пенициллина, снижение. Это могло указать на очень небольшое увеличение свертываемости крови и уменьшение протромбинового индекса при крупозной пневмонии, но данное заболевание само по себе способствует повышению свертываемости крови. Через несколько дней при пенициллинотерапии наступило снижение показателей свертываемости крови.

На рис. 56 приведены данные, полученные у больного М. с инфарктом миокарда: никаких признаков повышающего свертываемость действия пенициллина нет.

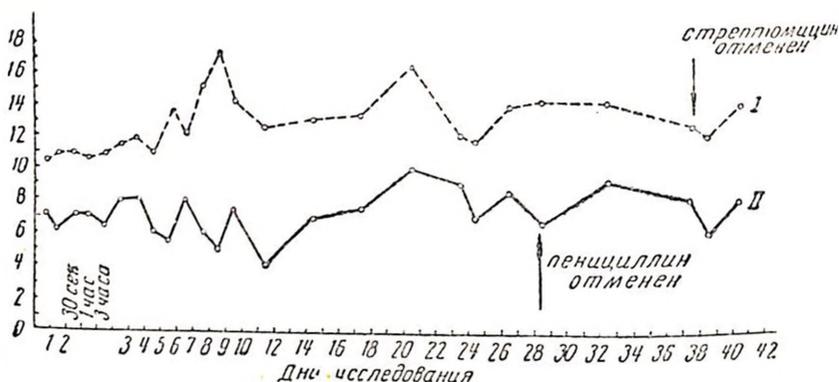


Рис. 56. Больной М. Диагноз: инфаркт миокарда передне-боковой с распространением на межжелудочковую перегородку; гипостатическая пневмония в нижних долях обеих легких.

Кристаллический пенициллин по 200 000 ед 5 раз в сутки. Всего 28 000 000 ед пенициллина. Стрептомицин с 20-го дня по 0,5 г в сутки. Всего 9 г стрептомицина.

Таким образом, следует считать, что антибиотики не оказывают тромбопластического действия. Все остальные исследования показали то же самое.

Выводы

1. Антибиотики являются наиболее безвредными химиотерапевтическими препаратами.
2. Антибиотики при лечебном применении вызывают два типа побочных реакций: а) аллергические — неспецифические, б) токсические — специфические.
3. Наименьшим органотропным действием обладает пенициллин; стрептомицину свойственно в основном действие на центральную нервную систему и в особенности на VIII пару черепномозговых нервов; синтомицин, левомицетин и биомицин при приеме внутрь оказывают преимущественное действие на органы пищеварения.
4. Изменения крови при применении антибиотиков заключаются в ее нормализации, связанной с ликвидацией болезненного процесса.

5. При исследовании 45 миелограмм у туберкулезных больных, леченных стрептомицином, выявлены лишь изменения, характерные для основного заболевания.

6. Антибиотики, по нашим данным, не оказывают тромбoplastического действия; поэтому их можно применять при септических заболеваниях, осложняющихся тромботическим процессом, при инфарктах миокарда, осложняющихся пневмонией.

7. Учитывая токсическое действие антибиотиков, следует шире использовать хронически перемежающийся метод лечения (по примеру химиопрепаратов).

8. Необходимо в каждом случае учитывать индивидуальную реакцию больного (реакцию макроорганизма) на антибиотик, осведомляться у больного, как он в прошлом переносил те или иные антибиотики.

9. Первая (испытательная) доза должна быть малой.

10. Комбинированное применение антибиотиков с новокаином и экмолином выгодно не только вследствие пролонгирующего действия экмолина, но и снижения числа аллергических реакций.

11. Кристаллические препараты антибиотиков обеспечивают, наряду с высокой лечебной концентрацией, и наименьшее аллергическое и токсическое действие на организм.

КИШЕЧНЫЙ ДИСБАКТЕРИОЗ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БИОМИЦИНОМ БОЛЬНЫХ ДИЗЕНТЕРИЕЙ

Кандидат медицинских наук *Н. Ф. Голуб, Н. В. Петровская*

Институт инфекционных болезней АМН СССР (Киев)

В клинических отделениях института с 1953 г. изучалась терапевтическая эффективность при дизентерии взрослых нового отечественного антибиотика—биомицина. За этот же период в клинко-диагностической лаборатории накоплен сообщаемый ниже материал, касающийся изменения основной аэробной кишечной микрофлоры под влиянием антибиотиков, в первую очередь у больных, леченных биомицином.

Отечественные исследователи еще 20—25 лет назад наблюдали при кишечных расстройствах резкое изменение обычного состава кишечной микрофлоры, не связанное с приемами лекарственных препаратов (Е. И. Минкевич, И. Г. Петренко, Л. Г. Перетц, И. Р. Дробинский и др.). Изменение нормального состава кишечной микрофлоры у людей, называемое в литературе «дисбактериозом», выражается появлением значительного количества микробов, обычно не встречающихся у здоровых или встречающихся у них сравнительно редко.

Нарушение нормального пейзажа микрофлоры кишечника легко обнаруживается при посеве испражнений на дифференциальные среды (бактоагар Ж. Левина и др.). На этих средах при дисбактериозе, наряду с окрашенными колониями кишечной палочки, в большем или меньшем числе либо в подавляющем большинстве вырастают бесцветные, серые и голубоватые колонии. Иногда рост кишечной палочки отсутствует, и на чашках мы видим только культуру посторонних микробов — возбудителей того или иного инфекционного заболевания или сапрофитов.

При дизентерии дисбактериоз носит различный характер на разных этапах болезни. В начале заболевания, в острой стадии, а также при обострениях хронической дизентерии наблюдается резкое снижение в посевах количества колоний *V. coli* микробов. Нередко дизентерийные микробы вырастают на чаш-

ках в чистой культуре. Эту стадию можно назвать «специфическим» дисбактериозом. В стадии выздоровления, как об этом свидетельствуют наблюдения Л. Г. Дробинского, О. И. Минкевича и др., в составе кишечной микрофлоры происходит сдвиг в сторону увеличения количества параклещных микробов, протей и др. Его можно назвать «неспецифическим», или «постдизентерийным» дисбактериозом.

Применение сульфаниламидных препаратов и антибиотиков — хлорамфеникола, ауреомицина, тетрациклина, полимик-

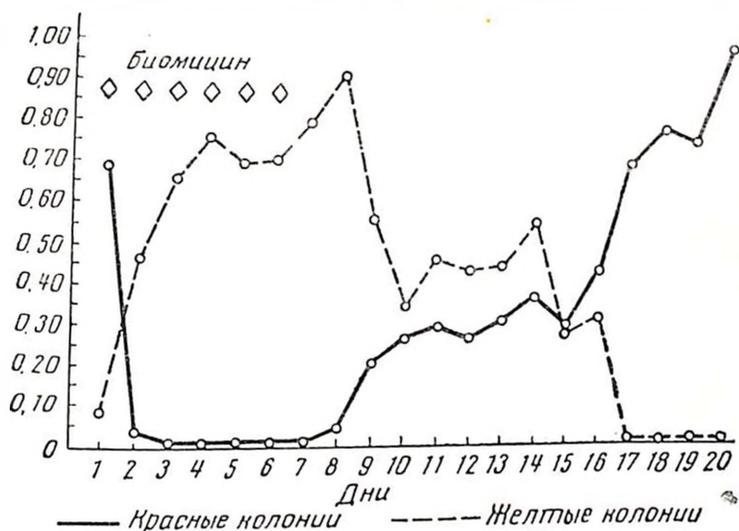


Рис. 57. Изменение характера колоний под влиянием биомицина.

сина, как известно из зарубежных литературных данных, а по нашим данным — применение биомицина вызывают изменение нормального состава кишечных микробов. Оно характеризуется, с одной стороны, уменьшением количества кишечной палочки, а с другой, — пышным развитием преимущественно протей и энтерококков за счет подавления антибиотиками микроорганизмов кишечной группы (Карер, Йов, Раймондо, Гудеман и др.). Такой дисбактериоз можно было бы назвать «лекарственным».

Мы изучали кишечную аэробную микрофлору у 210 больных дизентерией, получавших биомицин. Мы установили, что характер роста посева на дифференциальной среде закономерно меняется в период лечения биомицином. В первые дни лечения преобладают посевы с красными колониями, в последующие дни — с желтыми. После прекращения лечения биомицином вновь появляются посевы с красными колониями. Это изменение характера посевов в процессе лечения биомицином изображено на рис. 57.

Из графика видно, что уже на второй день количество посевов с красными колониями резко падает, а на третий день достигает нуля. Посевы с красными колониями вновь появляются лишь на восьмой день от начала лечения, т. е. на второй день после прекращения лечения. Постепенно количество посевов с красными колониями нарастает и к 20—25-му дню наступает полное восстановление обычного вида посевов, состоящего из красных колоний. Соответственно с уменьшением посевов с красными колониями, но в обратном порядке, изменяется показатель посевов с желтыми колониями. Желтые колонии в некотором числе посевов появляются уже на следующий день, постепенно количество их нарастает к восьмому дню, затем уменьшается и на 17-й день от начала лечения желтые колонии не обнаруживаются. В пожелтевших посевах, если не было сплошного роста, на бактоагаре Ж можно было различать несколько видов колоний: желто-голубые, желто-серые, желтоватые, оранжевые, голубоватые, а иногда, на периферии чашек — розовые разных оттенков.

При микробиологическом изучении отдельных колоний установлено, что желтые, оранжевые и розовые колонии представляют собой колонии кишечных палочек, изменившие окраску под влиянием рассеянных между ними щелочеобразующих желто-голубых колоний протей. Желто-голубые, круглые, изолированные, с ровными краями колонии, иногда с наклонностью давать сплошной рост, образуются протеем (О-форма). Колонии этого рода в период лечения биомицином и спустя несколько дней позже преобладали в посевах. Часто между ними находились голубоватые колонии палочек Моргана, редко — мелкие бесцветные колонии энтерококков и отдельные крупные и мелкие оранжевые колонии *V. coli*.

В половине случаев в разгаре дисбактериоза, т. е. на 6—7-й день от начала лечения биомицином, желто-голубые колонии протей или, реже, голубоватые колонии микробов Моргана вырастали в виде почти чистой или даже чистой культуры. В редких случаях в желтых посевах обнаруживались бесцветные колонии *V. paracoli*, фекального щелочеобразователя либо других, точно не установленных видов микробов.

Подробно нами изучено 105 штаммов микробов, выделенных у 45 больных в стадии «лекарственного» дисбактериоза. Подавляющее число штаммов (90) отнесено на основании их биологических свойств к микробам рода протей.

По морфологическим, культуральным и биохимическим свойствам все 105 штаммов можно было разделить на 4 группы. К первой группе отнесены 46 штаммов, принадлежащих к *Proteus mirabilis* и 2 штамма *Proteus vulgaris*; ко второй группе — 28 штаммов палочки Моргана; к третьей — 14 штаммов с разнообразной комбинацией признаков *Proteus mirabilis* и *Proteus morgani*. Определить вид, или, точнее, виды этой

группы штаммов не удалось. Остальные 15 штаммов являлись разновидностями *V. paracoli* и других не установленных видов микробов. Бактериостатическая доза биомицина составляла для *Proteus mirabilis* и *Proteus morgani* (20 штаммов) больше 100—150 γ /мл. В то же время для кишечной палочки и дизентерийных микробов бактериостатическая доза колебалась от 0,39 до 6 γ /мл.

Некоторые авторы видели в дисбактериозе причину желудочно-кишечных расстройств (Ниссле, Перетц). Другие считают дисбактериоз скорее следствием патологических процессов в кишечнике (Л. Б. Берлин, Л. С. Крейнин, Т. Б. Горгиев, Л. Т. Семикоз).

Однако в последнем случае, нам кажется, недоучитывается возможность обратного воздействия дисбактериоза на состояние кишечника.

Закономерное появление резко выраженного кишечного дисбактериоза при лечении дизентерийных больных биомицином представляет удобную возможность для изучения вопроса о значении дисбактериоза для организма. Некоторые попытки в этом направлении и сделаны нами при анализе сообщаемого ниже материала. Мы детально проследили на 85 больных, леченных биомицином, и на 85 больных, леченных синтомицином-левомицетином (контрольная группа), за появлением, развитием, длительностью и характером дисбактериоза.

Можно было предположить, что дисбактериоз прежде всего может повлиять на процесс репарации слизистой толстого кишечника и на сроки оформления стула. Эти показатели и были нами использованы для оценки значения «лекарственного» дисбактериоза в клинике дизентерии.

У всех 85 больных, леченных биомицином, наступил резкий дисбактериоз. Из 85 человек, леченных синтомицином-левомицетином, дисбактериоз в той или иной мере отмечен у 20. На рис. 58 показана зависимость появления дисбактериоза от лечения одним или двумя циклами. Первый цикл продолжался 6 дней; через 4—5 дней перерыва — второй цикл в течение 5 дней. Доза биомицина — 1,5—2 г в сутки, курсовая доза — 10 г (один цикл) и 14 г (двухциклового метод). В первом случае дисбактериоз продолжался 16 дней, во втором — 21 день. При лечении двумя циклами дисбактериоз сохраняет тот же характер, но наблюдается обычно без перерыва до 20—25-го дня от начала лечения.

У больных, леченных синтомицином-левомицетином, дисбактериоз был такого же рода, как и вызываемый биомицином; но наступал не всегда, длился только 2—3 дня и лишь у отдельных больных наблюдался дольше. Типичные случаи показаны на рис. 58.

Следует отметить, что после второго цикла лечения этими антибиотиками дисбактериоз не появлялся. Очевидно, при

первом цикле лечения у кишечной палочки вырабатывалась известная устойчивость к синтомицину, и микробы рода протей не имели условий для свободного развития.

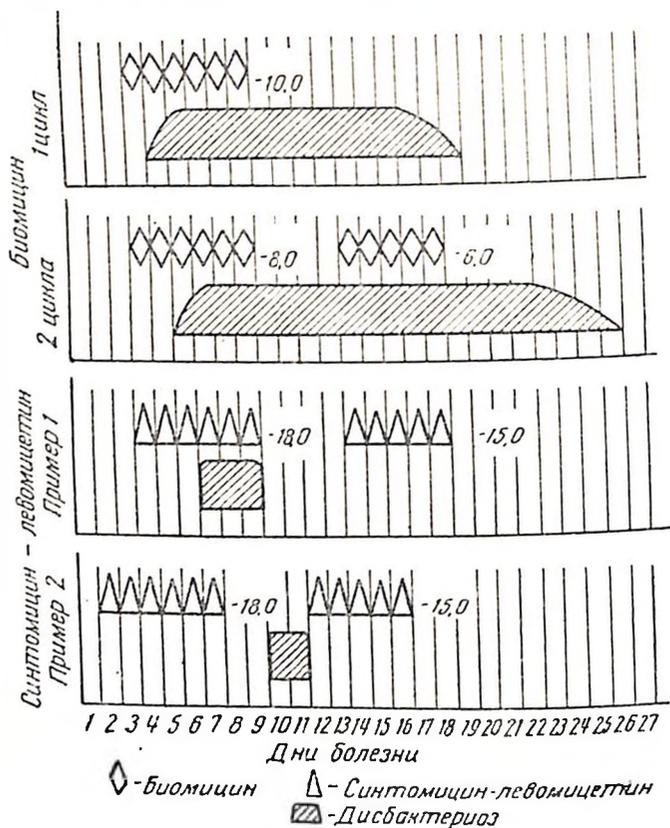


Рис. 58. Дисбактериоз при лечении.

Таблица 42

Влияние дисбактериоза на репарацию слизистой кишечника

Препарат	Всего обследовано	Всего с дисбактериозом	Дисбактериоз	
			не повлияло на репарацию слизистой	замедлило репарацию слизистой
число больных				
Биомицин	85	85	72	13
Синтомицин-левомицетин	85	20	20	—

Появление дисбактериоза в период лечения биомицином, нарастание его интенсивности и длительность не повлияли на постепенное утихание воспалительного процесса (катарально-

го, язвенного, геморрагического) и нормализацию слизистой. В ряде случаев слизистая полностью нормализовалась, несмотря на продолжавшийся дисбактериоз. У остальных 13 больных задержка репарации слизистой совпала с затянувшимся дисбактериозом, и мы не могли установить других причин, которые позволили бы объяснить замедление репарации. Из 85 больных, леченных синтомицином - левомецетином, дисбактериоз отмечен у 20.

Ни у одного из этих больных нельзя было подметить влияния дисбактериоза на ход репарации слизистой.

Резкий кишечный дисбактериоз не отразился на сроках оформления стула у 71 больного, леченного биомицином. У 14 больных задержка оформления стула, возможно, была связана с дисбактериозом. Ни у одного из 20 больных с дисбактериозом, леченных синтомицином-левомецетином, мы не установили задержки нормализации стула, связанной с дисбактериозом. Следует отметить, что у 8 человек задержка оформления стула совпала с задержкой репарации слизистой.

При лечении биомицином нередко наблюдались побочные явления в виде тошноты, рвоты, сухости или металлического привкуса во рту. Реже встречались трахеиты, фарингиты, сфинктериты и вагиниты.

Мы имели возможность проследить, как быстро достигается эффект сапирующего действия биомицина и насколько он стоек, на 98 бактериологически подтвержденных случаях дизентерии. Одновременно под нашим наблюдением находилась вторая группа таких же больных (100 человек), принимавших синтомицин-левомецетин. Из рис. 59 видно, что освобождение организма больного от возбудителей дизентерии при лечении биомицином шло быстрее, чем при лечении синтомицином-левомецетином. Из второй группы больных 6 человек упорно выделяли дизентерийные микробы после двучиклового лечения синтомицином-левомецетином, но как только их перевели на лечение

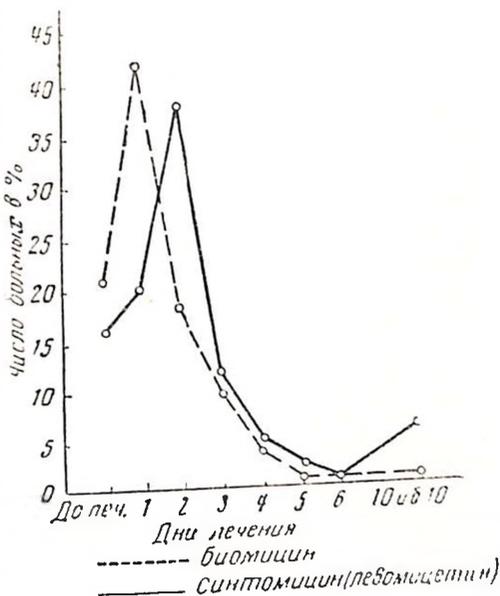


Рис. 59. Динамика высеваемости бактерий дизентерии в зависимости от вида лечения.

биомицином, выделение микробов сразу прекратилось и больше не возобновилось.

Из всех 210 больных 50 реконвалесцентов были обследованы бактериологически, некоторые многократно, через 1—15 месяцев после выписки из стационара, но дизентерийных микробов ни у одного из них не обнаружено. Из 210 больных 12 человек поступили в институт вторично с подозрением на дизентерию, но клинически у большинства из них диагноз не подтвердился. При многократных бактериологических исследованиях во время лечения только у одного из этих больных были выделены дизентерийные микробы, хотя в первый раз пребывания в стационаре возбудителей дизентерии он не выделял. В данном случае не исключена возможность вторичной инфекции. Очевидно, биомицин является препаратом, превосходящим по своей эффективности все другие, применявшиеся до сих пор для лечения дизентерии средства.

В ы в о д ы

1. Лечение больных дизентерией биомицином сопровождалось нарушением обычного состава кишечной микрофлоры за счет резкого уменьшения видов *V. coli* и интенсивного размножения микробов рода протей.
2. Дисбактериоз появляется на 3—4-й день от начала терапии и сохраняется 15—20 дней в зависимости от длительности лечения.
3. У подавляющего числа больных «лекарственный» дисбактериоз не отразился заметно на сроках репарации слизистой и нормализации стула.
4. У 13 обследованных больных имела место некоторая задержка репарации слизистой толстого кишечника, совпадавшая с затянувшимся дисбактериозом.
5. У 14 больных отмечалась задержка оформления стула при выраженном дисбактериозе. У восьми из них задержка оформления стула сопровождалась замедленной репарацией слизистой.
6. Несмотря на наличие «лекарственного» дисбактериоза, биомицин быстро и, повидимому, стойко освобождает организм от возбудителя дизентерии.

О ВЛИЯНИИ АНТИБИОТИКОВ НА ТАК НАЗЫВАЕМУЮ НОРМАЛЬНУЮ МИКРОФЛОРУ ЧЕЛОВЕКА

Кандидат медицинских наук *С. Д. Татарина*

Центральный институт усовершенствования врачей

В самые последние годы в отечественной и зарубежной литературе стали появляться работы о влиянии антибиотиков на так называемую нормальную микрофлору человека.

Мы изучали качественный состав аэробной кишечной микрофлоры больных хронической дизентерией в процессе их лечения стрептомицином с экмоллином. Курс лечения состоял из двух десятидневных циклов, разделенных десятидневным интервалом. Суточная доза стрептомицина равнялась 100 000 ед, экмоллина — 0,1 г. Наблюдения проводились в двух группах детей: 10 человек не выделяли возбудителей дизентерии (первая группа) и 15 человек выделяли палочки дизентерии Флеккснера в последние 2—4 недели перед лечением (вторая группа).

Испражнения каждого из 25 детей были исследованы шестикратно: до лечения, после 5—6 дней лечения, после 10 дней лечения, после 10 дней интервала, по окончании второго цикла лечения и через 2—3 недели по окончании полного курса. Всего было исследовано 148 проб испражнений, выделено более тысячи штаммов различных микроорганизмов, в том числе около 700 штаммов микробов кишечной группы.

Изучение качественного состава аэробной микрофлоры испражнений до начала лечения антибиотиками показало, что у половины обследованных больных хронической дизентерией в той или иной степени были выражены явления кишечного дисбактериоза. Более отчетливо эти явления были выражены во второй группе. Так, у одного ребенка в испражнениях обнаруживались только кокковые формы микробов, у другого — лактозонегативные, паракишечные палочки, у четверых детей паракишечные палочки выделялись наряду с другими микробами, но составляли значительную долю в общем пейзаже. В одном исследовании аэробная микрофлора испражнений была представлена паракишечными палочками и протеем. В испраж-

нениях пяти детей сахарозосбраживающие разновидности кишечной палочки доминировали над *B. coli* commune.

При обследовании обеих групп детей были обнаружены примерно одинаковые количества гемолизирующих штаммов микробов из группы кишечной палочки: из 87 штаммов, выделенных от детей первой группы, их было 11; из 94 штаммов, выделенных от детей второй группы, — 16. Возбудители дизентерии (*B. Flexneri*) у пятерых детей принадлежали к серотипу w.

После 5—6 дней приема внутрь стрептомицина с экмолином в микрофлоре испражнений произошли существенные качественные и количественные изменения. В первой группе они были относительно менее выражены. У всех детей еще обнаруживались типичные кишечные палочки, хотя интенсивность роста их на среде Левина и бактоагаре Ж значительно снизилась. Уменьшилось и количество выделяемых из испражнений сахарозосбраживающих вариантов кишечной палочки. У двоих детей все выделенные кишечные палочки оказались гемолизирующими. В испражнениях троих других детей появились цитрат-ассимилирующие разновидности. Увеличилось число детей, в микрофлоре которых преобладали гнилостные микробы (вульгарный протей).

Во второй группе только у двоих детей обнаружались типичные или отклоняющиеся по некоторым признакам палочки Флекснера; у всех остальных выявлены лишь кокковидные формы микробов, сочетавшиеся у четверых детей с дрожжевидными.

Таким образом, после 5—6 дней лечения у значительной части детей произошло замещение собственно бактериальной флоры кокковыми формами, появились дрожжевидные формы микроорганизмов, несколько оживилась гнилостная микрофлора. При наличии в испражнениях микробов кишечной группы количество их, судя по интенсивности роста, значительно снизилось.

После 10 дней лечения качественный состав микрофлоры испражнений изменился еще больше. Единичные штаммы сахарозоотрицательных или сахарозосбраживающих кишечных палочек были обнаружены только у четверых детей из обеих групп. У одного ребенка попрежнему, но в меньших количествах выделялись дизентерийные палочки Флекснера; у двоих были обнаружены фекальные щелочеобразователи; у четверых микрофлора была представлена почти исключительно гнилостными микроорганизмами; у остальных детей в испражнениях преобладали или даже обнаруживались в «чистой культуре» кокковые формы микробов.

После десятидневного перерыва в приеме антибиотиков качественный состав выделяемых микробов сильно изменился. Явления дисбактериоза на этом этапе лечения в значительной мере смягчились, что нашло выражение в преобладании в ис-

испражнениях большинства детей (у 22 из 24) типичной кишечной палочки. Исключение составили двое: у одного ребенка кишечная группа микробов была представлена исключительно цитратассимилирующими кишечными палочками, а у другого — вульгарным протеом и дрожжевидными формами микроорганизмов. Все еще выделялись дизентерийные палочки Флекснера у одного ребенка. У двоих, наряду с дрожжевидными формами, были обнаружены биохимически «инертные» микробы, приближающиеся по ряду свойств к фекальным щелочеобразователям.

Наступившие после второго десятидневного цикла лечения изменения в основном были сходны с изменениями, наблюдавшимися после первого цикла лечения. Теперь, как и раньше, привлекало внимание резкое снижение количества микробов в испражнениях, проявлявшееся, несмотря на обильный посев, в весьма слабой интенсивности роста на бактоагаре Ж и среде Левина. В ряде случаев при наблюдении в течение 72 часов (при 37°) на средах не обнаруживались видимые признаки роста. Кишечная палочка, как правило, в виде единичных колоний была обнаружена лишь у 25% обследованных детей. Возбудители дизентерии после второго цикла лечения не выявлены ни у одного ребенка.

У семи детей микрофлора испражнений была представлена только кокковыми формами микробов, а у остальных кокковые формы сочетались в тех или иных пропорциях с вульгарным протеом, дрожжевидными формами или с биохимически «инертными» микробами (в 6 исследованиях), видовую принадлежность которых установить не удалось. Эти культуры по своим свойствам более всего приближались к фекальным щелочеобразователям.

Таким образом, суммарные данные исследований, проведенных после 5—10 дней лечения стрептомицином с экмолином, говорят о том, что эти антибиотики вызывают у ряда больных детей значительное снижение количества микробов в испражнениях вплоть до полного исчезновения микробов кишечной группы. В испражнениях появляются отсутствовавшие ранее цитратассимилирующие разновидности кишечной палочки, ее безгазовые варианты, оживают гнилостные микроорганизмы (*B. proteus vulgaris*). Возбудители дизентерии исчезают обычно после 5—10 дней лечения и лишь в единичных случаях, которые мы склонны отчасти объяснить недостаточностью применявшихся доз стрептомицина, выделяются вплоть до начала второго цикла лечения.

Значительный интерес представляет появление биохимически «инертных» граммотрицательных неподвижных палочек, напоминающих по ряду свойств фекальные щелочеобразователи и проявляющих высокую степень устойчивости к действию стрептомицина. Факт выделения этих культур у 25% обследо-

ванных детей после введения в течение 10 дней антибиотиков, а также литературные данные (Д. Г. Кудлай, А. Ф. Мороз) позволяют предположить, что эти культуры представляют собой видоизмененные под действием стрептомицина и экмолина микробы кишечной группы. Значительную долю в микрофлоре испражнений детей при лечении стрептомицином с экмолином составляют микробы кокковой группы, сравнительно часто выделяются дрожжевидные формы.

Все это говорит о том, что в процессе лечения указанными антибиотиками состав аэробной кишечной микрофлоры резко изменяется по сравнению с таковым до начала лечения и особенно по сравнению с составом, характеризующим так называемую нормальную микрофлору кишечника детей этого возраста.

Через 2—3 недели по окончании полного курса лечения происходит относительная нормализация состава аэробной кишечной микрофлоры в испражнениях, но у 75% обследованных детей обнаруживаются сахарозосбраживающие и цитратассимилирующие разновидности кишечной палочки, паракишечные и гнилостные бактерии.

Таким образом, наши наблюдения свидетельствуют о том, что длительный, в течение 10 дней, прием внутрь стрептомицина с экмолином приводит к почти полному исчезновению так называемой нормальной кишечной микрофлоры. Это отмечается, судя по литературным данным, также при приеме других антибиотических препаратов и является нежелательным следствием их применения.

Клиницисты должны учитывать приведенные данные с целью предотвращения возможного гиповитаминоза К и гиповитаминоза комплекса В, развития различного рода кишечных расстройств, кожных поражений и т. п. Следует, однако, сказать, что описанные нами изменения микрофлоры не вызвали у обследованных детей каких-либо осложнений.

Нам не удалось установить связи между замедленной нормализацией стула у некоторых детей и наличием у них кишечного дисбактериоза.

ЛЕЧЕНИЕ БИОМИЦИНОМ ВЗРОСЛЫХ, БОЛЬНЫХ ДИЗЕНТЕРИЕЙ

Проф. Г. И. Хоменко,
кандидат медицинских наук Н. И. Риченко,
кандидат медицинских наук Е. А. Дубинская

Институт инфекционных болезней АМН СССР (Киев)

В Институте инфекционных болезней АМН СССР в Киеве в 1953—1954 гг. изучалась эффективность биомицина при лечении взрослых, больных дизентерией. Кроме клинических наблюдений, были проведены исследования чувствительности микробов дизентерийной группы к биомицину, а также определялось наличие и содержание антибиотика в сыворотке крови больных.

При испытании *in vitro* биомицин оказался наиболее активным веществом, задерживающим рост возбудителей дизентерии, брюшного тифа и кишечной палочки: в 60 раз активнее сапазина, в 20 раз активнее стрептомицина, в 4 раза активнее синтомицина, в 2 раза активнее фурациллина и активнее левомицетина. Лабораторные данные показали, что возбудитель дизентерии В. Sonne несколько устойчивее к биомицину, чем В. Flexneri.

В клиническом отделении института применено лечение биомицином у 124 больных острой формой дизентерии и у 34 больных хронической дизентерией. Больные были в возрасте от 20 до 50 лет. С дизентерией средней тяжести было 110 человек, с легким течением заболевания — 46 и с тяжелым течением — двое. Проявления общей интоксикации и колитического синдрома соответствовали тяжести клинического течения болезни. Диагноз дизентерии был бактериологически подтвержден у 123 больных (77%). У 100 больных были высеяны палочки дизентерии Флекснера, у 23 — дизентерии Зонне. У 35 человек (23%) высеять дизентерийных микробов не удалось.

Ректороманоскопическое исследование, проведенное перед лечением, показало, что у большинства больных были катарральные или катаррально-геморрагические изменения слизистой дистального отдела толстого кишечника, у меньшинства — катаррально-эрозивные или (преимущественно) катаррально-

язвенные, у 2 больных — катарально-полипозные изменения и разрыхленность слизистой.

Методика применения биомицина изменялась в процессе наблюдения за больными. Изучался вопрос о кратности приема и применении циклового лечения. Изменения кратности приема контролировались определением концентрации биомицина в сыворотке крови больных. В начальной стадии изучения больные получали всего 10 г препарата при однокциловом курсе лечения: первые два дня по 0,5 г биомицина 4 раза в сутки, последующие 4 дня — по 0,5 г биомицина 3 раза в сутки. В такой дозировке получили препарат 43 человека. У большинства из них отмечен хороший эффект, однако нескольким больным пришлось назначить второй, дополнительный цикл лечения, что и дало повод предложить двухцикловый курс. Такой метод применен у 115 больных. Первый цикл длился 6 дней, второй — 5—6 дней с перерывом между циклами в 4 дня. Больной получал за сутки 1,5 г препарата — через 8 часов по 0,5. Лечение начиналось обычно с первых суток пребывания больного в клинике. Биомицин в сыворотке крови обнаруживается в течение 12 часов после приема 0,5 г его. Это дает основание предполагать, что даже двукратный прием биомицина может дать хороший лечебный эффект.

При оценке эффективности лечения биомицином учитывались следующие показатели: уменьшение явлений интоксикации, исчезновение болевого синдрома и явлений спастического колита (спазм сигмовидной кишки), оформление стула, исчезновение патологических примесей в испражнениях (кровь, слизь), нормализация слизистой дистального отдела толстого кишечника и прекращение высеваемости возбудителя дизентерии из испражнений.

Цифровые данные по этим показателям представлены в табл. 43, из которой видно, что купирование клинических проявлений заболевания при применении биомицина у больных

Таблица 43

Показатели эффективности лечения антибиотиками больных дизентерией	Число больных	Нормализация температуры	Исчезновение болей интоксикации	Исчезновение в стуле		Появление оформленного стула	Исчезновение болей в животе	Прекращение высеваемости микробов
				крови	слизи			
Синтомицин	270	2—3-й	2—3-й	3-й	3—4-й	6—8-й	4—5-й	5—7-й
Левомицетин	144	2—3-й	2—3-й	3-й	3—4-й	6—7-й	4-й	5—6-й
Биомицин	158	2-й	2-й	2—3-й	3-й	3—5-й	2—3-й	2—4-й

острой формой дизентерии наступало в первые 2—3 дня. Исчезали явления интоксикации и снижалась температура до нормы в первые 2 дня от начала лечения, кровь в испражнениях исчезала на 2—3-й день, слизь — на 3-й день, стул оформлялся на 3—5-й день, боли в животе проходили на 2—3-й день, спазм сигмовидной кишки и ее чувствительность — ко 2—3-му дню. Все эти сроки у больных хронической дизентерией удлиннялись, иногда даже в 2 раза. У 10 больных во время второго цикла лечения наблюдались слабо выраженные рецидивы дизентерии продолжительностью от 1 до 3 дней. Превалирующее большинство больных освобождалось от микроба-возбудителя ко 2—3-му дню, редко — на 4-й день. У 3 больных возбудитель высеивался еще на 6—10-й день от начала лечения; у одного больного возбудитель высеивался и после окончания двухциклового лечения. Почти у всех больных слизистая дистального отдела толстого кишечника нормализовалась после клинического выздоровления и освобождения от возбудителя. После окончания лечения нормализация слизистой (по данным ректороманоскопии) наступила у 107 реконвалесцентов (68%), у остальных (32%) к этому сроку еще оставались катарральные изменения слизистой. Таким образом, у 155 больных из 158, леченных биомицином, наступило полное клиническое выздоровление.

У леченных биомицином нередко отмечались побочные явления, выразившиеся в тошноте, рвоте, головной боли, в усилении общей слабости, головокружении, иногда в гиперемии зева и мягкого неба; у одного больного в связи с лечением появилась сыпь на коже. С применением серий биомицина в таблетках побочные явления возникали значительно реже и отмечались только у 15% больных. После прекращения приема препарата они скоро проходили. Токсического влияния препарата на сердечно-сосудистую систему мы не отметили. Не было нарушений дыхания, мочеотделения. Не выявлено изменений белой крови. Большинство реконвалесцентов через 2 месяца после выписки прошли клинико-эпидемиологическое обследование и оказались здоровыми (Н. Г. Борисенко, В. И. Формазюк). Трое из болевших острой дизентерией поступили повторно с рецидивом на 17-й, 22-й и 24-й день после выписки из стационара. У всех троих дизентерия была вызвана палочкой Флекснера. После дополнительного курса лечения биомицином у этих больных наступило устойчивое выздоровление.

Если сравнить результаты лечения больных дизентерией биомицином с результатами лечения другими антибиотиками, то предпочтительнее следует отдать биомицину.

На основании наших, хотя и немногочисленных, наблюдений можно прийти к такому выводу: биомицин является наиболее эффективным из существующих в настоящее время средств для лечения как острой, так и хронической дизентерии у взрослых больных.

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ ДИЗЕНТЕРИИ У ВЗРОСЛЫХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АНТИБИОТИКАМИ

Н. Г. Борисенко

Институт инфекционных болезней АМН СССР (Киев)

Наиболее широко при лечении дизентерии используются синтомицин и левомицетин с 1950 г. и биомицин — с 1952 г. Целью настоящей работы являлось изучение отдаленных результатов лечения антибиотиками больных острой дизентерией, вызываемой *B. Flexneri* и *B. Sonne*, путем длительного наблюдения за ними после выписки из клиники.

В течение 1952—1955 гг. под нашим наблюдением находилось 167 реконвалесцентов в возрасте от 20 до 78 лет; из них после острой дизентерии, вызванной *B. Flexneri*, 113 человек, вызванной *B. Sonne* — 54 человека. В течение 6 месяцев мы наблюдали 54 человека, в течение 1 года — 50, в течение 1½ лет — 39, в течение 2½ лет — 14, в течение 3 лет — 10 человек. Госпитализированы были через 3 дня от начала заболевания 107 человек, через 5 дней — 27, через 10 дней — 18, позже 10 дней — 15 человек. 106 человек перенесли острую дизентерию средней тяжести, у 59 отмечено легкое течение и только у двоих течение болезни было тяжелым.

При поступлении больных в клинику состояние слизистой оболочки дистального отдела толстого кишечника характеризовалось катарально-язвенным поражением у 38 человек, катарально-эрозивным — у 28, катарально-геморрагическим — у 44, катаральным — у 57. Сопутствующие заболевания были у 96 человек (57,4%): инвазия гельминтами — у 44, нарушение секреции желудка — у 22, сочетание глистной инвазии с нарушением секреции желудка — у 17, другие заболевания — у 13 человек.

В клинических отделениях Института инфекционных болезней АМН СССР циклически-курсовое лечение синтомицином было проведено у 78 человек, левомицетином — у 38, биомицином — у 51. Синтомицин 14 больным был назначен после одного цикла лечения сульфаниламидными препаратами (фта-лазол, норсульфазол). У 8 больных после одного-двух циклов лечения синтомицином проведен один цикл лечения биомици-

ном в связи с продолжающимся выделением бактерий или возникновением обострения дизентерии в периоде лечения.

При приеме антибиотиков были отмечены побочные явления в виде тошноты и рвоты, различных высыпаний на коже, медикаментозной ангины, головной боли. При лечении синтомицином побочные явления наблюдались чаще.

Все реконвалесценты были выписаны из стационара в состоянии клинического выздоровления и бактериологического очищения. Тканевое выздоровление отставало от клинического, как это отмечалось и при лечении сульфаниламидами; по данным ректороманоскопии, половина реконвалесцентов, независимо от вида применяемого антибиотика, выписана с различно выраженными катарральными изменениями слизистой оболочки дистального отдела толстого кишечника.

Наблюдение за реконвалесцентами после выписки из клиники заключалось в периодических обследованиях их в поликлиническом отделении института с применением ректороманоскопии, копроцитоскопии и бактериологического исследования. При наличии показаний применялись и другие методы исследования: общий анализ крови, рентгеноскопия грудной клетки и желудочно-кишечного тракта, исследование желудочного сока. Ежемесячно осуществлялись патронаж на дому, эпидемиологическое обследование очагов по месту жительства реконвалесцентов.

Для суждения об излечении мы пользовались не только данными о клиническом выздоровлении и бактериологическом очищении, но также учитывали данные ректороманоскопии о тканевом выздоровлении.

Таблица 44

Сроки излечения больных острой бактериальной дизентерией при лечении антибиотиками

Препарат	Всего больных	Сроки излечения							
		до 2 месяцев (в днях)					свыше 2 месяцев (в месяцах)		
		15	21	30	45	60	3	4	6
число больных									
Синтомицин	78	10	18	25	7	7	5	3	3
Левомецетин	38	5	15	15	2	1	—	—	—
Бноминин	51	3	11	21	9	7	—	—	—
Всего	167	13	44	61	18	15	5	3	3

Из табл. 44 видно, что полное излечение в течение двух месяцев наступило у 156 человек, т. е. у 93,4%. У 11 человек

(6,6%) излечение наступило в более поздние сроки, но не позже 6 месяцев со дня заболевания. Четверо из этих больных поступили повторно для стационарного лечения. Затяжное течение (хроническая дизентерия) наблюдалось только у лиц, леченных синтомицином.

Мы попытались проанализировать причины затяжного течения острой дизентерии. У 8 человек из 11 была обнаружена двойная инвазия гельминтами (трихоцефалез и аскаридоз), у двоих — гипо- и ацидная секреция желудка, у одного — выраженный вегетативный невроз.

Выделение возбудителей дизентерии того же вида и типа обнаружено у 4 человек из 11 в различные сроки после выписки из стационара: через 2, 3, 4 и 8 месяцев. Реинфекция наступила у одного человека тем же видом возбудителя через 1 год и 3 месяца после излечения первичного заболевания.

В ы в о д ы

1. Длительность течения острой дизентерии, вызванной бактериями Флекснера и Зонне, при лечении антибиотиками (синтомицин, левомецетин, биомицин), определяемая с учетом всех показателей излечения (клинического, тканевого, бактериологического очищения), не превышает двух месяцев со дня заболевания.

2. Затяжное течение дизентерии, свыше 2 месяцев, наблюдалось у больных, леченных синтомицином. Длительность хронической дизентерии, по нашим данным, ограничивается сроком в 6 месяцев. Причинами перехода острой дизентерии в хроническую форму у больных, находившихся под нашим наблюдением, послужили, повидимому, глистная инвазия, нарушение секреции желудка и вегетоневроз.

3. Лучшими препаратами для лечения дизентерии мы считаем биомицин и левомецетин.

ОПЫТ ЛИКВИДАЦИИ ДИЗЕНТЕРИЙНОГО БАЦИЛЛОВЫДЕЛЕНИЯ ПУТЕМ ПРИМЕНЕНИЯ СТРЕПТОМИЦИНА С ЭКМОЛИНОМ

В. А. Рыкова, кандидат медицинских наук *В. И. Абрамова*

Московская клиническая инфекционная больница № 1

Борьба с бациллоносительством после перенесенной дизентерии представляет одну из важных задач здравоохранения.

При ректороманоскопическом исследовании хронических бацилловыделителей, а также при патологоанатомических исследованиях обнаруживают незажившие язвы, кровоточащие полипы, рубцы, гиперемию слизистой толстого кишечника, остатки дифтеритических пленок. Хронический носитель дизентерийных бактерий оказывается по существу больным, хотя заболевание его может длительно протекать скрыто и до поры, до времени не выявляться (И. Р. Дробинский).

Трудность ликвидации бациллоносительства после дизентерии связана с тем, что огромное количество предложенных для этого средств оказалось малоэффективным. По данным Ленинградского института имени Пастера, процесс самоочищения больного организма от дизентерийных микробов в 40% требует 10 дней, а в 50% — больше; около 10% больных становятся хрониками.

По предложению З. В. Ермолевой, мы применили для борьбы с бациллоносительством комбинацию экмолина со стрептомицином. Известно, что каждый из этих антибиотиков обладает самостоятельным бактериостатическим и бактерицидным действием по отношению к возбудителям дизентерии. Возбудитель дизентерии чувствителен к 3—8 ед стрептомицина. Экмолин подавляет рост бактерий дизентерии Флекснера и в меньшей степени — дизентерии Шига. Чрезвычайно ценным качеством экмолина являются его свойства пролонгировать действие стрептомицина и препятствовать образованию устойчивых к стрептомицину форм различных микробов. По данным Г. Ф. Гаузе, при приеме стрептомицина *per os* он не всасывается и не обнаруживается в крови. Однако исследования

З. В. Ермольевой и Б. В. Равич показали, что экмолин, введенный вместе со стрептомицином *per os*, способствует всасыванию стрептомицина из пищеварительного тракта.

В 1952—1953 гг. мы изучали действие экмолина со стрептомицином при упорном бациллоносительстве. Препараты применялись *per os*; 250 000 ед стрептомицина и 0,12 экмолина растворялись в 15 мл кипяченой воды. Больные получали в течение 4—10 дней по 5 мл этого раствора 3 раза в день за полчаса до еды, запивая их $\frac{1}{4}$ стакана воды. Под наблюдением находился 61 взрослый больной (34 мужчины и 27 женщин).

До применения экмолина со стрептомицином больные лечились сульфамидами с вакциной (4 человека), сульфамидами с гемотерапией (1 человек), сульфамидами с озокеритом (1 человек), комбинированным методом — сульфамидами, лечебными клизмами и ионофорезом с сульфидином (5 человек). Несмотря на лечение, палочки дизентерии продолжали выделяться: палочки Флекснера у 57 человек, палочки Зонне — у 2 человек, палочки Ньюкестл — у 1 человека, палочки Шмитц-Штуцера — у 1 человека. Бацилловыделение продолжалось у 42 больных в течение 1 месяца, у 13 больных — 2 месяца, у 4 больных — 3 месяца. Большого внимания заслуживают 2 случая, когда бацилловыделение продолжалось 2 и 3 года. После применения стрептомицина с экмолином бацилловыделение прекратилось у всех больных. Следует отметить успешное действие препаратов и у 2 больных с многолетним бацилловыделением. Оба эти больные проверены катamnестически. Больные чувствуют себя хорошо, и в течение 2 лет многократные посеы оказываются отрицательными.

Никаких побочных явлений от применения стрептомицина с экмолином мы не наблюдали. Лишь у одной больной, страдавшей к тому же гипертонической болезнью, была отмечена головная боль во время лечения.

В ы в о д ы

1. У 61 больного с бациллярной дизентерией, сопровождавшейся бацилловыделением различной продолжительности, был применен стрептомицин с экмолином.

2. После применения стрептомицина с экмолином бацилловыделение прекратилось у всех больных. Следует особо отметить положительный эффект этого метода при хронической дизентерии, сопровождавшейся многомесячным бацилловыделением.

3. Для ликвидации дизентерии целесообразно в общем комплексе санитарно-гигиенических и оздоровительных мероприятий применять стрептомицин с экмолином у всех больных дизентерией и у подозрительных на дизентерию.

О СИНТОМИЦИНОУСТОЙЧИВЫХ ВАРИАНТАХ ДИЗЕНТЕРИЙНЫХ И БРЮШНОТИФОЗНЫХ БАКТЕРИЙ, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ

Кандидат биологических наук *Б. Г. Затуловский*

Киевский институт эпидемиологии, микробиологии и гигиены и Институт инфекционных болезней АМН СССР

Настоящие исследования были проведены с целью выяснить возможность образования синтомициноустойчивых вариантов дизентерийных и брюшнотифозных бактерий в организме больного под влиянием лечения синтомицином. Чувствительность бактерий испытывалась методом серийных разведений на мясо-пептонном бульоне.

В опытах, проведенных в 1952 г., когда лечение синтомицином только начало приобретать широкий размах, было исследовано 176 штаммов дизентерийных микробов, выделенных от больных (*B. Flexneri* и *B. Sonne*). Бактериостатические концентрации синтомицина для дизентерийных бактерий колебались от 1 до 15 γ /мл. Более чувствительными к препарату оказались палочки Флекснера, бактериостатический титр для которых ни в одном случае не превышал 6 γ /мл. Антибактериальный титр синтомицина для большинства 73 (из 78) испытанных штаммов Зонне равнялся 10—8 γ /мл. Таким образом, бактерии Зонне оказались в среднем в 3—4 раза более устойчивыми к антибиотику, чем палочки Флекснера.

Различные серологические типы бактерий группы Флекснера (*w* и *v*) почти не отличались по своей чувствительности к синтомицину. В ряде случаев нам представилась возможность сравнить чувствительность к синтомицину дизентерийных бактерий, выделенных у одного и того же больного во время лечения и через разное время после его окончания, однако ни разу не удалось констатировать повышения резистентности микробов к антибиотику в процессе лечения.

В конце 1953 г. нам впервые пришлось столкнуться с высокоустойчивыми к синтомицину дизентерийными бактериями, выделенными от больных.

В 1954 г. мы исследовали 311 культур дизентерийных микробов, выделенных на протяжении года у 235 больных с острой и хронической дизентерией. Бактериостатические концентрации синтомицина для дизентерийных бактерий в 1954 г. в отличие от 1952 г. колебались в весьма широких пределах — от 2 до 1440 γ /мл. Из 311 штаммов 106 (34%) были высокорезистентными по отношению к синтомицину: бактериостатические концентрации антибиотика для этих культур равнялись 200—400 γ /мл и выше. Из 181 исследованного штамма В. Flexneri 91 штамм (50%) оказался в высокой степени устойчивым к синтомицину: антибактериальный титр синтомицина для 88 штаммов составлял 200—400 γ /мл, а для трех штаммов — 640—800 γ /мл.

Среди 88 изученных культур В. Sonne около 5% штаммов обладали высокой резистентностью к препарату (800—1440 γ /мл). Таким образом, высокорезистентные к синтомицину штаммы встречались значительно чаще среди возбудителей дизентерии Флекснера (50%), чем среди возбудителей дизентерии Sonne (5%). Это можно, нам кажется, связать с тем обстоятельством, что при дизентерии Флекснера значительно чаще, чем при дизентерии Sonne, наблюдаются затяжные, хронические формы заболевания, при которых надолго задерживается освобождение организма от возбудителя. В этих условиях при лечении более вероятны случаи продолжительного контакта антибиотика с возбудителем, необходимого для адаптации микробов.

На основании вышеизложенного следует прежде всего сделать вывод о том, что в 1954 г. произошло значительное снижение по сравнению с 1952 г. чувствительности дизентерийных возбудителей к синтомицину в связи с адаптацией бактерий к препарату, который находит все более широкое применение. Среди исследованных нами штаммов типа w устойчивых к синтомицину оказалось значительно больше (64%), чем среди штаммов типа v (19%). Высокоустойчивые штаммы были найдены у 32,7% всех больных. Из 137 больных дизентерией Флекснера высокорезистентные штаммы были выделены у 45% (62 человека). При хронической дизентерии такие штаммы выделялись вдвое чаще, чем при острой.

Можно полагать, что при лечении хронической дизентерии создаются особенно благоприятные условия для формирования синтомициноустойчивых форм возбудителей. Синтомицин, как известно, — препарат бактериостатического действия, и при обычно применяемых средних дозах концентрация его в организме недостаточна, чтобы подавить жизнеспособность всех возбудителей, а при длительном и повторном лечении наиболее вероятно привыкание бактерий к антибиотику.

Анализ историй болезней свидетельствует о том, что нередко при хронической дизентерии синтомицин прописывается мно-

гократно и длительно, несмотря на то, что выраженного и стойкого эффекта при этом не наблюдается. Так, например, в одном детском специализированном учреждении ряду больных на протяжении 5—10 месяцев было назначено по 5—9 курсов лечения данным препаратом. Некоторые из этих больных получили по 100 г синтомицина.

У всех указанных больных в процессе лечения были выделены устойчивые к синтомицину штаммы. Многократное применение антибиотика не дало желаемых результатов; в частности, трудно было ожидать при наличии в организме высокорезистентных к синтомицину возбудителей санлирующего действия данного препарата.

Известно, что больные, длительно выделяющие возбудителей, особенно синтомициноустойчивых, представляют большую эпидемиологическую опасность: они могут быть источником заражения окружающих устойчивыми расами дизентерийных микробов.

В свете изложенного не только целесообразно, но и настоятельно необходимо определять чувствительность к антибиотикам бактерий, выделенных у больных в процессе лечения.

Для проверки степени стабильности вновь приобретенного свойства — резистентности к синтомицину — часть культур со сроком хранения до одного года была подвергнута повторному исследованию на чувствительность к синтомицину. Культуры хранились на полужидком агаре под вазелиновым маслом при комнатной температуре. Из 62 проверенных штаммов только у 6 было отмечено снижение устойчивости, причем у четырех из них — до исходного титра.

Четыре культуры *B. Flexneri* многократно пересеивались на чашках с мясо-пептонным агаром. При проверке культур после 10-го, 20-го и 30-го пассажей снижения устойчивости к синтомицину не отмечалось. Шесть резистентных штаммов подверглись пересевам с мясо-пептонного агара на желчный бульон. После семи таких пассажей у 2 штаммов было констатировано снижение устойчивости (у одного штамма — в 2 раза, у другого — в 40 раз). Резистентность к синтомицину одного штамма мы пытались снизить с помощью пассажей через организм белых мышей. Десять таких пассажей не привели к повышению чувствительности культуры к синтомицину.

Экспериментальным данным соответствуют следующие клинические наблюдения. У 13 больных устойчивые к синтомицину штаммы выделялись многократно на протяжении до 10 месяцев, причем 7 больных длительное время (до 6 месяцев) не получали синтомицина и можно было ожидать реверсии синтомициноустойчивых бактерий. Но это произошло только у одного больного, у которого через 5 месяцев после окончания лечения синтомицином стали выделяться чувствительные к нему штаммы.

Многokратное выделение резистентных штаммов из организма больного на протяжении длительного времени свидетельствует о стабильности данных культур.

Резюмируя приведенные данные, можно отметить, что резистентность к синтомицину у большинства изученных штаммов является, повидимому, достаточно стойким свойством.

Большое значение, как известно, имеет перекрестная устойчивость бактерий к разным антибиотикам и другим препаратам. Нами было проведено изучение чувствительности к биомицину 207 культур, из которых 93 обладали высокой устойчивостью к синтомицину: ни один из этих штаммов не был устойчив к биомицину, все резистентные к синтомицину штаммы характеризовались достаточно высокой чувствительностью к биомицину. Синтомициноустойчивые штаммы оказались чувствительными также к препарату нитрофуранового ряда — фурацилину.

Мы занимались также выяснением возможности образования синтомициноустойчивых вариантов бактерий брюшного тифа в организме больного под влиянием лечения. В 1952 г. было исследовано 70 штаммов, выделенных у больных и бациллоносителей. Чувствительность к синтомицину 28 штаммов, выделенных до лечения антибиотиками, составляла в среднем 6—8 γ /мл. Из 42 штаммов, полученных во время лечения или после его окончания, 8 отличались повышенной устойчивостью к синтомицину (до 40 γ /мл). Образования высокорезистентных форм наблюдать не удалось. Из 8 культур с повышенной устойчивостью к синтомицину 6 были выделены от 6 бациллоносителей, безуспешно лечившихся синтомицином, левомицетином и ауреомицином, и один — от больного брюшным тифом, получавшего синтомицин. Хранение указанных штаммов в лабораторных условиях в течение 3—6 месяцев привело к снижению устойчивости. Лишь у одного штамма сохранилась в полной мере повышенная резистентность к препарату (40 γ /мл). Полученные данные косвенно подтверждают предположение о том, что синтомициноустойчивость исследованных нами штаммов является приобретенной в результате длительного контакта с антибиотиком в процессе лечения. Повидимому, новое свойство — устойчивость к антибиотику — в последнем случае было еще наследственно недостаточно закреплено и вследствие этого очень лабильно.

ВЛИЯНИЕ АНТИБИОТИКОВ НА ТЕЧЕНИЕ СКАРЛАТИНЫ И КОКЛЮША

Член-корреспондент АМН СССР проф. *А. И. Доброхотова*

Институт педиатрии АМН СССР

Пенициллинотерапия привела к большим сдвигам в течении скарлатины, способствовала уяснению ее патогенеза и произвела настоящий переворот в режиме и длительности госпитализации.

Около полувека назад была установлена как минимум 42-дневная продолжительность госпитализации больных скарлатиной при условии клинического выздоровления. Срок этот обуславливался, с одной стороны, тяжестью и длительностью процесса, а с другой — опасностью заражения здоровых детей. Но, несмотря на такой срок, после выписки наблюдались довольно часто (до 10%) поздние заражения.

М. А. Шишлянникова, изучавшая динамику течения скарлатины за 30 лет (с 1920 по 1949 г.) в условиях одной и той же больницы, показала, что, несмотря на более легкое течение скарлатины, наметившееся в последние годы, процент осложнений оставался почти тем же. Летальность при скарлатине обуславливалась главным образом развитием септических форм с множественными гнойными очагами. И если токсические формы поддавались лечению сывороткой, то для лечения септических форм мы были мало вооружены. Особенно часты и тяжелы были септические формы у детей раннего возраста. По данным отчета московских больниц, относящимся к 1907 г., летальность среди детей в возрасте до одного года доходила до 33%. Помимо тяжелых форм с тенденцией перехода в септические, наблюдались осложнения, развивавшиеся чаще всего в период между 10-м и 15-м днем (50—60%), и при более легких формах скарлатины.

В настоящее время летальность почти полностью ликвидирована. За последние 5 лет не было ни одного случая смерти от скарлатины более чем на 3000 детей, прошедших через клинику. Гладкое течение, под которым мы понимаем отсутствие не только явных, с определенной локализацией осложнений, но

и небольших температурных колебаний, в прежние годы отмечалось едва ли у 30% больных; в настоящее время скарлатина протекает так у 70—80% больных детей. Процент осложнений, по данным различных больниц, колеблется от 4 до 12. Изменился и характер осложнений, — почти отсутствуют гнойные процессы, единичные же случаи их, как правило, оказываются обострениями хронических гнойных процессов (хронические гнойные отиты). Из осложнений чаще всего наблюдаются ангины, катаральные отиты и лимфадениты. Эти сдвиги особенно заметны у детей раннего возраста, у которых ранее преобладали осложнения гнойно-септического характера. Снизилось число «опасных возбудителей», а следовательно, и заражений от поздних контактов здоровых детей с выписанными из скарлатинного отделения. Длительность пребывания 80—90% больных в скарлатинном отделении, определяемая клиническим течением, не превышает 15—20 дней. Возникает вопрос о возможности и более ранней выписки.

Клинические проявления начального периода скарлатины (повышение температуры, сыпь, ангина) обусловлены влиянием специфического токсина. Известно, что непосредственно на этот начальный симптомокомплекс скарлатины пенициллин существенного влияния не оказывает. Тем не менее, согласно исследованиям, проведенным в нашей клинике (Л. А. Шпаро, В. П. Брагинская, Ф. М. Нахибашева), воспалительные явления в миндалинах (клинические изменения и клеточная реакция) под влиянием пенициллина исчезают несколько быстрее, чем без него. Пенициллин, подавляя жизнедеятельность стрептококков, препятствует дальнейшему развитию септических очагов и благодаря этому является могущественным средством лечения в начальном периоде тяжелых и средней тяжести форм скарлатины. Пенициллин препятствует также развитию гнойных очагов, если он применяется в начале становления того или иного осложнения.

Но введение пенициллина не может ликвидировать инфекционного процесса в целом. После всякого раздражения имеется последствие. Оно представляет собой ту фазу инфекционного процесса, называемую А. А. Колтыпиным, а также рядом других авторов аллергической, или второй, фазой скарлатины, которая характеризуется высокой специфической и неспецифической чувствительностью ко всякого рода раздражениям. Многочисленные микробиологические исследования, а также исследования в лаборатории нашей клиники (З. М. Михайлова) показали, что под влиянием пенициллина, в зависимости от метода его применения и индивидуальности, высеv стрептококка из зева и носа прекращается через 24—72 и более часов. Однако после прекращения введения пенициллина стрептококк вновь появляется, правда, несколько утратив свои агрессивные свойства. Можно предполагать, что

здесь имеет место также либо эндогенное обсеменение (стрептококк может сохраняться, по данным Х. Х. Планельеса и Н. В. Свикиной, в лимфоузлах), либо перекрестная инфекция, так как стрептококк может появляться в зеве в различные сроки у различных детей.

Проведенное в нашей клинике (В. П. Брагинская) изучение возможности предотвращения последующих осложнений

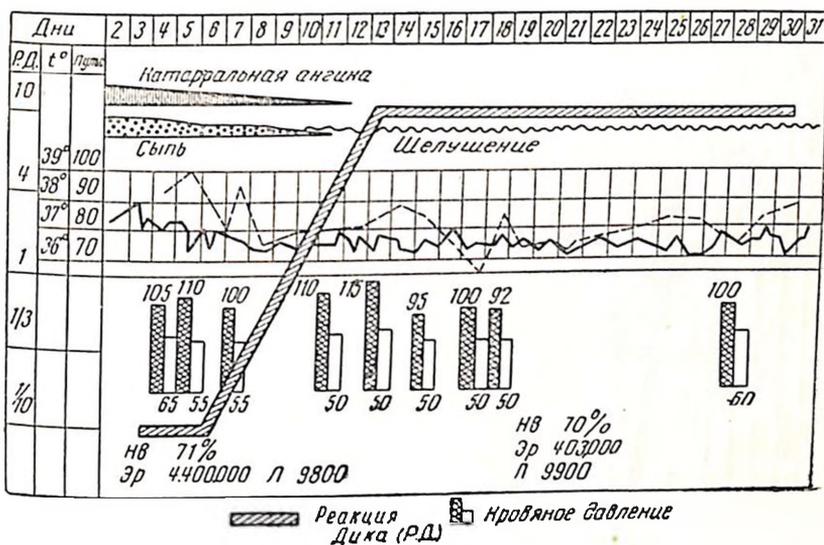


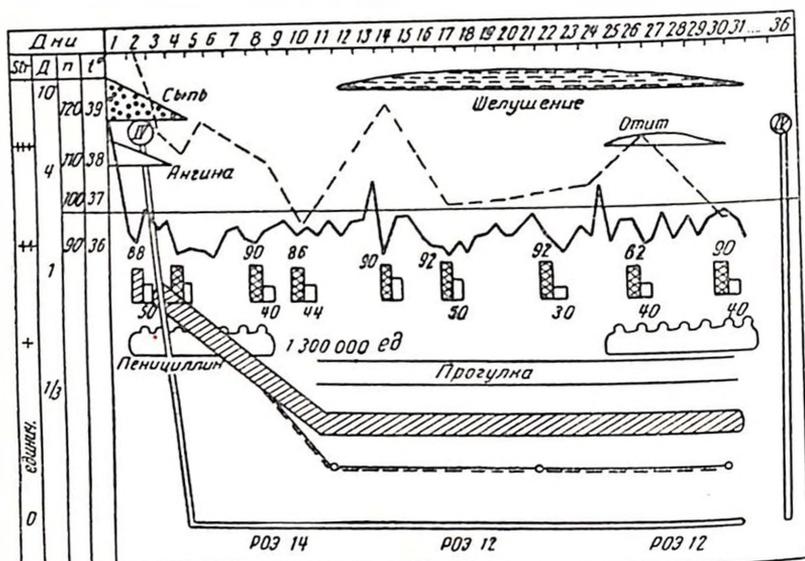
Рис. 60. Типичная динамика реакции Дика у больных, не леченных пенициллином.

под влиянием примененного в начале заболевания пенициллина показало, что в условиях пребывания в одной палате леченных и нелеченных осложнения чаще бывают у детей, леченных пенициллином. Это вызвало у нас некоторое удивление и побудило глубже изучить иммунологические реакции. В настоящее время можно считать установленным, что раннее освобождение организма больного от микроба-возбудителя под влиянием антибиотиков не проходит бесследно, а замедляет и ослабляет развитие иммуногенеза.

Наблюдения нашей клиники, проводимые с 1950 г., показали, что в результате ранней пенициллинотерапии при скарлатине замедляется выработка антител (З. П. Нарышкина, З. М. Михайлова, З. М. Дроздова) и задерживается обычный переход внутрикожной реакции Дика из положительной в отрицательную (рис. 60 и 61). С помощью титрационной внутрикожной пробы у детей, леченных пенициллином в ранние сроки, удастся выявить не только замедленное развитие, но и более низкую напряженность антитоксического иммунитета

по сравнению с детьми, не получавшими антибиотиков (Ш. Л. Деречинская).

Сопоставление данных внутрикожной пробы формирования антител при пенициллинотерапии показало, что раннее применение антибиотика вызывало замедление обычно наблюдаемой при скарлатине динамики компонентов иммунологической реакции антитоксического и антибактериального. Это нашло



Титр к пробы (реакция Дика)
 К проба на аллерген
 Высеваемость
 Str
 Тип Str — Температура — — — Пульс Кровяное давление

Рис. 61. Динамика реакции Дика у больных, леченных пенициллином. Скарлатина (легкая форма). Катарральная ангина. Осложнение: двусторонний катаральный отит. Сопутствующее заболевание: экссудативный диатез.

отражение в замедлении, а иногда и в отсутствии нарастания титра внутрикожной пробы, в отсутствии или запаздывании реакции связывания комплемента. К 20-му дню болезни среди детей, не получавших антибиотиков, оказалось значительно больше больных, у которых были обнаружены иммунологические сдвиги и более высокий титр реакции, чем среди детей, леченных пенициллином. Среди больных, получавших антибиотик, 44,8% еще были чувствительны к кожной дозе токсина, а среди больных, не получавших пенициллина — только 10%. Наблюдения Ш. Л. Деречинской показали также, что влияние пенициллина на динамику внутрикожной реакции сказывалось тем сильнее, чем раньше начиналось применение пенициллина: среди детей, у которых пенициллин применялся в первые дни заболевания, низкий уровень антитоксического иммунитета к моменту выписки, на 20-й день болезни, наблюдался вдвое

чаще, чем среди детей, получавших антибиотик с 4—6-го дня болезни (рис. 62).

Большая уязвимость детей, получавших антибиотики в ранние сроки, обусловлена, повидимому, меньшей их специфической вооруженностью, что сказалось при повторной встрече с инфекцией. Эта «иммунологическая разоруженность» согласуется с данными эксперимента, в котором раннее применение антибиотика вызвало замедление процесса формирования антител (С. Л. Красинская, Гаррисон и др.).

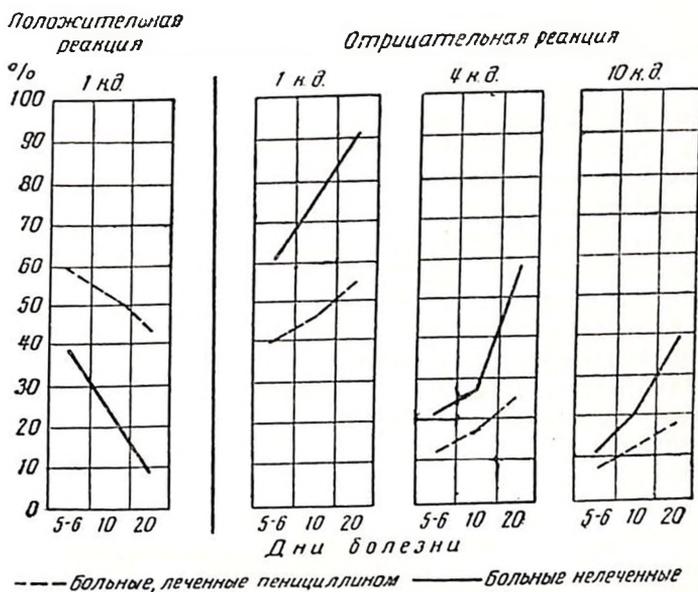


Рис. 62. Динамика внутрикожной пробы (при различных дозах) у больных скарлатиной, леченных пенициллином и без его применения.

С меньшей напряженностью иммунитета, повидимому, связана и более высокая повторная заболеваемость скарлатиной, которую мы отмечаем сейчас и на которую указывают зарубежные авторы. Вследствие такого нарушения естественного иммунитета при обычном режиме в лечебном учреждении создается опасность более частых и серьезных осложнений (Фанкони, Джерсиль, Мауэр, Фишер, Ферстер и др.) и учащения случаев повторной скарлатины (Ферстер, Мауэр).

Таким образом, лечение антибиотиками при несомненно положительных результатах имеет и некоторые отрицательные стороны, что необходимо учитывать при выборе средств для дальнейшей борьбы со скарлатиной. В связи с этими данными мы считаем, что нет надобности применять пенициллинотерапию у детей с легким течением скарлатины — с небольшим

повышением температуры и незначительной ангиной, но при непременном условии разобщения этих больных с детьми, получающими антибиотическое лечение. Применение антибиотиков, несомненно, требует нового решения вопроса о режиме инфекционных отделений и связанного с ним вопроса о строительстве больниц нового типа (с небольшими палатами на 2—3 койки). Необходимо также изыскивать средства стимуляции иммуногенеза больных, у которых применяется лечение антибиотиками.

Введение пенициллина проводится тремя методами: 1) внутримышечным и подкожным, 2) *per os* — совместно с экмолином и 3) аэрозольной ингаляцией. Критерием для оценки их эффективности служат степень концентрации антибиотиков в крови, клинические и бактериологические показатели.

Наиболее высокая эффективность достигается при внутримышечном или подкожном введении антибиотика. Отрицательной стороной этого метода является травма, наносимая ребенку.

Введение пенициллина с экмолином (З. В. Ермольева) *per os* за последнее время нашло широкое применение. Экмолин служит одновременно пролонгатором и усилителем действия пенициллина. И хотя очищение зева от стрептококков достигается при этом методе в более поздние сроки, чем при подкожном (не через 48, а через 72 часа и позже), и концентрация пенициллина в крови ниже (в пределах 0,06—0,03 против 0,96—0,48 ед в 1 мл крови при подкожных инъекциях), отмечается ясный клинический эффект. Данный метод можно рекомендовать при лечении скарлатины.

Аэрозольные ингаляции не имеют столь широкого применения ввиду значительных колебаний клинических показателей концентрации и высеваемости гемолитических стрептококков.

Благодаря творческой инициативе З. В. Ермольевой клиницики получают новые лекарственные формы антибиотиков. В самое последнее время нами получено драже приятного вкуса, которое дети старше 3 лет охотно сосут. Предварительные данные говорят о достаточной концентрации пенициллина в крови при приеме этого драже. Такого рода препараты для педиатрической практики представляются чрезвычайно перспективными. Ведь подкожное введение пенициллина создает довольно прочные отрицательные условные рефлексы против обстановки, где делаются уколы, и тех лиц, которые это делают.

Побочные явления от пенициллина при скарлатине в виде сыпей незначительны.

Применение биомицина при тех же условиях, что и пенициллина, существенной разницы в течении скарлатины не дало. Можно лишь отметить более быстрое очищение зева и носа от стрептококков.

* *
*

За последние годы при лечении коклюша изучают действие различных антибиотиков: стрептомицина, альбомуцина синтомицина, левомицетина, биомицина и тетрациклина (А. Н. Усольцев, З. Л. Кругликова, В. Д. Соболева, Л. И. Герасименко). Терапевтическая эффективность антибиотиков зависит от свойств самого препарата, стадии коклюшного процесса к моменту лечения, возраста больного, тяжести заболевания и наличия осложнений, а также от организации соответствующих внешних условий. Альбомуцин оказывает терапевтический эффект лишь при поздних осложнениях, изучение тетрациклина еще не закончено. Все другие изученные нами антибиотики, примененные в ранние сроки заболевания (катаральный период или начало судорожного периода кашля), тормозят дальнейшее развитие коклюша. У отдельных детей они предупреждают развитие судорожных приступов, у большинства же смягчают течение заболевания, уменьшая количество приступов кашля и укорачивая продолжительность судорожного кашля. Полностью купировать коклюш не удается. Возможны рецидивы после окончания лечения антибиотиками в том случае, когда этот ребенок остается в общении с вновь заболевшими.

У детей первых месяцев жизни при наличии тяжелого кашля с остановками дыхания и асфиксией, а также пневмонией, развивающейся с первых дней заболевания, наиболее эффективен стрептомицин, если он применен в сравнительно ранние сроки (начало спазматического кашля). Нам долго оставалось неясным избирательное благоприятное действие стрептомицина при остановке дыхания. Однако последние изыскания (А. П. Авцын, Е. К. Березина, А. М. Чернух) делают возможным объяснение этого действия. Среди других антибиотиков наиболее перспективным препаратом является биомицин, обладающий более широким диапазоном действия на грамположительных и грамотрицательных микробов. Он может быть эффективен и в ранних стадиях неосложненного коклюша, и при поздних его осложнениях.

Изучалось наличие антител в крови (З. П. Нарышкина, З. М. Михайлова), которые точнее указывают на задержку положительных иммунологических реакций при лечении антибиотиками.

Данные клинических наблюдений свидетельствуют, что антибиотики не только не предохраняют от поздних осложнений при обычном методе госпитализации, когда больные поступают непрерывным потоком в различной стадии заболевания, а наоборот, у леченных антибиотиками осложнений больше.

Вопреки первым сообщениям зарубежных авторов, особенно американских, о большой эффективности антибиотиков на различных стадиях заболевания наши данные о применении этих препаратов были весьма ограничены. Мы с самого начала считали их действие эффективным лишь в начале заболева-

ния и высказывались за необходимость комплексного лечения, включая организацию соответствующей среды как необходимый и существенный элемент успешной патогенетической терапии. В зарубежной литературе последних лет (Мари, Буассиер, Се, Елиашар, Жюран, Масселы, 1954) весьма осторожно оценивают действие антибиотиков, указывая на побочные действия хлоромитетина. Правда, дозы и длительность применения препарата значительно превышают принятые в нашей клинике.

От аэрозольного метода применения стрептомицина и пенициллина при коклюшных осложнениях мы вынуждены были отказаться из-за чрезвычайно резко выраженных побочных явлений у некоторых сотрудников, работающих несколько лет в коклюшном отделении. Эти явления у 8 человек из 11 выражались в виде быстро наступающего отека лица, приступов бронхиальной астмы, экземы и всевозможных сыпей и очень больших кровоизлияний при уколочных травмах. У одного сотрудника клиники при начале вдыхания им аэрозоля наступил тяжелый шок с резким ослаблением сердечной деятельности.

Пенициллин вводят во всех отделениях, сотни лиц соприкасаются с ним, однако подобных реакций не наблюдается. Несомненно, здесь речь может идти об особой реакции организма, сенсibilизированного коклюшными микробами. Наличие аллергенной субстанции в коклюшном антигене подтверждено рядом работ. В американской литературе за 1948—1953 гг. (Парфентьев, Гутман, Кинг, Питман, Мелкис, Харкис) есть указания о сенсibilизирующем действии коклюшных вакцин, причем аллергия длительная, проявляющаяся и при действии других антигенов.

Существенные сдвиги, которые произошли в течение скарлатины при определенном режиме и определенной системе госпитализации, обязывают нас внедрять в практику лечения всех инфекционных заболеваний опыт лечения антибиотиками при строго дифференцированном размещении больных в зависимости от стадии болезни и одновременной строгой изоляции выздоравливающих от вновь поступающих. Это требует организационных мероприятий. Необходимо для повышения иммунитета изучать комбинированное лечение антибиотиками с вакцинами. Необходимы также дальнейшие поиски новых антибиотиков и различных их комбинаций для более успешного лечения детей, больных коклюшем. Нужны новые более действенные препараты типа димедрола, десенсibilизирующие антибиотики.

ОПЫТ ЛЕЧЕБНОГО ПРИМЕНЕНИЯ БИОМИЦИНА ПРИ СКАРЛАТИНЕ

Кандидат медицинских наук *Н. И. Риченко,*
Е. В. Голюсова, Н. Г. Кошель

Институт инфекционных болезней АМН СССР (Киев)

Вопрос о возбудителе скарлатины до сих пор еще не считается разрешенным, но связь между гемолитическим стрептококком и возникновением осложнений при скарлатине не вызывает сомнений. По данным большинства авторов, раннее применение пенициллина способствует быстрому освобождению зева от гемолитического стрептококка, значительно уменьшает число осложнений, облегчает течение болезни.

В Институте инфекционных болезней для лечения 107 больных скарлатиной мы применили биомицин по следующей схеме. Курс лечения делился на два цикла — 6 дней и 3 дня с перерывом между ними в 3—4 дня. Лечение начинали со дня поступления больного в клинику. Биомицин назначали из расчета 25 000 ед на 1 кг веса больного. Суточную дозу делили на 4 приема. Препарат давали детям за полчаса до еды, и они запивали его большим количеством воды. При четырехкратном приеме в указанных дозах концентрация биомицина в сыворотке крови достигает 2—3 ед/мл через 2 часа после приема, через 4 часа — 1,5 ед/мл, через 8 часов — 0,5 ед/мл.

При испытании чувствительности гемолитических стрептококков в пробирочных опытах мы убедились, что для бактериостатического действия биомицина требуется его концентрация от 0,01 до 0,15 ед/мл.

У больных скарлатиной, получавших биомицин в таблетках, мы не отметили тех побочных явлений, которые часто наблюдались у больных дизентерией при приеме кристаллического препарата: не было ни кишечных расстройств, ни тошноты, ни рвоты, из-за которых в прошлом приходилось отменять препарат. Лишь у 2 больных скарлатиной, леченных биомицином, была явно выраженная энантема зева.

Из 107 больных скарлатиной, леченных биомицином, детей до 7 лет было 82, от 7 до 13 лет — 16 и старше 13 лет — трое.

Эти дети находились в стационаре в таких же условиях, как и остальные больные, получавшие пенициллин или симптоматическое лечение. Заполнение палат в скарлатинозной клинике производилось одновременно. Основное количество детей было размещено в общих небоксированных палатах.

Сроки применения биомицина, считая от начала заболевания, были довольно ранние: у 90 больных антибиотик был применен в первые 3 дня, у 17 — позднее.

По тяжести течения болезни детей можно разделить на две группы: легкая форма заболевания была у 48 человек (44,9%), среднетяжелая — у 59 (55,1%). Для суждения об эффективности биомицина учитывались: общее состояние, длительность лихорадочного периода, освобождение слизистой зева от гемолитического стрептококка, изменение состава крови, возникновение осложнений в стационаре и дома после выписки, выявление опасных реконвалесцентов.

Общее состояние детей, леченных биомицином, как правило, улучшалось довольно скоро: проходили явления интоксикации, повышался тонус, появлялся аппетит, сон становился спокойным и глубоким. Преобладающее большинство детей ко дню выписки прибавляло в весе. В функции кишечника и в диурезе патологических отклонений не наблюдалось.

Лихорадочный период у леченных биомицином длился в среднем, считая от начала заболевания, 4,3 дня при легком течении болезни и 6 дней — при среднетяжелом. Если же учитывать время от начала лечения, то сроки эти будут значительно меньше. У 25 детей, больных скарлатиной в легкой форме, температура снизилась до нормы за 1,5—1,7 дня и у 23 детей — за 2—2,6 дня от начала лечения. При среднетяжелом течении болезни нормальная температура установилась через 3½ суток у 29 детей и через 3 суток — у 26. У 4 детей этой группы температура снизилась до нормальных цифр через 1½ суток, но у них биомицин был применен после 5-го дня болезни, т. е. в сроки, когда температура даже при симптоматическом лечении имеет тенденцию к нормализации.

Гемолитический стрептококк был высеян у 74% детей, леченных биомицином в первые 3 дня при поступлении в стационар. В большинстве случаев стрептококк переставал высеваться из зева на 2—3-и сутки от начала лечения. Ко дню выписки он был обнаружен у 12,5% больных.

Негладкое течение скарлатины, т. е. течение, при котором наблюдались локализованные и нелокализованные осложнения, отмечено в клинике у 20 детей, что составляет 18,7%. Среди детей, лечение которых начато в первые 3 дня болезни, осложнения наступили у 16,6%; среди тех, лечение которых начато после 3-го дня, осложнения отмечены у 29,4%. При этом почти половина осложнений у больных, леченных с первых 3 дней болезни, падает на нелокализованные осложнения, на так на-

ываемые «немотивированные» подъемы температуры; у леченных с 4-го дня все осложнения были локализованными, т. е. более тяжелыми. Создается впечатление, что раннее применение биомицина в обеих группах способствует уменьшению локализованных осложнений примерно в 3 раза.

За 96 детьми, леченными биомицином, было проведено наблюдение в течение 2 недель после их выписки. Выявлено негладкое течение болезни у одного ребенка, у которого в стационаре также отмечался «немотивированный» подъем температуры. Лечение его начато было на 2-й день болезни. Выявлен один опасный реконвалесцент, который заразил ребенка, имевшего с ним контакт.

Для сравнительной оценки результатов лечения биомицином и пенициллином были взяты данные о группе детей примерно того же возраста, находившихся в одинаковых условиях госпитализации, но получавших внутримышечно пенициллин (табл. 45).

Таблица 45

Сравнительные показатели лечения скарлатины биомицином и пенициллином

Антибиотик	Бактериостатическая концентрация для гемолитического стрептококка (в ед/мл)	Число больных	Средняя продолжительность лихорадочного периода (в днях)		Негладкое течение болезни		Нормализация показателей белой крови к 15-17-му дню	РОЭ к 15-17-му дню болезни ниже 10 мм	Высшая гемолитическая стрептококка		Опасные реконвалесценты
			при легком течении болезни	при среднетяжелом течении болезни	в клинике	на дому			при поступлении	при выписке	
Биомицин	0,01—0,15	107	4,3	6,0	18,1	1,0	97,2	83,2	71	12,5	1,0
Пенициллин внутримышечно (один цикл)	0,0075—1,0	206	5,3	6,6	26,7	5,2	89,3	76,2	58,2	26,2	2,6

Как видно из табл. 45, биомицин несколько эффективнее пенициллина. При лечении биомицином лихорадочный период менее продолжителен, меньше осложнений, быстрее нормализуется картина белой крови, меньше выявленных опасных реконвалесцентов после выписки из клиники.

В ы в о д ы

1. Раннее применение биомицина при скарлатине улучшает общее состояние больных и значительно уменьшает процент осложнений.

2. Дети, болеющие скарлатиной, хорошо переносят биомицин в дозах 25 000 ед на 1 кг веса в сутки; он удерживается в крови в терапевтической концентрации на протяжении всего цикла лечения.

3. Результаты лечения биомицином по клиническим, бактериологическим и эпидемиологическим показателям не хуже, а даже несколько лучше результатов, полученных при внутримышечном введении пенициллина.

4. На основании наших данных мы считаем возможным рекомендовать включение биомицина в число средств, применяемых при лечении больных скарлатиной.

ПРИМЕНЕНИЕ ПЕНИЦИЛЛИНА И ДРУГИХ АНТИБИОТИКОВ ПРИ СКАРЛАТИНЕ

Член-корреспондент АМН СССР проф. *И. Л. Богданов*

Институт инфекционных болезней АМН СССР (Киев)

Пенициллин занял с первых дней его применения прочное положение в терапии больных скарлатиной.

К настоящему времени институт располагает данными о лечении антибиотиками 2000 больных, из которых в разное время лечились пенициллином: внутримышечно — 1053 человека, перорально — 660 человек, с помощью инофореза — 93 человека и методом ингаляции аэрозоля — 72 человека.

Пенициллин явился, бесспорно, эффективным средством лечения больных скарлатиной, обеспечившим снижение процента осложнений в $2\frac{1}{2}$ —3 раза, а также значительное смягчение картины этих осложнений. С введением рациональной, рано применяемой пенициллинотерапии в клинике полностью изжиты гнойные осложнения скарлатины. Эффективность пенициллина проявляется и в улучшении показателей сосудистых реакций организма — более быстрая и совершенная адаптация к холодным раздражителям (плетизмографические исследования нашего сотрудника Н. А. Фарбер), и в сокращении сроков носительства стрептококка (С. А. Лихторович). Несколько улучшаются эпидемиологические показатели — снижается процент опасных реконвалесцентов (А. П. Соколовская, С. А. Лихторович).

Для больных скарлатиной показано раннее, с первых же часов поступления в стационар, лечение пенициллином. Ему подлежат все больные скарлатиной, за исключением больных легкой формой или поступивших поздно, уже с нормальной температурой.

Пенициллинотерапия была применена в стационаре института у 90—92% скарлатинозных больных.

При внутримышечном способе пенициллин вводили 2 раза в сутки с пролонгаторами: 0,25% раствором новокаина или 1%

раствором пирамидона¹. Детям до 3 лет включительно вводили 120 000 ед в сутки, с 4 до 7 лет — 200 000 ед, старше 8 лет — 300 000 ед. При тяжелых формах скарлатины больной в первые два дня получал по 3 инъекции пенициллина.

Пенициллин в растворе экмоллина или физиологическом растворе был применен per os у 170 детей. Препарат назначался незамедлительно при поступлении больного по 4—6 раз в сутки 6 дней подряд. Учитывая литературные и собственные данные, указывающие на то, что значительная часть пенициллина при энтеральном введении инактивируется в желудочно-кишечном тракте, мы увеличили дозу в 2½—3 раза по сравнению с дозой для внутримышечного введения. Суточная доза для детей до 3 лет включительно — 400 000 ед, с 4 до 7 лет — 600 000 ед, с 8 до 14 лет — 750 000 ед, для больных старше 15 лет — 1 000 000 ед.

Как показывают исследования А. Е. Щербакова, ионофорез пенициллина обеспечивает насыщение поверхностных слоев кожи лекарственными ионами в количестве, достаточном для раздражения нервных рецепторов. С помощью ионофореза, как он утверждает, достигается также и воздействие на расположенный далеко от электрода болезненный очаг. Помещая активные электроды на близком расстоянии от миндалин, можно ожидать создания благоприятных условий для общего и местного воздействия антибиотика. Н. И. Риченко показал, что пенициллин при таком способе применения быстро проникает в ток крови; но лишь на короткое время, до 2 часов, удерживается в нем. Для ионофореза пенициллина мы пользовались гальваническими настольными аппаратами системы АГН; напряжение тока — 5 V, сила тока — от 0,2 до 2 mA (под контролем ощущения больного), экспозиция — 30 минут. Активные электроды накладывали по кожной проекции тонзиллярных лимфатических узлов, а индифферентный электрод — на затылочную область. Ионофорез назначали по 2 раза в сутки по 200 000 ед на сеанс. Этот способ, примененный у 93 больных скарлатиной в возрасте 4 лет и старше, оказался малоэффективным.

Аэрозольный способ создает ряд самых благоприятных условий: проникновение в легкие мельчайших частиц растворенного пенициллина величиной порядка 0,3—5 μ, быстрое поступление этих частиц в кровотоки благодаря огромной абсорбционной способности легочной ткани, местное воздействие пенициллина на инфекционный очаг и, наконец, безболезненность самих процедур.

¹ В настоящее время в качестве пролонгаторов рекомендуются 0,25—0,5% растворы новоканна и экмоллин. Введение пирамидона не пролонгирует действие пенициллина и может привести к нежелательным осложнениям. *Ред.*

З. В. Ермольева, И. И. Елкин, Е. Х. Ганюшина и др. получили, как известно, хорошие результаты от применения аэрозоля пенициллина при скарлатине, добившись снижения количества осложнений до 1,3%.

Мы применили этот способ у 72 больных и сочли нужным этим ограничиться ввиду неудовлетворительных результатов. Аэрозольная пенициллинотерапия назначалась больным по 2 раза в сутки с первых же дней поступления в стационар; курс лечения длился 6—7 дней. Учитывая, что часть пенициллина при этом способе выбрасывается с выдыхаемым воздухом, мы применяли дозу пенициллина в полтора раза большую, чем при лечении внутримышечными инъекциями. Но этот способ также не оправдал наших надежд. Вопреки утверждениям других авторов, что при аэрозольном методе поддерживается терапевтическая концентрация препарата в крови в течение 10 часов, мы отмечали очень быстрое, в течение первых двух часов, падение ее до нуля. Основные показатели результатов лечения представлены в табл. 46.

Цикловой метод пенициллинотерапии имеет свой резон в том, что скарлатине, как мы полагаем, свойственно волнообразное течение инфекции (в понимании С. П. Боткина). Цикловое, по существу прерывистое, удлиненное лечение особенно показано там, где инфекционное начало длительно задерживается в организме, вызывая рецидивы или обострения.

Возбудитель болезни при скарлатине (по моему мнению, гемолитический стрептококк группы А) может длительно сохраняться в слизистой зева, миндалинах и регионарных лимфатических узлах, обуславливая неполные обострения или рецидивы в виде вторичных тонзиллитов, лимфаденитов, а то и типичные рецидивы болезни. При таких условиях, разумеется, показано цикловое лечебное применение этиотропного препарата, как обеспечивающее длительное воздействие на возбудителя.

Принятый порядок ранней выписки скарлатинозных реконвалесцентов с 14—15-го дня болезни и позже увеличивает число поздних осложнений скарлатины. Как показал анализ наших данных, они составляют 35% всех осложнений (независимо от того, появились ли они в стационаре или дома) и возникают после 16-го дня болезни. Таким образом, цикловое лечение может оказаться полезным для предупреждения поздних осложнений.

В 1954 г. нами проведено двухцикловое лечение у 116 больных скарлатиной. Оно состояло в том, что после 6-дневного цикла пенициллинотерапии (внутримышечной или пероральной) делался перерыв на 3—4 дня, а затем назначался трехдневный цикл. Окончание его часто совпадало с кануном выписки. Сравнительные данные о двух методах лечения приведены в табл. 47.

Основные показатели эффективности лечения пенициллином при различных методах его применения

Способы применения пенициллина	Число больных	Средняя длительность лихорадочного течения (в днях)		Высвобождаемость гемолитического стрептококка		Негладкое течение скарлатины в клинике		Негладкое течение на дому	Сроки выписки из стационара		
		при легкой форме	при средне-тяжелой форме	при поступлении	при выписке	всего с негладким течением	в том числе с локализованными осложнениями		14-17-й день	18-21-й день	22-й день и позже
Внутримышечный	352	4,6	6,5	169,0	31,9	21,3	10,2	10,0	72,4	15,0	12,6
Пероральный	170	5,1	6,5	65,9	47,0	28,8	10,7	12,4	74,9	11,2	13,9
С помощью инфузора	93	5,6	7,1	75,2	20,4	42,0	15,0	7,4	59,8	20,4	19,8
Аэрозольный	72	5,1	7,8	61,0	34,7	34,7	25,0	8,0	50,0	31,8	18,2
Без пенициллина (саназин, стрептоцид)	164	4,6	7,3	—	—	55,1	31,7	22,1	21,7	42,0	36,3

Таблица 47

Основные показатели эффективности одно- и двухциклового лечения скарлатины пенициллином

Лечение пенициллином (внутримышечное и пероральное)	Число больных	Длительность лихорадочного периода (в днях)		Высвобождаемость гемолитического стрептококка		Негладкое течение болезни в стационаре		Негладкое течение на дому		Сроки выписки из стационара			Опасные реконвалесценты ¹
		при легкой форме	при средне-тяжелой форме	при поступлении	при выписке	всего	в том числе с локализованными осложнениями	всего	из них с локализованными осложнениями	14-17-й день	18-21-й день	22-й день и позже	
Одноцикловое	341	5,3	6,6	59,4	27,3	22,6	15,8	10,9	3,6	75,6	12,6	11,8	2,2
Двухцикловое	116	4,9	6,3	56,0	17,9	9,0	5,2	6,4	3,6	76,0	18,1	5,9	2,7

¹ К числу опасных реконвалесцентов мы относили тех, которые служили источником заболевания не только скарлатиной, но и стрептококковой ангиной.

Двухцикловое лечение, проведенное, правда, у небольшого числа больных, оказалось более эффективным почти по всем показателям. Особенно отчетливо сказалось положительное влияние двухциклового лечения на уменьшении осложнений болезни как в стационаре, так и на дому (в два с лишним раза). Полная сопоставимость этих двух групп больных по возрастному составу и тяжести болезни дает нам основание говорить о преимуществе двухциклового метода пенициллинотерапии перед одноцикловым. Но мы не видели существенной разницы в результатах перорального и внутримышечного лечения при условии, что при пероральном способе доза пенициллина была примерно в три раза больше.

Таким образом, испытав разнообразные способы применения пенициллина в терапии скарлатины, мы можем сказать, что двухцикловое внутримышечное или же пероральное (в утроенной дозе) введение его обеспечивает примерно одинаковый и притом наиболее высокий терапевтический эффект.

Поиски и испытание других антибиотиков для лечения скарлатины диктуются, с одной стороны, тем, что далеко не все выделяемые от больных β -стрептококки являются в одинаковой мере чувствительными к пенициллину, а с другой — тем, что происходит постепенное повышение резистентности гемолитических стрептококков к пенициллину.

В скарлатинозном отделении института были испытаны с лечебной целью и другие антибиотики — саназин, левомицетин и биомицин.

Саназин был применен С. А. Лихторович и М. А. Хмель перорально у 118 больных скарлатиной по схеме двухциклового лечения: первый цикл длился 6 дней, второй, после 4-дневного перерыва, 4 дня. Эффект лечения саназином значительно уступал пенициллинотерапии и, как потом удалось установить, приближался к скромным результатам лечения стрептоцидом. Саназин не получил положительной оценки названных авторов; К. М. Журавлева-Дерябина также не установила его эффективности при энтеральном введении.

Применение левомицетина по схеме раннего шестидневного лечения не было в такой мере эффективным, чтобы рекомендовать его для практического использования при скарлатине. Наши данные не подтверждают тех высокоположительных результатов, какие получили Э. А. Гальперин и Г. Н. Першин. Наиболее перспективным из изученных препаратов оказался биомицин.

В последнее время в литературе все чаще появляются сообщения об отрицательных побочных действиях пенициллина. На основании нашего большого опыта применения пенициллина при скарлатине мы можем сказать, что побочные проявления, притом легкие, в виде сыпей, встречались у детей очень редко и никогда не служили помехой лечению. Биомицин дети

переносили также хорошо. Мы пришли к убеждению, что антибиотическая терапия в детской инфекционной практике является самой безвредной.

В ы в о д ы

1. Положительные результаты пенициллинотерапии заслуживают того, чтобы этот вид лечения сделать обязательным при скарлатине.

2. Метод внутримышечных инъекций оказался наиболее эффективным из всех испытанных нами четырех способов лечения пенициллином. На второе место по эффективности можно поставить применение препарата per os.

3. Введение пенициллина методами аэрозольной ингаляции и инфузора дало наименее выраженный лечебный эффект. При существующих методиках эти способы не могут быть рекомендованы для практического использования при скарлатине.

4. Двухциклоый метод лечения пенициллином (внутримышечно или перорально) дал наилучший терапевтический результат по всем показателям и может быть применен в клинике.

5. Считаясь с фактом постепенного нарастания резистентности патогенных стрептококков к пенициллину, необходимо испытывать новые химиотерапевтические препараты. Наиболее эффективным при лечении скарлатины оказался бисмицин при двухциклоом применении.

АЭРОЗОЛИ АНТИБИОТИКОВ В ТЕРАПИИ ОБОСТРЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА У ДЕТЕЙ

Кандидат медицинских наук *М. А. Жуковский*

Институт педиатрии АМН СССР

Проблема ангины и хронического тонзиллита заслуживает внимания ввиду большой их распространенности, а также потому, что ангина и хронический тонзиллит часто вызывают осложнения и находятся в тесной связи с такими заболеваниями, как ревматизм.

Хронический тонзиллит крайне неблагоприятно отражается на организме ребенка и на течении у него ряда заболеваний. По данным клиники, руководимой проф. А. И. Доброхотовой, скарлатина у детей с хроническим тонзиллитом протекает тяжелее и длительнее.

Хирургические методы лечения хронических тонзиллитов не всегда обеспечивают ликвидацию болезненного процесса. К хроническому тонзиллиту чаще всего относят патологические явления только в небных миндалинах, забывая, что они составляют лишь часть обильно развитой лимфаденоидной ткани глоточного кольца Н. И. Пирогова. Есть данные о том, что оперативный метод лечения хронических тонзиллитов можно применять только по строго индивидуальным показаниям. Лукези, Ла Богетта и Тон, Вайнштейн и Фочл установили, например, что среди детей с удаленными миндалинами больных полиомиелитом было в 3—4 раза больше, чем среди детей, не подвергшихся операции. Авторы считают, что операция тонзиллэктомии должна быть отсрочена, если больной находится в таком окружении, где встречается полиомиелит. Работами Вишевского, Амарсбаха, Главачек экспериментально установлено, что в миндалинах находятся биогенные амины: холин, гистамин, тирамин, которым приписывают важную роль в регуляции кровенаполнения слизистой верхней части дыхательных путей. Нельзя не учитывать также, что частое заболевание миндалин показывает, что лимфаденоидная ткань имеет

физиологическое, функциональное отношение к заражению. Кроме того, хирургические методы лечения хронических тонзиллитов не всегда могут быть применены в связи с общим состоянием ребенка (острая атака ревматизма, заболевание крови и т. д.). Часто родители больного ребенка не желают оперативного лечения.

В ревматологическом отделении Института педиатрии АМН СССР за период с 1953 по 1954 г. находилось на лечении более 170 детей с хроническим тонзиллитом. У 52 из них хронический тонзиллит был основным заболеванием, у 118 больных сопутствовал ревматизму. Лечение хронических тонзиллитов проводилось различными методами: физиотерапевтическими (кварц с тубусом, УВЧ на миндалины, рентгенотерапия), хирургическим — тонзиллэктомия (у некоторых детей), антибиотиками.

Лечение различными антибиотиками проведено у 133 больных. Метод аэрозольных ингаляций в последнее время привлекает внимание многих исследователей как в СССР, так и за рубежом. З. В. Ермольева считает этот метод исключительно показанным при лечении различных заболеваний верхних дыхательных путей. Лечение аэрозолями пенициллина применено у 15 больных, аэрозолями эсмолина — у 23 больных и лечение пенициллином в комбинации с эсмолином — у 27 больных. Обычно для детей среднего школьного возраста доза пенициллина на ингаляцию устанавливалась в 100 000 ед и 5 мл эсмолина. Ингаляции проводились 2 раза в день по 10 минут в течение 10—12 дней. Помимо общеклинических данных и осмотров ото-ларинголога, мы использовали изучение цитологической картины отделяемого миндалин, получаемого при надавливании шпателем на миндалины.

Лечение аэрозолями пенициллина оказалось не очень эффективным: лишь у 5 больных из 15 мы могли отметить тот или иной положительный результат; такие же данные получены при лечении ингаляциями эсмолином. Несколько лучший эффект отмечен при комбинированном методе лечения этими двумя антибиотиками; у 7 больных из 27 наблюдалось значительное улучшение процесса и у 15 — улучшение, однако полностью ликвидировать явления хронического тонзиллита не удалось.

В 1954 г. мы начали изучать чувствительность микрофлоры зева к различным антибиотикам и проводить терапию строго в соответствии с полученными данными. Методика определения чувствительности флоры зева к антибиотикам заключалась в следующем. У детей, больных хроническим тонзиллитом, мы брали при помощи стерильного тампона мазок из глубины крипт миндалин, что достигалось нажатием шпателя на миндалину; тампон на несколько секунд погружали в сахарный бульон и 0,4 мл бульона засеивали на чашку Петри с кровяным

агаром. После засева чашку Петри делили на секторы, на каждый из которых помещали кружок фильтровальной бумаги, пропитанный одним из антибиотиков — пенициллином, биомицином, левомицетином, стрептомицином; чашки помещали на сутки в термостат при 37°. После 24 часов роста измерялись зоны задержки и изучались выделенные микробы.

Чувствительность микрофлоры зева к антибиотикам мы исследовали перед началом и в конце лечения. У некоторых больных исследования были произведены и в процессе лечения. Определения показали, что у 92 больных хроническим тонзиллитом микрофлора зева оказалась мало чувствительной к пенициллину и альбомуцину. Наиболее сильно была выражена чувствительность микробов к стрептомицину и левомицетину и несколько меньше — к синтомицину. В соответствии с определением чувствительности антибиотики были назначены 62 больным хроническим тонзиллитом: в виде ингаляций аэрозолями стрептомицина 30 детям, левомицетин *per os* — 12 детям, стрептомицин и левомицетин — 18 детям, биомицин — 5 детям. У больных нормализовалась температура, улучшились показатели РОЭ и формулы крови, значительно улучшилось общее состояние. У 23 больных отмечено значительное улучшение, вплоть до полной ликвидации явлений хронического тонзиллита, у 22 больных — исчезновение гнойных пробок, уменьшение резкой гиперемии зева и размера миндалин. У 15 больных течение хронического тонзиллита оставалось без заметных изменений.

Наиболее благоприятный эффект мы наблюдали при комбинированном лечении аэрозольными ингаляциями стрептомицина и левомицетином *per os*. Обычно ребенку 7—10 лет мы назначали на ингаляцию 100 000—125 000 ед стрептомицина по 2 раза в день и внутрь левомицетин по 0,15 г 3 раза в день. Курс лечения длился 8—10—12 дней в зависимости от клинического эффекта. Полная нормализация цитологической картины отделяемого миндалин под влиянием лечения отмечена у 45 больных — не было обилия форменных элементов, уменьшилось количество лимфоцитов. Катамнестическое исследование проведено у 24 больных спустя 6—8 месяцев после выписки из стационара. У 16 из них явления хронического тонзиллита полностью исчезли. Дети значительно окрепли, отмечавшиеся ранее постоянные обострения хронического тонзиллита не наблюдались. Цитологическое исследование указало на ликвидацию воспалительного процесса в миндалинах. Лишь у 6 больных за указанный период были ангины и обострения хронического тонзиллита, и у 2 больных явления хронического тонзиллита развились с прежней силой.

После лечения была определена чувствительность микрофлоры зева к различным антибиотикам у 45 детей; она оказалась несколько сниженной к тем антибиотикам, которые по-

лучал больной. В большинстве мазков, взятых из миндалин, были найдены стрептококки, стафилококки, диплококки, реже — кокки и различные сапрофитные палочки. Из больных обследованной группы стрептококки обнаружены у 54 человек, стафилококки — у 33, сапрофитные палочки — у 11. Чаще всего встречалось сочетание стафилококка и стрептококка. У 22 детей, в основном больных ревматизмом, страдающих хроническим тонзиллитом, найден гемолитический стрептококк. После лечения стрептококки и стафилококки не исчезали, но их рост был значительно слабее.

Действие антибиотиков в организме неизмеримо сложнее, и определенная нами *in vitro* индивидуальная чувствительность флоры миндалин лишь отчасти отражает терапевтическую активность антибиотика. Тем не менее полученные данные указывают на целесообразность изучения чувствительности к антибиотикам микрофлоры зева при выборе лечения.

В ы в о д ы

1. Хирургические методы лечения хронического тонзиллита не всегда дают положительный эффект; показания к тонзиллэктомии должны основываться на строго индивидуальном подходе.

2. Изучение чувствительности микрофлоры воспаленных миндалин к различным антибиотикам дает возможность более направленно проводить лечение.

3. Лечение хронических тонзиллитов у детей различными антибиотиками в соответствии с установленной чувствительностью к ним выделенных микробов дает хороший эффект.

4. Пенициллин и альбомуцин оказались малоэффективными при лечении обострений хронического тонзиллита.

5. При лечении хронических тонзиллитов наиболее стойкий и положительный терапевтический эффект дало комбинированное применение стрептомицина в виде ингаляций и левомецитина — внутрь.

ИЗУЧЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ БИОМИЦИНА В СОЧЕТАНИИ С ЭКМОЛИНОМ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ДИФТЕРИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ И В БОРЬБЕ С НОСИТЕЛЬСТВОМ БАКТЕРИЙ ДИФТЕРИИ В КЛИНИКЕ

Кандидат медицинских наук *А. И. Искржицкая*,
кандидат медицинских наук *К. В. Блюменталь*

Центральный институт усовершенствования врачей

Под руководством проф. З. В. Ермольевой мы изучали действие биомицина, экмолина и их сочетания на дифтерийные бактерии *in vitro* и при экспериментальной дифтерийной инфекции. Нами установлено, что чувствительность различных штаммов дифтерийных бактерий колеблется: к биомицину — от 0,2 до 0,5 ед, к экмолину — от 5 до 10 γ . Чувствительность этих же штаммов к биомицину при добавлении $\frac{1}{5}$ части бактериостатической дозы экмолина повышается в 4—6 раз.

Мы изучали также скорость образования устойчивых форм дифтерийных палочек. После 20 пересевов на жидких средах с возрастающими концентрациями антибиотиков устойчивость дифтерийных бактерий возросла к экмолину в 30 раз, к биомицину — в 21,3 раза. При культивировании этих бактерий на среде с постоянными концентрациями антибиотиков устойчивость через 45 пересевов возросла к биомицину в 11 раз, к экмолину — в 5 раз. Штаммы дифтерийных бактерий, ставшие в какой-то степени устойчивыми к одному из этих антибиотиков, сохраняли чувствительность к другому. Отмечено значительное снижение вирулентности дифтерийных бактерий, которые культивировались на средах с экмолином, и незначительное тех, которые культивировались на средах с биомицином.

При культивировании дифтерийных бактерий на жидкой среде, содержащей постоянные концентрации биомицина в сочетании с экмолином, отмечается резкое замедление образования устойчивых к биомицину форм. Так, через 30 пересевов устойчивость этих штаммов к биомицину с экмолином возросла только в 2 раза.

Эффективность биомидина, экмолина и их комбинаций изучалась при экспериментальной дифтерийной инфекции у морских свинок. Оказалось, что, несмотря на уменьшение в 2—3 раза концентрации каждого антибиотика, сочетание биомидина с экмолином дало лучшие результаты, чем дал каждый антибиотик отдельно в больших концентрациях.

Комбинация биомидина с экмолином для борьбы с носительством дифтерийных бактерий была применена в инфекционной клинике ЦИУ под руководством М. Е. Сухаревой. Для лечения отбирались реконвалесценты после перенесенной дифтерии из числа тех, у которых дифтерийные палочки высеивались неоднократно на протяжении не менее 2 недель от начала болезни. Вторую группу составляли так называемые «здоровые носители», которые подвергались лечению только при установлении выделения дифтерийных бактерий на протяжении не менее 10—14 дней.

Лечение биомидином с экмолином было проведено у 94 реконвалесцентов и у 18 «здоровых носителей». При дальнейшем изложении мы объединяем обе группы, так как разницы в действии биомидина с экмолином у них обнаружено не было. Из 112 человек, подвергшихся лечению, 29 было в возрасте до 5 лет, 58 — в возрасте от 6 до 15 лет и 25 взрослых.

Упорное носительство дифтерийных микробов более чем у половины лиц, подвергшихся лечению, было связано с хроническим поражением носоглотки, с перенесенными в прошлом острыми инфекциями, с сопутствующими заболеваниями. У многих детей-бациллоносителей было пониженное питание.

Суточная доза биомидина, содержащий 900 ед/мг, с экмолином давали *per os* 3 раза в сутки в сахарном сиропе. Суточная доза биомидина для детей моложе 3 лет составляла 0,2—0,25 г, дети от 3 до 7 лет получали 0,3 г, дети от 8 до 13 лет — 0,45—0,5 г, дети старше 13 лет и взрослые — 0,6 г. Впоследствии доза биомидина взрослым была увеличена до 0,8—0,9 г в сутки. Экмолин давали по 1 мл на каждый прием независимо от дозы биомидина. Помимо приема внутрь, некоторым носителям закапывали по 3—4 капли смеси биомидина с экмолином (0,1 г биомидина + 1 мл экмолина + 2 мл воды) в каждую половину носа 3 раза в день. Лечение продолжалось 7 дней, а у половины больных — 4—5—6 дней. Результаты представлены в табл. 48.

Таким образом, при лечении биомидином с экмолином у 98% носителей быстро прекратилось выделение дифтерийных микробов: уже на 2—3-й день после начала лечения у 65% исследуемых нельзя было обнаружить роста дифтерийных палочек. Такого быстрого эффекта не наблюдалось ранее в этой клинике при применении других антибиотиков (эритроин, санацин, пенициллин, пенициллин с новокаином, стрептомицин с экмолином).

Динамика исчезновения бактерий дифтерии при лечении биомицином с экмолином

Антибиотики	Всего больных	Число больных, освобожденных от бактерий дифтерии			Число больных, не освобожденных от дифтерийных палочек
		на 2-й день лечения	на 4-5-й день лечения	на 6-7-й день лечения	
Биомицин + экмолин	112	73	32	4	3

У некоторых носителей отмечено нестойкое освобождение от дифтерийных бактерий, главным образом в тех случаях, когда они получали антибиотики кратковременно (4—5 дней) или в недостаточной дозе (взрослым 0,6 г биомицина в сутки). Поэтому курс лечения биомицином с экмолином должен продолжаться не менее 7 дней, и препараты следует назначать в достаточной дозировке. В отдельных случаях при плохом состоянии носоглотки надо провести повторное лечение, несмотря на освобождение от дифтерийных бактерий после одного курса.

При применении биомицина с экмолином были обнаружены некоторые побочные явления, обычно не препятствовавшие лечению: гиперемия слизистой оболочки мягкого и твердого неба без субъективных ощущений — у 15 человек, с небольшими болевыми ощущениями — у 6 человек. У одного ребенка и четверых взрослых биомицин оказал более резкое токсическое действие, вызвав тошноту, рвоту (у 1 человека) и жидкий стул (у 3 человек). У двух взрослых лечение пришлось прекратить через 2 дня.

В процессе применения биомицина с экмолином было отмечено, что, помимо быстрого исчезновения дифтерийных палочек, у ряда носителей в последующих посевах из зева исчезает кокковая флора и, как правило, появляются дрожжевые грибы. Однако через 2—3 дня после прекращения лечения дрожжевые грибы больше не высеивались и появлялась обычная кокковая флора.

Ни у одного носителя клинических проявлений грибковых заболеваний не отмечено.

Выводы

1. Чувствительность дифтерийных бактерий к биомицину повышается в несколько раз при добавлении экмолина.
2. Значительно тормозится образование устойчивых форм дифтерийных бактерий к биомицину при культивировании их

на жидкой питательной среде, содержащей биомидин с экмолином.

3. При экспериментальной дифтерийной инфекции лучшие результаты получены от применения биомидина с экмолином (несмотря на уменьшение дозировок каждого из антибиотиков в 2—3 раза), чем от применения каждого антибиотика в отдельности.

4. При приеме внутрь биомидина с экмолином быстро прекращается выделение дифтерийных палочек (у 98% носителей). Лечебное действие биомидина с экмолином значительно превосходит лечебное действие всех препаратов, применявшихся до настоящего времени для борьбы с носительством дифтерийных бактерий.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ГРИППА И ОСТРЫХ КАТАРРОВ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ АНТИБИОТИКАМИ

И. И. Горюенко

Институт эпидемиологии, микробиологии и гигиены (Ростов-на-Дону)

Эта работа проведена совместно с Е. С. Соболевой и Л. В. Зарубиной. Под нашим наблюдением находились учащиеся в возрасте от 12 до 15 лет двух учебных заведений. По данным диспансеризации, они были практически здоровы. В октябре 100 человек санированы путем пятикратного орошения зева и носа с перерывом в 4 дня смесью пенициллина (5000 ед) с экмолином (0,6 мл), 105 человек остались несанированными. В октябре, ноябре и декабре проведено наблюдение за заболевшими гриппом с катаррами верхних дыхательных путей. Заболеваемость учащихся, подвергнутых профилактической санации антибиотиками, оказалась в 2,3 раза меньше, чем несанированных.

Учитывая, что в этиологии острых катарров и послегриппозных осложнений основная роль принадлежит симбиотической микрофлоре в разных ассоциациях (пневмококки, стрептококки, стафилококки, палочка Афанасьева-Пфейффера и др.), мы изучали микрофлору зева и носа до санации, на 5-й день после последней, пятой, санации и при последующем наблюдении за санированными и несанированными.

При первичном изучении оказалось, что в основном все выделенные микроорганизмы обладали типичными признаками, за исключением пневмококков — примерно у 30% из них были отклонения от типичных признаков.

Воздействие пенициллином с экмолином привело к некоторому изменению микрофлоры верхних дыхательных путей. Количество носителей пневмококка, ложнодифтерийных палочек и стрептококков после санации значительно уменьшилось, стало меньше носителей стафилококков, палочки Афанасьева-Пфейффера не обнаруживались.

После пятикратной санации были выделены пневмококки, 65% которых оказались с резко измененной морфологией:

обнаружена неравномерная окрашиваемость, появление необычных форм (раздутые диплококки, наподобие шаров, вытянутые в виде диплобацилл), резкое увеличение размеров; часто со слизистой зева и носа выделялась R-форма; в 2,5 раза увеличилось количество желчеустойчивых форм. Отмечено снижение вирулентности пневмококков; вирулентных штаммов выделено 15,5%, слабовирулентных 13,7%, авирулентных 60%.

В 30% посевов обнаружены стафилококки с измененной морфологией — увеличенные, с расплывчатыми неясными контурами, неравномерно воспринимающие окраску по Граму. У некоторых штаммов отмечалась замедленная ферментативная деятельность. В три раза снизилось количество штаммов, продуцирующих дермонекротический токсин, утрачилась способность продуцировать гемотоксины и несколько снизились плазмокоагулирующие свойства.

У 64% санированных свойства стрептококков оказались измененными. Встречались дегенеративно измененные, резко увеличенные, неправильной формы, неравномерно окрашенные кокки. Способность стрептококков к образованию гемотоксина обнаружена лишь у 18% санированных.

В процессе работы был испытан метод интенсивного лечения комбинацией пенициллина с экмолином гриппа, острых катарров верхних дыхательных путей и ангины. Работа проведена нами и Л. В. Зарубиной совместно с работниками медицинских частей ремесленных училищ: М. С. Гусевой, В. И. Балтушко и Т. В. Бровка. Под наблюдением находились учащиеся мужского и женского ремесленных училищ, сотрудники института и управления трудовых резервов. Лечению подвергались больные гриппом, катарром верхних дыхательных путей и ангинами. Под наблюдением находилось 700 человек. Из них 100 учащихся ремесленных училищ лечились обычными методами и 600 человек — антибиотиками (методом интенсивного орошения зева и носа смесью пенициллина с экмолином). Зев орошался пульверизатором, в носовые ходы раствор закапывался глазной пипеткой. Больной при каждом орошении получал 6000 ед пенициллина и 0,7 мл экмолина. В целях создания постоянной концентрации антибиотиков в организме больного орошение проводилось через короткие интервалы (1—1½—2 часа) в течение всего периода заболевания. Мы стремились возможно ранее выявлять больных и начинать лечение в первые часы заболевания.

Длительность болезни у леченных обычными методами оказалась на 1,6 дня больше, чем у леченных антибиотиками; продолжительность течения ангины — на 2,2 дня больше. Применяя метод интенсивного лечения антибиотиками, мы в большинстве случаев купировали заболевание в первый же день. Как правило, температура падала до нормы в течение суток, снимались токсические явления и резко уменьшались острые

катарральные явления. После двух-трех орошений восстанавливалось носовое дыхание. Лихорадочный период у 80% больных, получивших антибиотики, был равен одному дню, у 20% больных — 2 дням. Лихорадочный период у больных, леченных обычными методами, был значительно продолжительнее: у 40% он равнялся 2 дням, у 34% — 3 и 4 дням; у отдельных больных температура держалась от 5 до 11 дней.

В результате интенсивного лечения смесью пенициллина с экмолином в начальной стадии заболевания большинство заболевших сохранило трудоспособность. Из 600 человек, леченных антибиотиками, листки нетрудоспособности получил 91 человек (15%), в то время как из 100 человек, леченных обычными методами, потеряли трудоспособность 65 (65%). Количество дней нетрудоспособности у больных гриппом и катарром верхних дыхательных путей, леченных антибиотиками, уменьшилось на 1,7 дня, у больных ангиной — на 1,9 дня по сравнению с лечеными обычными методами.

В одном из родильных домов Ростова-на-Дону отмечалась вспышка острых катарров верхних дыхательных путей. Заболевание началось в группе недоношенных детей и родившихся при патологических родах, потом распространилось на остальных детей. Одним из моментов, способствующих понижению сопротивляемости детского организма, явился простудный фактор. Кроме того, в этом родильном доме в результате перегрузки был нарушен нормальный режим дня. Скученность способствовала быстрому распространению капельной инфекции. Заболело 50 новорожденных, из них трое умерло. У всех заболевших детей была выделена культура вирулентного стрептококка. Подобная культура была выделена из зева матерей, дети которых болели острым катарром верхних дыхательных путей, и у части медицинского персонала, обслуживающего детские комнаты.

Лечение новорожденных проводилось методом интенсивного орошения смесью пенициллина с экмолином путем закапывания ее в носовые ходы каждый час с 6 до 24 часов. Санация полости зева и носа персонала родильного дома была проведена смесью тех же антибиотиков в течение 5 дней по 3—5 орошений за рабочий день. (В этой работе принимала участие врач Ц. Д. Лось.) Вспышка острого катарра верхних дыхательных путей была ликвидирована. Применение пенициллина с экмолином для лечения гриппа, острых катарров верхних дыхательных путей и ангины, а также для профилактики этих заболеваний, по наблюдениям над 950 больными, оправдало себя.

Полученные результаты позволяют рекомендовать для использования в широкой лечебной практике метод интенсивного лечения гриппа, острых катарров верхних дыхательных путей и ангины смесью пенициллина с экмолином.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЭКМОНОВОЦИЛЛИНА ПРИ ГРИППЕ И ОСТРОМ КАТАРРЕ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Проф. Я. Ю. Шпирт

Объединенная больница Московской окружной дороги

Нами совместно с врачами Объединенной больницы Московской окружной дороги (А. Д. Вейсбейн, Н. И. Быстрова) и Объединенной поликлиники МПС (Е. Я. Петрова, М. Я. Рынская) проводилась профилактика очаговой пневмонии при гриппе и острых катарах верхних дыхательных путей путем внутримышечного введения эконовоциллина. Эконовоциллин применялся в дозе 600 000 ед большинству больных однократно, реже — повторно при одновременном применении обычных средств лечения: норсульфазола и различных симптоматических. Никаких побочных действий при введении эконовоциллина мы не отмечали. Всего под наблюдением было 232 больных (из них вирусным гриппом — 162 человека и острыми катарами — 70 человек).

Контрольной группой служили 195 больных средней тяжести (из них вирусным гриппом Б — 150 человек и острым катаром дыхательных путей — 45 человек):

Тяжесть заболевания определялась возрастом больных, выраженностью клинических признаков, высотой температуры и наличием большого количества сопутствующих заболеваний, особенно дыхательных путей.

Среди больных, получивших инъекции эконовоциллина, 71 человек был в возрасте от 30 лет до 41 года и 72 человека — в возрасте от 41 года до 70 лет. Среди больных, не получавших инъекции эконовоциллина, 55 человек были в возрасте от 30 до 40 лет и 86 человек старше 41 года. Больным обеих групп был рекомендован постельный режим при учете общего состояния и температурной реакции. С температурой выше 38° в первой группе было 163 человека, во второй — 127 человек. В обеих группах больные с температурой ниже 38° причислялись также к больным средней тяжести по возрасту, общему

состоянию и сопутствующим заболеваниям. Например, среди больных, получивших экмоновоциллин, 52 человека страдали эмфиземой легких с пневмосклерозом, хроническим бронхитом, бронхоэктатической болезнью, бронхиальной астмой и другими заболеваниями.

При оценке тяжести больных в контрольной группе учитывались все указанные факторы и количество сопутствующих заболеваний, которых в этой группе было вдвое меньше, чем в первой. Особое значение для профилактики пневмонии имело раннее начало лечения.

У больных обеих групп лечебные мероприятия применялись в 1-й, 2-й и 3-й день заболевания, т. е. когда очаговая пневмония обычно еще не успевала развиться. Среди больных, которым был введен экмоновоциллин, очаговая пневмония наблюдалась только у одного человека. Среди не получавших экмоновоциллина было 12 больных пневмонией. Такое различие становится особенно доказательным, если учесть, что в контрольной группе было меньше больных и вдвое меньше сопутствующих заболеваний. Совершенно очевидно, что это можно объяснить только применением экмоновоциллина. Экмоновоциллин оказался эффективным и в профилактике острых заболеваний носоглотки — заболеваний пазух и ангины: в первой группе было 11 больных с осложнением носоглотки; во второй — 23, т. е. вдвое больше.

После применения экмоновоциллина температура снижалась до нормы через 36—48 часов у подавляющего большинства больных, самочувствие и общее состояние становились настолько хорошими, что их можно было считать практически здоровевшими. У части больных болезнь затягивалась вследствие наличия сопутствующих заболеваний. Необходимо еще подчеркнуть, что у тех больных второй группы, у которых температура становилась субфебрильной и длительно оставалась таковой, только последующим назначением экмоновоциллина был снят субфебрилитет.

Так как больные были средней тяжести, эффект применения экмоновоциллина следует признать вполне удовлетворительным. Необходимо назначать этот препарат с целью профилактики не только пневмонии, но и острых заболеваний носоглотки.

Работами В. Д. Цинзерлинга и его сотрудников было подтверждено, что очаговая пневмония в подавляющем большинстве случаев является аутоинфекцией пневмококком, стафилококком или стрептококком. Раннее применение достаточно большой дозы такого антибиотика, который способен длительно воздействовать на указанную флору и сохранять высокий уровень пенициллина в крови после однократного введения, является решающим в проблеме профилактики пневмонии. Такой лекарственной формой пенициллина оказался экмоново-

циллин, который вводился однократно в количестве 600 000 ед внутримышечно на 2-й и 3-й день и в виде исключения на 4-й день заболевания вирусным гриппом или острым катарром верхних дыхательных путей (табл. 49).

Пневмонии после кори, коклюша, скарлатины и других инфекций, различных травматических повреждений, наркоза и др., как выяснено работами В. Д. Цинзерлинга и его сотрудников, возникают и развиваются по тем же закономерностям, что и при гриппе и остром катаре верхних дыхательных путей. Поэтому следует считать, что и здесь применение экмоновоциллина может оказаться столь же полезным.

Надо шире внедрять применение с профилактической целью экмоновоциллина, сделать этот препарат доступным для врача, особенно участкового и амбулаторного.

Пневмония должна быть побеждена не только как причина смерти: снижение заболеваемости пневмонией повлечет за собой исчезновение не менее грозных и практически важных последствий ее — бронхоэктатической болезни, абсцесса легких, эмфиземы легких и пневмосклероза.

ИНГАЛЯЦИИ СУХОГО АЭРОЗОЛЯ КАЛЬЦИЕВОЙ СОЛИ ПЕНИЦИЛЛИНА

Кандидат медицинских наук *З. И. Модестова*

Центральный институт усовершенствования врачей

Лечение хронических легочных заболеваний ингаляциями аэрозолей антибиотиков — весьма эффективный метод, получивший вполне заслуженное признание. Но для ингаляции влажных аэрозолей антибиотиков требуются сложные установки, имеющиеся главным образом в крупных лечебных учреждениях. Кроме того, при ингаляции влажного аэрозоля пенициллина значительная часть его рассеивается в окружающем пространстве, происходит большая потеря препарата. На введение лечебной дозы 200 000—300 000 ед затрачивается слишком много времени — 25—30 минут, длительная процедура утомительна для больного и для врача.

По предложению Б. Е. Вотчала, мы испытывали ингаляционный метод введения сухого порошкообразного аэрозоля кальциевой соли пенициллина и стрептомицина специальной сушки по способу инженера И. Д. Бойко: размеры частиц пенициллина и стрептомицина не превышают 5 μ .

Индивидуальный ингалятор конструкции Б. Е. Вотчала и И. Д. Бойко технически прост — без компрессора и других сложных приспособлений, удобен в обращении, позволяет дробно в течение 10—12 минут ингалировать 200 000—300 000 ед сухого аэрозоля пенициллина. После соответствующих объяснений больные легко обучаются правильно дышать и самостоятельно пользоваться прибором.

Сухой аэрозоль пенициллина и стрептомицина достаточно глубоко проникают в легкие. В отличие от влажного аэрозоля он не рассеивается и не теряется в окружающем воздухе, большая часть его прямо попадает в дыхательные пути, меньшее количество частиц оседает на слизистой оболочке рта и зева, откуда препарат также целиком всасывается.

Лечение сухим аэрозолем кальциевой соли пенициллина применено у 25 человек с различными хроническими легочными заболеваниями (обострение очагового пневмосклероза с бронхо-

ектазами; диффузно-очаговый пневмосклероз с перифокальной пневмонией, с астмоидными реакциями; фиброзно-кавернозный туберкулез легких в фазе вспышки и хронический абсцесс легких).

Сухой аэрозоль вдыхался дважды в день — утром и вечером по 150 000 ед в течение 10—12 минут. Мы считаем пневмосклероз и бронхоэктатическую болезнь с перифокальными вспышками, но без астмоидных реакций основными показаниями к применению сухого аэрозоля пенициллина. После 10—12-дневного курса лечения быстро наступало клиническое улучшение: нормализовалась температура и кровь, уменьшались хрипы в легких, мокрота из слизисто-гнойной становилась слизистой с меньшим количеством лейкоцитов и бактериальной флоры, количество мокроты с 300 мл и более уменьшалось до 20—10 мл, исчезал мучительный кашель и явления интоксикации и аноксемии. Хороший лечебный эффект наступал быстрее, чем при внутримышечном введении пенициллина, препарата затрачивалось меньше (3—3,5—4 млн. ед). При определении концентрации пенициллина в крови обнаружены хорошие показатели в течение 12—18 часов.

Сухой аэрозоль мы пытались применить и при пневмосклерозе с астмоидными реакциями, но, несмотря на предварительное подкожное введение различных спазмолитических средств, нам не удалось добиться заметного улучшения бронхиальной проходимости.

Ингаляция сухого аэрозоля была применена у 5 больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, у которых, несмотря на энергичную стационарную терапию, держался субфебрилитет и выделялось большое количество мокроты с обильной микрофлорой. После ингаляции у этих больных уменьшался кашель, уменьшалось количество мокроты, нормализовалась температура.

При хроническом абсцессе легких, как и следовало ожидать, получен только преходящий симптоматический эффект, выразившийся в уменьшении количества мокроты, в снижении температуры и в уменьшении интоксикации. У одной больной, однако, после трехнедельного лечения не удавалось определить рентгеноскопически полости абсцесса из-за развившегося грубого сетчатого рисунка легочной ткани. В течение последних 1½ лет больная остается трудоспособной.

Ингаляция аэрозолей сухих антибиотиков является, таким образом, весьма полезным методом при лечении хронических гнойных заболеваний легких. Метод технически прост, доступен каждому больному в домашней обстановке. Этот метод может применяться и с профилактической целью — для предупреждения вспышки перифокальной пневмонии и обострений процесса в течение года и более.

ЗНАЧЕНИЕ АНТИБИОТИКОУСТОЙЧИВЫХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МИКОБАКТЕРИЙ В КЛИНИКЕ И ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Проф. А. Е. Рабухин

Центральный институт усовершенствования врачей

Более 10 лет назад в практику лечения больных туберкулезом вошел стрептомицин. В дальнейшем широкое применение при этом заболевании получили также ПАСК, фтивазид и отчасти тибон. В результате повсеместного использования химиотерапевтических средств установлена их большая или меньшая эффективность при всех формах и проявлениях туберкулеза легких и других органов.

Наряду с этим выяснены и некоторые отрицательные, так называемые побочные, явления, вызываемые отдельными препаратами, в виде токсикоаллергических симптомов различного характера и неодинаковой тяжести.

Но, несмотря на уже достаточно большой опыт химиотерапии туберкулеза, некоторые и притом весьма важные разделы этой проблемы еще недостаточно изучены, например, выбор оптимального сочетания отдельных лекарственных препаратов, длительность их применения при тех или иных формах и фазах туберкулеза. Мало еще выяснено значение устойчивости туберкулезных микобактерий к антибиотикам, которая возникает при лечении у некоторых больных. Об этом биологическом свойстве туберкулезных микробов стало известно уже вскоре после начала использования стрептомицина, ПАСК, производных изоникотиновой кислоты и других химиотерапевтических средств в клинике. Но как часто и при каких условиях возникает данный феномен, как долго он сохраняется при применении различных препаратов, каким путем можно его предупредить и каково его эпидемиологическое, патогенетическое и клиническое значение?

Эти вопросы из-за сравнительно короткого срока наблюдения получили лишь частичное, а некоторые из них и крайне недостаточное освещение в трудах зарубежных и некоторых

отечественных исследователей (М. В. Триус, А. А. Клебанова, Б. Я. Стукалова, Т. С. Гинзбург, Н. А. Груздев, Мейсснер и др.).

Наши наблюдения основываются главным образом на результатах изучения устойчивости к антибиотикам туберкулезных микобактерий, выделенных из мокроты у 200 больных различными формами туберкулеза легких. Эти исследования были проведены нами в больнице «Высокие горы» совместно с Н. И. Массен и А. С. Хольцман. Кроме того, для данного сообщения использованы и результаты других исследований, систематически проводящихся в некоторых лечебных учреждениях под нашим руководством.

Мы постарались прежде всего выяснить частоту обнаружения устойчивых микобактерий в мокроте больных, у которых впервые выявлен туберкулез, или тех, которые заболели раньше, но еще не подвергались химиотерапии. По литературным данным, такое явление теперь встречается у ряда больных различными формами туберкулеза не только легких, но и других органов (менингеальных оболочек, костей и др.). Так, Мейсснер в Германии обнаружила у 0,5% «новых» больных штаммы туберкулезных микробов, резистентных к изониазиду, у 2,3% больных — к тибону, у 3% больных — к стрептомицину и у 6% больных — к ПАСК. В США Кемминс и др. при исследовании мокроты у 1405 больных туберкулезом легких в 3,6% выделили стрептомициноустойчивые культуры микобактерий. Мейер, Дюран и др. во Франции в последнее время нашли у 8% туберкулезных больных микробы, резистентные к изониазиду, и т. д. Такого рода микобактерии можно обнаружить даже у клинически здоровых людей, имеющих общение с бацилловыделителями. Их находят, например, в мокроте, в слизи из рото-носовой полости и в конъюнктивальной жидкости у отдельных медицинских работников противотуберкулезных учреждений. При исследовании пыли, собранной в палате, где помещались тяжело больные туберкулезом легких, были обнаружены микробы, чувствительные к фтивазиду и устойчивые к 25 ед стрептомицина.

Мы имели возможность наблюдать у нескольких взрослых больных туберкулезом легких «первичную» устойчивость микобактерий к фтивазиду (под «первичной устойчивостью» мы подразумеваем обнаружение антибиотикоустойчивых туберкулезных микобактерий у больных, не подвергавшихся раньше специфической химиотерапии). Правда, число таких больных еще невелико, но то, что они уже появились, имеет, несомненно, существенное значение хотя бы потому, что объективно подтверждает возможность повторного экзогенного заражения туберкулезом. Остаются еще невыясненными частота развития при этом активного процесса в легких и в других органах и особенности его клинических проявлений и течения у человека. А между тем экспериментальными исследованиями за последнее время установлено, что штаммы туберкулезных микобакте-

рий, устойчивые к изониазиду, отличаются меньшей вирулентностью (по данным Мейсснер — во много раз), чем чувствительные популяции тех же микробов. По этой причине только при введении больших доз изониазидоустойчивых бактерий (1 мг) у морских свинок развиваются специфические изменения во внутренних органах, не приводящие, однако, к летальному исходу. При менее массивном заражении наблюдается постепенное отмирание туберкулезных микобактерий в организме этих столь чувствительных к данной инфекции животных.

Спорным остается вопрос о вирулентности микробов, приобретших резистентность к ПАСК и стрептомицину. Некоторые авторы при прививке подобных штаммов свинкам также не находили у них выраженного туберкулезного процесса (Вейдман). Однако большинство исследователей утверждает, что устойчивые к стрептомицину и ПАСК микобактерии, выделенные из мокроты больных туберкулезом легких, вызывают у животных такие же патоморфологические изменения, как и лекарственночувствительные микробы (М. В. Триус, Т. Н. Яценко, Мейсснер и др.). Нам не известны аналогичные клинические наблюдения. А между тем этот вопрос приобретает весьма важное эпидемиологическое и патогенетическое значение, так как среди больных, уже пользовавшихся теми или иными видами химиотерапии, насчитывается немало носителей и выделителей устойчивых к антибиотикам микобактерий. Частота данного явления зависит прежде всего от метода и длительности лечения. Так, при применении только стрептомицина бактерии, резистентные к этому антибиотику, были обнаружены нами у 29% больных, а при лечении одним фтивазидом — у 50%. Такое же явление наблюдается и при назначении других препаратов (тибона, ПАСК).

Частота и интенсивность лекарственной устойчивости в подобных случаях возрастают прогрессивно с увеличением дозы принятого препарата, если больной не пользовался одновременно другим антибиотиком (в связи с его отсутствием или индивидуальной непереносимостью). После парэнтерального введения, например, менее 50 г стрептомицина устойчивые штаммы обнаруживаются у 11% леченных этим методом больных, а при большей его дозе (50—100 г) — у 37,4% больных, т. е. почти в $3\frac{1}{2}$ раза чаще. При лечении фтивазидом соответствующие показатели составляли 14 и 62,3%.

Иная картина отмечается при комплексной химиотерапии. Так, при исследовании мокроты больных, получивших около 50 г стрептомицина и 500 г ПАСК, нам ни разу не удалось выделить туберкулезных микобактерий, устойчивых к стрептомицину. Последние были найдены только у 10,4% больных, получивших на курс лечения от 50 до 100 г препарата. Такая же закономерность определяется при сочетании стрептомицина и фтивазида.

Вместе с тем наши наблюдения показали, что предупредить развитие устойчивых микобактерий чаще удается с помощью ПАСК как одного из компонентов комплексной химиотерапии. Это должно побудить к более широкому применению вместе с ПАСК не только стрептомицина, но и фтивазида, и тибона. Накапливающиеся как в нашей клинике, так и в других лечебных учреждениях, наблюдения подтверждают эффективность таких вариантов химиотерапии туберкулеза.

Однако развитие лекарственной устойчивости туберкулезных микобактерий зависит не только от дозы и способа применения тех или иных препаратов — важное значение имеет и характер патологического процесса. Мы могли, например, убедиться, что лекарственная устойчивость возбудителя чаще отмечается при хроническом фиброзно-кавернозном туберкулезе легких, в среднем у 43% больных, и реже у больных с относительно свежими очаговыми, инфильтративными и диссеминированными формами процесса (29%).

Такая закономерность обусловлена рядом факторов: различной проницаемостью для антибиотиков тканевых мембран при тех или иных формах процесса, биохимическим составом казеозных или преимущественно продуктивных очагов, степенью дистрофических повреждений нервной системы и других органов, характером расстройства обмена веществ, общей реактивностью организма. Так, при далеко зашедшем хроническом фиброзно-кавернозном туберкулезе легких создаются условия, препятствующие выраженному бактериостатическому эффекту антибиотиков и, наоборот, благоприятствующие постепенному привыканию к ним туберкулезных микобактерий. В данном случае играют роль выраженные фиброзно-склеротические и деструктивные изменения в легких, тканевой ацидоз, структурные и функциональные повреждения нервной системы, вяло протекающие восстановительные процессы, резко пониженная иммунобиологическая устойчивость организма. Те же условия в значительной мере определяют недостаточную или весьма малую эффективность химиотерапии больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, что подтверждается обширным клиническим опытом.

Но на этом основании было бы неправильно вообще игнорировать значение для клиники лекарственной чувствительности или устойчивости туберкулезных микробов. Как показывают наши наблюдения, при всех формах легочного туберкулеза лучшие результаты отмечаются при лечении больных, в мокроте которых обнаружены микобактерии, чувствительные к антибиотикам. В таких случаях скорее и, по нашим данным, в 2—3 раза чаще, чем при наличии лекарственноустойчивых микробов, наступает дезинтоксикация организма, рассасываются недавно образовавшиеся очаги и участки перифокального воспаления в легких, прекращается бацилловыделение, а иногда

и закрываются каверны. Подобную закономерность можно было установить при всех, а в особенности при свежих и острых формах заболевания. Тем самым подтверждается важность и необходимость определения чувствительности микобактерий к антибиотикам как в начале, так и в процессе лечения больных туберкулезом. Такому исследованию должны быть подвергнуты культуры, выделенные из мокроты больных туберкулезом легких или из мочи при поражении мочеполовых органов, из спинномозговой жидкости при менингите и т. д. Это позволяет избрать, несомненно, более эффективный индивидуальный метод комплексной химиотерапии при тех или других формах туберкулеза.

Вместе с тем следует подчеркнуть и относительное значение результатов определения лекарственной чувствительности или устойчивости микобактерий: в состоянии ряда больных не наступало заметного улучшения, несмотря на то, что они выделяли в мокроте чувствительные к антибиотикам штаммы микробов и подвергались длительному специфическому лечению. Вместе с тем, возможен известный успех химиотерапии и при наличии лекарственноустойчивых туберкулезных бактерий.

Причина этого, казалось бы, клинико-биологического противоречия, по нашему мнению, прежде всего в том, что в организме одного и того же больного нередко вегетируют наряду с чувствительными и устойчивые микробы. Результаты исследований свидетельствуют, что в мокроте, моче, гнойных выделениях из свищей, в спинномозговой жидкости у одного и того же больного можно обнаружить туберкулезных бактерий, приобретших во время лечения различную степень устойчивости к стрептомицину, ПАСК, фтивазиду или к тибону, а также сохранивших чувствительность к этим препаратам. Подобное явление мы наблюдали, например, у одного из больных, клинически излеченного от туберкулезного менингита: у него в связи со специфическим отитом из правого уха выделялось небольшое количество гноя, в котором были обнаружены бактерии, устойчивые к 100—120 ед стрептомицина.

Этот феномен можно нередко установить и при исследовании микробов, выделенных из отдельных участков пораженных органов. Так, чувствительность к стрептомицину бактерий, обнаруженных в стенке каверны или в лимфатических узлах больных, длительно лечившихся стрептомицином и умерших от прогрессирующего туберкулеза, может достигать 1000 ед/мл, в зоне перифокального воспаления — 200 ед/мл, а в центральных участках туберкулезных очагов — 20 ед/мл (Сенц и Канетти).

Особенно наглядны результаты исследований Мейсснер, выделившей из разных туберкулезных очагов в легких и других органах больного, лечившегося стрептомицином и контебеном (тибонем) и умершего от прогрессирующего легочного

туберкулеза, микобактерии различной чувствительности к этим препаратам.

Следует иметь в виду и возможность временного, а быть может и стойкого ослабления устойчивости к антибиотикам туберкулезных микобактерий после длительного прекращения специфической терапии. Это чаще наблюдается при лечении препаратами изоникотиновой кислоты и реже — при лечении стрептомицином (А. А. Клебанова, Н. А. Груздева и др.).

Мы также отметили, что у нескольких больных выраженный эффект при возобновлении лечения антибиотиками совпал с понижением лекарственной устойчивости туберкулезных микобактерий, выделявшихся с мокротой. Однако такие наблюдения еще малочисленны, и они должны быть значительно умножены и продолжены.

Приведенные данные свидетельствуют о важном клиническом и эпидемиологическом значении лекарственной устойчивости туберкулезных микобактерий. В то же время выясняется необходимость дальнейшего изучения ряда сторон этой проблемы, прежде всего в целях разработки наиболее рационального метода комплексного лечения туберкулезных больных, в особенности в связи с тенденцией к введению более продолжительных сроков химиотерапии (по предложению некоторых авторов — до 12—14 месяцев). Изучение этого вопроса важно и с точки зрения профилактики первичного и повторного заражения, что всегда было и остается теперь одной из главных задач борьбы с туберкулезом как инфекционным заболеванием.

РАЗЛИЧНЫЕ МЕТОДЫ ПРИМЕНЕНИЯ БИОМИЦИНА В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Проф. *Н. Н. Еланский, Е. М. Петрова*

I Московский ордена Ленина медицинский институт

В факультетской хирургической клинике I МОЛМИ биомицин применяется с 1952 г. За этот период лечение биомицином было применено более чем у 300 больных. Препарат назначали при перитоните, сепсисе, аппендикулярных инфильтратах, абсцессах легких, бронхоэктатической болезни, холециститах, инфекциях мочевых путей, пневмониях, парапроктитах, тромбозах, лимфаденитах, инфицированных ожогах, абсцессах, карбункулах и пр. Биомицин применялся внутрь в дозах от 1,2 до 2 г в сутки и местно — путем введения 20 000—80 000 ед в растворе 1% новокaina в гнойные полости после отсасывания гноя.

Перед началом лечения различных заболеваний изучалась выделяемая микрофлора и определялась ее чувствительность к биомицину. В процессе лечения биомицином определялась концентрация препарата в крови и в очаге инфекции. Чувствительность к биомицину 75 штаммов стафилококков (золотистых и желтых), выделенных при фурункулезе, абсцессах, маститах, остеомиелитах, ожогах и из ран, была в пределах 1 ед. Чувствительность 45 штаммов золотистого стафилококка колебалась в пределах от 0,003 до 0,06 ед и 25 штаммов — от 0,1 до 0,5 ед. Только у 4 штаммов золотистого и желтого стафилококка чувствительность к биомицину была больше 1 ед. У одного больного из эмпиематозной полости плевры был выделен желтый стафилококк с чувствительностью к 28 ед биомицина; в данном случае лечение этим препаратом не дало эффекта.

Негемолитические и зеленящие стрептококки были чувствительны к дозам биомицина в пределах от 0,25 до 0,63 ед.

Кишечная палочка была выделена у больных при перитонитах, острых аппендицитах, из мочи при урологических заболеваниях, из ран после аппендэктомий и резекций желудка. Чувствительность их к биомицину колебалась в пределах от 0,125 до 2,5 ед.

Чувствительность к биомицину протей и синегнойкой палочки была значительно ниже — от 8 до 112 ед.

Наши исследования показали, что биомицин при введении его быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и через 30 минут уже определяется в крови. Максимального уровня он достигает через 3 часа и в течение 8 часов держится на терапевтическом уровне, содержание его постепенно падает к 12—15-му часу. Введение биомицина по 0,4—0,5 г (400 000—500 000 ед) 3 раза в сутки позволяет поддерживать постоянную терапевтическую концентрацию его в крови (не менее 2 ед).

Биомицин без наполнителей при приеме его вызывал у части больных побочные явления (тошнота, потеря аппетита, усиленная перистальтика кишечника, жидкий стул и рвота). Из 250 больных, которые получали биомицин в дозе от 1,2 до 2 г в сутки, у 143 никаких побочных явлений не наблюдалось, 70 человек жаловались на тошноту и жидкий стул, 37 больных — на сильную тошноту, усиленную перистальтику кишечника, жидкий стул; у 7 из этих больных, которые получали по 2 г биомицина, наблюдалась рвота. При уменьшении дозировок побочные явления были выражены слабее или совсем ликвидировались.

Применение биомицина с фосфатом, лактатом кальция или с экмолином значительно снизило количество побочных явлений, но не устранило их полностью. С целью снятия этих явлений мы уменьшили суточную дозу препарата, однако при приеме 0,2 г биомицина 3 раза в сутки мы не отметили ярко выраженного клинического эффекта; температура снижалась медленно, сохранялся субфебрилитет, концентрация препарата в крови через 6—8 часов держалась на уровне лишь 1 ед.

Хороший лечебный эффект при фурункулезе был получен при применении по 0,3 г биомицина 3 раза в сутки.

При перитоните, пневмонии, сепсисе, инфекциях мочевых путей и других заболеваниях, по нашим данным, следует назначать по 0,4—0,5 г препарата 3 раза в сутки. При таких дозировках лечебный эффект ярко выражен, концентрация препарата в крови через 8—10 часов держится до 2 ед.

Лишь при особенно упорных хронических формах заболеваний (абсцессы, бронхоэктазии и пр.) мы назначили по 0,5 г биомицина 4 раза в сутки.

При местном введении в полость гнояника 20 000—80 000 ед биомицина терапевтическая концентрация препарата в очаге инфекции сохраняется до 24—48 и более часов (в пределах от 2 до 2,3 ед). Следовательно, внутривполостное применение биомицина с предварительным отсасыванием гноя из полости обеспечивает высокую концентрацию его в очаге инфекции.

Для внутривполостного введения кристаллический солянокислый биомицин растворяли в дистиллированной воде из расчета 8000 ед/мл. В такой концентрации он трудно растворим.

кроме того, раствор приходится стерилизовать. Для введения биомидина в грудную и брюшную полости, а также в полости гнойников желательно иметь легко растворимый препарат в стерильном виде.

Внутриполостное введение биомидина оказалось возможным только с новокаином (1%). Без новокаина у больных наблюдались боли и сильные местные реакции. Так, например, у одного больного (абсцесс бедра) после введения в полость 70 000 ед биомидина без новокаина повысилась температура и возник озноб, через 2 часа эти явления прошли. Больная (мастит) после введения в полость гнойника 50 000 ед биомидина без новокаина ощущала чувство жжения и боли в месте введения в течение 20 минут. При введении в полости биомидина с 1% новокаином никаких побочных явлений не наблюдалось. Количество вводимого раствора зависело от величины полости и колебалось от 5000 до 80 000 ед.

Особенно разительным был эффект при местном применении раствора биомидина при бронхоэктазии, осложнившейся прорывом гнойника в плевру. У 2 больных, находившихся в очень тяжелом состоянии, плевральными пункциями с отсасыванием гноя и введением в гнойную полость раствора биомидина удалось ликвидировать без операции нагноение в плевральной полости; резко уменьшилось количество отхаркивавшейся зловонной мокроты. Этим двум больным ранее длительно вводили пенициллин и стрептомицин, и они оба были переведены в клинику в почти безнадежном состоянии. Путем местного применения биомидина без оперативного вмешательства удалось избавить их от тяжелых страданий.

Успех в подобных случаях зависит от умелого применения антибиотика: важно подобрать не только препарат, к которому более всего чувствителен возбудитель инфекции, но и методику. Лишь при введении антибиотика непосредственно в гнойный очаг возможно создать очень высокую его концентрацию и добиться эффекта.

Биомидин должен найти широкое применение как антибиотик, наиболее эффективный при заболеваниях, вызываемых устойчивой к пенициллину и стрептомицину микробной флорой.

О ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КАЛОВОГО ГНОЙНОГО ПЕРИТОНИТА ВНУТРИБРЮШИНЫМ ВВЕДЕНИЕМ БИОМИЦИНА

Х. И. Юсуфджанов

1 Московский ордена Ленина медицинский институт

Наряду с пенициллином и стрептомицином, в настоящее время большое значение при лечении гнойного перитонита приобретает биомицин (ауреомицин). В зарубежной периодической литературе имеются указания (Швейнбург, Рутенбург, Милоуд, Глотзе, Файне и Моутон, Фюрт, Хиншов, Шиллинг), что ауреомицин нельзя применять внутривнутрибрюшинно из-за раздражающего действия препарата на брюшину. Н. Н. Еланский в 1953 г. предложил испытать при экспериментальном гнойном перитоните возможность и эффективность периодического введения биомицина в 0,5—1% растворе новокаина внутривнутрибрюшинно через резиновый дренаж.

Нами были проведены три серии опытов на 20 собаках.

В первой, контрольной, серии опытов мы вызвали каловый гнойный перитонит аппендикулярного происхождения у 5 собак. На операционном столе животным через резиновый дренаж вводили биомицин, растворенный в 20 мл физиологического раствора, из расчета 3000—5000 ед на 1 кг веса животного. В течение первых суток этот антибиотик вводили в брюшную полость через каждые 12 часов, а затем — через каждые 24 часа. Введение биомицина продолжалось в течение 4—6 дней.

Через час после введения раствора биомицина мы наблюдали у собак возбуждение, напряжение мышц лап и стоп. Эти явления отмечались также и при введении 1000—2000 ед биомицина на 1 кг веса. Побочное действие проходило через 3 часа. При введениях препарата на 2-е сутки оно было менее выражено. Из этой серии опытов 3 собаки погибли на 2-е сутки от гнойного перитонита, 2 собаки были забиты электротоком через 3 месяца. При гистологическом исследовании обнаружены спайки серозы тонкого кишечника с серозой слепой кишки и лишь незначительные остаточные явления воспаления в париетальной брюшине.

В другой серии опытов у 10 собак тоже вызывался каловый гнойный перитонит аппендикулярного происхождения. Биомицины вводили через резиновый дренаж из расчета 3000—5000 ед на 1 кг веса в 20 мл 0,5% или 1% раствора новокаина. Антибиотик вводили в брюшную полость через каждые 12 часов в течение первых двух суток, а затем — через каждые 24 часа в течение 4—6 дней. Собаки не реагировали на введение биомицина с новокаином в брюшную полость и вели себя спокойно. Побочных явлений не наблюдалось. При введении животным в брюшную полость через резиновый дренаж биомицина с новокаином в дозах 7000—15 000 ед на 1 кг веса наблюдался жидкий стул 2—3 раза в сутки. При уменьшении дозы препарата эти явления быстро проходили. Одна собака погибла от гнойного перитонита на 3-и сутки заболевания. Оставшиеся 9 собак через 3 месяца были забиты электротоком. На вскрытии в правой подвздошной области обнаружены спайки тонкой кишки со слепой. При гистологическом исследовании сердца и почек изменений не отмечено. В брюшине, сальнике и печени найдены незначительные остаточные явления бывшего воспалительного процесса. В тонком и толстом кишечнике обнаружено утолщение серозного покрова (спаечный процесс).

По предложению проф. Н. Н. Еланского, с 1952 г. в клинических условиях больным гнойным перитонитом на почве острого аппендицита, холецистита и др. назначался рег ос биомицин. Наряду с этим мы начали вводить в брюшную полость отдельным больным с крайне тяжелой формой перитонита по 70 000—80 000 ед биомицина, растворенного в 20 мл 1% раствора новокаина. Был получен хороший результат. Побочных явлений у 3 больных с гнойным перитонитом не наблюдалось. Все они выздоровели.

Наши экспериментальные наблюдения и предварительные клинические данные показывают, что биомицины, растворенный на однопроцентном новокаине можно применять при гнойном перитоните местно, вводя в брюшную полость через тонкий резиновый дренаж.

ИЗУЧЕНИЕ СОВМЕСТНОГО ДЕЙСТВИЯ ПЕНИЦИЛЛИНА И СТРЕПТОМИЦИНА НА МИКРОБЫ, ВЫДЕЛЕННЫЕ ИЗ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВЫХ РАН И СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ

Кандидат медицинских наук *В. Ф. Имшенецкая*

Институт нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко АМН СССР

В практике предупреждения и лечения воспалительных осложнений после черепно-мозговых травм имеется ряд особенностей. Главная из них заключается в том, что при обычных методах введения (внутримышечном, пероральном и др.) антибиотики не проникают в мозговую ткань и спинномозговую жидкость в достаточных концентрациях. Для создания терапевтической концентрации препаратов в мозговой ткани и в спинномозговой жидкости лекарственные препараты лучше вводить субарахноидально и интракаротидно. Однако далеко не все антибиотики могут вводиться этими путями. Как показали исследования, проведенные ранее в институте, биомицин, саназин и препарат № 16 вызывают тяжелые токсические реакции со стороны центральной нервной системы и непригодны для субарахноидального введения. Левомецетин и синтомицин не проникают в мозговую ткань и в спинномозговую жидкость. Эксперименты с альбомуцином также не дали положительных результатов.

Только стрептомицин и пенициллин в лечебной дозе в большинстве случаев не вызывают побочных явлений при вышеуказанных методах введения. Однако субарахноидальное применение пенициллина иногда вызывает тяжелые токсические реакции.

Особенностью воспалительных процессов центральной нервной системы является высокая резистентность патогенной микрофлоры, которая во много раз превышает устойчивость микробов при заболеваниях другой локализации. Наиболее высокой резистентностью по отношению к антибиотикам, в особенности по отношению к стрептомицину, обладают так называемые слизистые формы стафилококков, которые по своим свойствам

представляют резко измененный вид микроба, образующий капсулы. Большинство штаммов слизистых форм стафилококка высоковирулентно. При наличии таких стафилококков в спинномозговой жидкости у больных отмечалось очень тяжелое клиническое течение заболевания.

Целью проведенного нами исследования было выявление возможного повышения эффективности пенициллина и стрептомицина при совместном их применении. Эксперименты проводились *in vitro* и *in vivo* на штаммах стафилококков, выделенных из черепно-мозговых ран и спинномозговой жидкости. Все штаммы были высокорезистентны по отношению к пенициллину и стрептомицину.

В опытах *in vitro* было установлено, что при совместном применении пенициллина и стрептомицина в ряде случаев (30%) устойчивость стафилококков менее выражена, чем при применении этих препаратов отдельно. Однако чувствительность культур и в этих случаях колебалась от 20 до 40 ед/мл.

Эксперименты на животных, зараженных резистентными формами стафилококка, показали, что процент выживаемости мышцей при совместном применении пенициллина и стрептомицина не превышал процента выживаемости при введении одного стрептомицина. Таким образом, было выяснено, что совместное применение пенициллина и стрептомицина для воздействия на культуры, выделенные из черепно-мозговых ран и спинномозговой жидкости, не имеет существенных преимуществ по сравнению с отдельным их применением.

Это заключение отличается от выводов других авторов, изучавших комплексное действие антибиотиков. Последнее связано, по видимому, с тем, что исследователи применяли либо чувствительные, либо менее устойчивые формы микробов, чем мы в наших опытах.

О ПРИМЕНЕНИИ АЛЬБОМИЦИНА В ХИРУРГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

Проф. П. Л. Сельцовский, Т. С. Кононова

Московский медицинский стоматологический институт

В комплексном лечении хирургических заболеваний существенная роль принадлежит различным антибиотикам. Применение пенициллина и стрептомицина в этой области привело к значительному снижению летальности при ряде заболеваний. Однако эти препараты не могут полностью удовлетворить хирургов; например, энергичное применение стрептомицина в больших дозах, по нашим данным, способствовало снижению летальности при перитонитах до 6%, и все же уровень ее высок. В связи с этим приобретают большую важность поиски и испытание новых, еще более эффективных антибиотиков.

Наше внимание привлек новый отечественный антибиотик — альбомин, который получил весьма положительную оценку педиатров. Прежде всего он не токсичен, что подтверждено в экспериментах на животных: введение внутривенно 50 млн. ед/кг не вызывало токсических явлений.

Альбомин влияет как на грамположительную, за исключением стрептококка, так и на грамотрицательную микрофлору. По силе своего действия он значительно превосходит пенициллин, длительно циркулирует в организме. Последнее позволяет резко уменьшить число инъекций.

Свойство альбомина подавлять пенициллино- и стрептомициноустойчивые культуры имеет исключительно большое практическое значение. Установлено, что культура стафилококков, ставшая устойчивой к пенициллину и стрептомицину, остается чувствительной к альбомину.

Приступая к применению альбомина в клинике хирургических болезней, необходимо было выработать какую-то рабочую схему дозирования, так как до сих пор этот препарат применялся лишь в детской клинике в дозах 100 000—120 000 ед на 1 кг веса. Являясь принципиальными сторонниками массивных доз антибиотиков при тяжелых хирургических заболеваниях, мы придерживались той же тактики и при пользовании

альбомуцином: ежесуточная доза его равнялась 10 млн. ед при заболеваниях средней тяжести и 20 млн. ед — при тяжелом течении. Эти количества препарата вводились за два приема в течение суток, т. е. в каждую инъекцию по 5 или по 10 млн. ед.

Мы провели наблюдение над эффективностью применения альбомуцина при различных хирургических болезнях. Всего под наблюдением было 72 больных. Из них у одного был рак прямой кишки, у 16 — разлитые перитониты различного происхождения, у 13 — резекция желудка по поводу рака, у 2 — резекция желудка по поводу язвы, у 17 — тяжелые прободные аппендициты, у 3 — острый холецистит (прободение), у 2 — острый панкреатит (некроз), у 8 — тяжелые послеоперационные пневмонии, у 6 — ампутация молочной железы, у 2 — сепсис, у 2 — другие заболевания.

Методика введения была обычно следующей. Рану оставляли открытой (дренаж в послеоперационной ране или брюшной полости), сразу же по окончании операции и ежедневно вводили в рану по дренажу по 10—20 млн. ед альбомуцина, в зависимости от тяжести страдания, и никаких других антибиотиков в эти дни не вводили. Определение концентрации альбомуцина показывало, как правило, высокое содержание его в организме.

Больная П. (аппендэктомия) оперирована через 42 часа после начала заболевания. Выпот — гной с ихорозным запахом, слепая кишка инфильтрирована, отросток с перфорацией. В брюшную полость введено 20 млн. ед альбомуцина. Дренаж и тампон к ложу отростка. Швы на кожу до тампона и дренажа.

В 1-й, 2-й, 3-й день после операции по дренажу вводилось по 10 млн. ед альбомуцина. Концентрация препарата в крови была в первый день, через 3 часа после введения препарата, — 13,6 ед/мл, через 6 часов — 13,6 ед/мл; на второй день через 3 часа — 14,4 ед/мл, через 6 часов — 14,8 ед/мл; на третий день через 3 часа — 14,4 ед/мл, через 6 часов — 13,6 ед/мл. Начиная с 4-го дня вводилось подкожно 4 млн. ед в течение четырех дней. Бактериологически определен рост сапрофитов. Гистологически: флегмонозный аппендицит с гнойным расплавлением стенки; периаппендицит. Течение заболевания удовлетворительное. Рана зажила вторичным натяжением. Больная выписалась в хорошем состоянии с гранулирующей раной 0,2×0,2 см.

Обычно антибиотик вводили в течение 3—4 дней, после чего дренаж удаляли. Подавляющему большинству больных добавочных внутримышечных введений препарата не требовалось. В тех случаях, когда операционную рану зашивали наглухо, перед ее закрытием в брюшную полость вводили одномоментно 10 млн. ед альбомуцина. В следующие 3 дня вводили внутримышечно по 5 млн. ед альбомуцина два раза в сутки.

Чрезвычайно интересные данные получены при лечении перитонита (6 клинических наблюдений). В нашей клинике придерживались следующей методики: в брюшную полость сразу же после операции и в последующие 3 дня ежесуточно вводили через дренаж по 2 г стрептомицина без каких-либо других антибиотиков. В указанных 16 наблюдениях стрептомицин был

заменен 20 млн. ед альбомуцина. Все больные, за исключением одного, выздоровели. Приведем примеры.

Больной Ш. Перфоративная язва двенадцатиперстной кишки. Операция через 14 часов после начала заболевания. Разлитой гнойный перитонит. Произведено ушивание язвы. В брюшную полость введено по окопчанни операции 20 млн. ед альбомуцина. Дренаж в подпеченочную полость. В следующие 4 дня вводилось по 10 млн. ед антибиотика. Выздоровление.

Больная М. Оперирована через 17 часов от начала заболевания по поводу острого гангренозного прободного аппендицита. Местный перитонит. По удалении отростка введено в брюшную полость 10 млн. ед альбомуцина. Вставлен дренаж, по которому в последующие 3 дня после операции вводили по 10 млн. ед альбомуцина, а затем ежедневно внутримышечно — по 5 млн. ед 2 раза в сутки в течение 7 дней. Послеоперационный период протекал удовлетворительно, температура на 13-й день снизилась до нормальной. Рана зажила до места дренажа первичным натяжением.

Больной Б. Оперирован через 18 часов от начала заболевания по поводу прободного гангренозного аппендицита. В брюшной полости мутно-гнойный выпот. Из места перфорации отростка выделялся гной с ихорозным запахом. По удалении отростка введено в брюшную полость по дренажу 10 млн. ед альбомуцина и в следующие 3 дня ежедневно — по 10 млн. ед через дренаж, а затем в течение 6 дней по 10 млн. ед внутримышечно. На 3-й день после операции температура снизилась до нормы. Лейкоцитоз в крови на 3-й день после операции снизился наполовину (с 10 300 до 5600). Рана зажила первичным натяжением до места дренажа.

У 10 больных концентрация альбомуцина в крови определялась ежедневно на протяжении всего периода введения препарата в брюшную полость. Эти наблюдения дают нам право сказать, что альбомуцин является эффективным средством при тяжелых воспалительных заболеваниях в брюшной полости и не уступает по своему действию стрептомицину.

Изучая влияние различных антибиотиков на течение ран, мы решили путем ежедневного введения альбомуцина по дренажу в послеоперационную рану проверить всасываемость его через барьеры и лечебную эффективность препарата. Под нашим наблюдением были больные с запущенными злокачественными новообразованиями молочных желез после обширного по тяжести и размерам оперативного вмешательства. По специальному дренажу, оставленному в ране и выведенному через отдельный разрез кожи, в день операции и в следующие 3 суток вводили по 10 млн. ед альбомуцина. Проверка концентрации препарата в крови показала наличие его во все дни введения. Раны зажили первичным натяжением. По своей способности проникать через барьеры альбомуцин не уступает другим препаратам, а может быть, и превосходит их.

Больная Д. Поступила в клинику с диагнозом рака правой молочной железы. Произведена ампутация железы вместе с большой и малой грудной мышцами, удалены подмышечные железы. Гистологически: рак дину, введено 10 млн. ед альбомуцина. В дренаж в подмышечную пазуху по дренажу вводили по 10 млн. ед альбомуцина ежедневно. Рана зажила первичным натяжением.

Больная Ч. Поступила в клинику с диагнозом рака левой молочной железы. Произведена операция со срочной биопсией. Гистологически: рак типа солидус. Удалены железа вместе с большой и малой грудной мышцами, подмышечные железы. Контрапертура слева через подмышечную впадину. Через дренаж введено 10 млн. ед альбомуцина; в последующие 3 дня после операции ежедневно через дренаж — по 10 млн. ед альбомуцина. Рана зажила первичным натяжением.

Необходимо особо отметить положительный эффект альбомуцина при лечении послеоперационных пневмоний: введение препарата в первые же 2 дня обрывало заболевание.

Больной К. Поступил в клинику с диагнозом язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Произведена резекция желудка. В послеоперационном периоде — двусторонняя крупозная пневмония. На 2-й день после ежесуточного подкожного введения 10 млн. ед альбомуцина температура упала с 39° до нормы. Пневмония разрешилась к 5-му дню.

Больной В. Поступил с тотальной гематурией. На операции удален камень лоханки правой почки. В послеоперационном периоде — пневмония. В первые же сутки после инъекции 10 млн. ед альбомуцина подкожно температура упала до нормы. Пневмония разрешилась к 4-му дню.

Надо отметить хороший эффект при лечении альбомуцином гнойных процессов. Мы наблюдали тяжелый ожог II—III степени трети поверхности тела: после введения альбомуцина температура начала быстро снижаться до нормы, эпителизация ожоговой поверхности стала хорошо выраженной.

Однако, зная слабое воздействие альбомуцина на стрептококк, мы в тех случаях, где этот возбудитель встречался, сочетали введение альбомуцина с пенициллином.

В ы в о д ы

1. Альбомуцин обладает выраженным лечебным действием, особенно при тяжелых воспалительных заболеваниях брюшной полости.
2. В зависимости от тяжести заболевания дозировка препарата, вводимого через дренаж, должна быть от 10 млн. до 20 млн. ед ежесуточно. При глухом шве ежесуточно должно вводиться 2 раза подкожно по 5 млн. ед альбомуцина.
3. Следует широко использовать альбомуцины для лечения пневмонии. Доза — 10 млн. ед в сутки, для тяжело больных — 15 млн. ед.
4. Альбомуцин должен найти широкое применение в торакальной хирургии.
5. Весьма показано введение альбомуцина непосредственно в рану сразу после хирургической обработки и в последующие дни в дозе 10 млн. ед.
6. Осложнений токсического или аллергического характера при таких массивных применениях препарата мы не наблюдали.
7. Препарат должен быть расфасован по 1, 5, 10 млн. ед в одной ампуле.

ОПЫТ ПАРЭНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ БИОМИЦИНА С ЭКМОЛИНОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И В КЛИНИКЕ

Кандидат медицинских наук *Г. О. Магакян, И. С. Гвазава*

Медико-биологическая станция АМН СССР (Сухуми)

Прием биомицина *per os* в терапевтических дозах иногда вызывает побочные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота и рвота, потеря аппетита, раздражение слизистых оболочек языка, десен, появление жидкого стула). У некоторых больных, особенно у детей, рвота бывает повторной, что заставляет отменять прием препарата.

Г. О. Магакян, И. С. Гвазава, Э. К. Джикидзе и др. по предложению З. В. Ермольевой провели экспериментальное изучение на обезьянах парэнтерального метода введения биомицина с экмолином.

Для внутримышечной инъекции мы пользовались раствором 0,02 г биомицина в 0,5 мл экмолина и 4,5 мл 1% раствора новокаина.

Антибиотики вводили внутримышечно в область ягодицы через 12 часов. После однократной инъекции в сыворотке крови обезьян наблюдалось быстрое нарастание терапевтической концентрации антибиотика, которая сохранялась в течение 18 часов.

Под опытом находилось более 150 обезьян вида павианов, гамадрилов и макак-резусов, в основном больных дизентерией (В. Flexneri), пневмонией и страдающих различными гнойными хирургическими заболеваниями.

При острой и хронической дизентерии, а также при бактерионосительстве лечение проводилось в 2 курса по 4 дня с интервалом в 4 дня.

При внутримышечном введении биомицина со второго дня лечения стул у обезьян нормализовался и никаких побочных явлений местного или общего характера не наблюдалось. При ректороманоскопии отмечалась также полная репарация слизистой кишечника (эрозии эпителизировались, отек спадал, гиперемия исчезала, слизистая гладкая, блестящая).

У обезьян контрольной группы, получавших биомидин регос, в первые дни отмечались позывы на рвоту, а в отдельных случаях и рвота. Стул у всех был жидкий с прожилками слизи и крови и нормализовался только в течение второго курса лечения. Через 14 дней после лечения при повторной ректороманоскопии отмечено, что там, где были изменения язвенного характера, наступила полная репарация слизистой нижнего отдела толстого кишечника.

До лечения биомидином у всех подопытных обезьян при повторных исследованиях на бактерионосительство постоянно высевались дизентерийные микробы Флекснера. После же санации, через 24 часа, т. е. после двукратной дачи биомидина, независимо от способа введения препарата, как правило, бактериовыделение прекращалось.

Наши наблюдения на 20 обезьянах с бронхопневмонией показали, что биомидин с экмолином при внутримышечном методе введения является высокоэффективным препаратом для лечения тяжелых форм пневмонии.

Группе обезьян с различными хирургическими заболеваниями при бурном и остром течении процесса, наряду с хирургическим вмешательством, назначался парэнтерально биомидин с экмолином. Иногда раствор биомидина с экмолином, после отсасывания гноя, вводился в полость раны. Всегда мы получали хороший терапевтический эффект. Клиническое испытание биомидина с экмолином проводилось нами в городских больницах Сухуми в хирургическом, терапевтическом, урологическом, детском, гинекологическом и инфекционном отделениях.

Под наблюдением было 300 больных с различными заболеваниями: хирургическими, урологическими, гинекологическими, дети больные острой и хронической формой дизентерии Флекснера, менингитом, пневмонией, терапевтические больные с пневмонией и различными хроническими заболеваниями дыхательных путей, а также больные, страдающие острым хроническим сепсисом различного происхождения. За исключением некоторых случаев, где по тяжести заболевания биомидин назначался в комбинации с другими антибиотиками, все больные получали биомидин с экмолином в качестве единственного лечебного препарата. Биомидин с экмолином назначался больным два раза в сутки, через 12 часов; вводили его внутримышечно в область верхнего наружного квадранта ягодицы. Однократная доза биомидина составляла 0,02 г, экмолина—0,5 мл и 1—2% раствора новокаина — 4,5 мл. Таким образом, суточная доза биомидина по сравнению с пероральным методом введения сокращалась в 25 раз.

Особый интерес представляли больные, страдавшие сепсисом, перитонитом, флегмоной, абсцессом и находившиеся в крайне тяжелом состоянии. Здесь инъекции биомидина с экмолином дали высокий терапевтический эффект. Больные с хирур-

гическим сепсисом и послеоперационным перитонитом до назначения биомицина безуспешно лечились другими антибиотиками. У этих больных на 3-й и 4-й день лечения биомицином резко улучшалось состояние. При перитонитах отмечалось уменьшение перитонеальных симптомов.

Всем тяжело больным инъекции биомицина с экмолином назначались в течение 10—15 дней. При этом общая доза на курс лечения составляла всего 0,4—0,7 г биомицина.

Под нашим наблюдением находилось 50 человек урологических больных с пиелитом, циститом и пиелоциститом. Для получения вполне объективных данных об эффективности препарата инъекция биомицина с экмолином назначалась больным в качестве единственного лечебного средства. С большим терапевтическим успехом мы применяли биомицин с экмолином при остром и хроническом пиелите. Нередко пиелит сочетался с циститом.

При остром воспалении мочевого пузыря у больных через несколько часов после первой же инъекции биомицина прекращались боли при мочеиспускании, сокращался срок позывов и температура падала до нормы. После 2—3-й инъекции биомицина нормализуется и моча, под микроскопом можно найти только единичные лейкоциты.

На основании лабораторных данных и клинической картины заболевания мы убедились, что внутримышечное введение биомицина и экмолина является высокоэффективным методом лечения урологических больных с острым и хроническим воспалением мочеполовой системы неспецифического характера. Обычно уже на следующий день наступало падение температуры, улучшение самочувствия, резкое снижение болевых ощущений и затихание реактивных явлений со стороны мочевыводящих путей. Быстро нормализуется и состав крови: отмечавшийся в начале заболевания высокий лейкоцитоз или ускоренная РОЭ под влиянием внутримышечного введения биомицина быстро приходит к норме.

Нами также был применен с успехом парэнтерально биомицин с экмолином при различных острых и хронических гинекологических заболеваниях. Группу в 30 человек, которые лечились биомицином, в основном составляли больные воспалением матки и придатков.

Возможно, что внутримышечное введение биомицина с экмолином найдет применение в педиатрической практике. Наш небольшой опыт лечения 30 больных детей в возрасте до 2 лет показал, что при токсической форме острой дизентерии Флекснептического эффекта, достаточно было несколько инъекций биомицина с экмолином, чтобы снять все токсические явления. После нескольких инъекций препарата быстро нормализуется стул, падает температура до нормы и больные перестают вы-

делять дизентерийные палочки. Лечение проводилось нами в два курса по 4 дня с интервалом в 4 дня. Суточная доза биомицина для детей до 2 лет была 0,015—0,02 г. Никаких побочных явлений местного или общего характера мы не наблюдали.

Биомицин с экмолином в инъекциях также является высокоэффективным препаратом при лечении больных неспецифическим менингитом. Под нашим наблюдением находилось 10 человек, больных менингитом. Из 10 человек 6 лечились только биомицином, а 4 человека до лечения биомицином в течение продолжительного периода безуспешно лечились комбинацию пенициллина, стрептомицина и сульфаниламидными препаратами.

Несмотря на активные лечебные меры, состояние больных оставалось крайне тяжелым: температура держалась на высоких цифрах, психика была угнетена, больные страдали бессонницей, непроизвольным мочеиспусканием и дефекацией, сильнейшими головными болями, была тошнота, рвота. У этих больных наблюдалась кожная гиперестезия, общая раздражительность, резкая ригидность затылка и ригидность конечностей, положительные симптомы Брудзинского, Бабинского, неравномерность зрачков, брадикардия, западение живота. Спинальная жидкость шла под очень большим давлением, мутная, в осадке много нейтрофилов.

Больным менингитом была назначена внутримышечная инъекция 0,02 г биомицина с экмолином и новоканном через 12 часов. Спинальная пункция производилась только с диагностической целью, биомицин и другие препараты не вводились. Уже на 2-й и 3-й день от начала лечения у больных отмечался перелом в течении болезни, общее состояние улучшалось, падала температура, прекращались головные боли, тошнота и рвота. При осмотре объективно также отмечалось улучшение.

В настоящее время нами испытан внутривенный и внутриартериальный метод введения раствора натриевой соли биомицина с экмолином. Проведенные испытания на обезьянах показали, что внутривенное и внутриартериальное введение натриевой соли биомицина не вызывает никаких побочных явлений общего и местного характера. Терапевтическая концентрация препарата удерживается в крови до 24 часов. У всех подопытных обезьян препарат дал хороший терапевтический эффект.

Выводы

1. Внутримышечное введение биомицина с экмолином и новоканном дает хороший терапевтический эффект при лечении обезьян, больных острой и хронической дизентерией, пневмонией и рядом гнойных инфекций. Внутримышечное введение

биомицина с эсмолином и новокаином почти не дает ни местных, ни общих реакций. Количество препарата при внутримышечном введении значительно меньше, чем при введении внутрь (в 15—25 раз).

2. Предварительные данные о применении биомицина с эсмолином и новокаином позволяют считать применяемую комбинацию препаратов, удобной лекарственной формой антибиотиков, эффективной при лечении острой дизентерии, пневмонии, а также при ряде хирургических, гинекологических и урологических заболеваний.

3. Внутримышечное введение биомицина (40 мг в сутки) с эсмолином и новокаином не вызывало побочных явлений, хотя у некоторых больных отмечалась кратковременная болезненность на месте введения препаратов.

ЛЕЧЕБНОЕ ДЕЙСТВИЕ ТЕРРАМИЦИНА ПРИ ТРАХОМЕ

Кандидат медицинских наук *Т. И. Воинова,*
Н. Д. Зацепина, А. В. Мизина

Институт глазных болезней имени Гельмгольца

С 1950 г. в Советском Союзе при лечении трахомы начали применять антибиотики. Опыт лечения 1% эмульсией синтомицина показал, что за два месяца излечилось 38% больных. Испытание биомицина в Институте глазных болезней имени Гельмгольца в 1953—1954 гг. дало почти равноценные результаты. По нашим данным, эффективность антибиотикотерапии возрастала при сочетании местного лечения с приемом пер ор синтомицина или биомицина.

С сентября 1954 г. начато клиническое испытание нового советского антибиотика — тетрацицина. Работа проводилась в трахомном отделении института и на базе республиканского трахоматозного диспансера Мордовской АССР. В стационаре под наблюдением в течение 2 месяцев находились 135 больных. Все они, помимо местной антибиотикотерапии, получали общеукрепляющие средства.

Лечение проводилось по 5 методикам. Больным первой группы (40 человек) были назначены местно 0,5% раствор и мазь тетрацицина, 40 больным второй группы — 1% раствор и мазь тетрацицина. Больным обеих групп антибиотик вводился в конъюнктивальный мешок. 3 раза в день производился экспрессия трахоматозных фолликулов и массаж конъюнктивы век. У большинства больных была III стадия трахомы, но во второй группе состояние больных было более тяжелым. Несмотря на это, лучшие результаты получены именно в последней группе, пользовавшейся 1% мазью тетрацицина: из 40 человек второй группы у 22 после 2 месяцев лечения заболевание перешло в IV стадию, в то время как в первой группе в течение этого же срока было излечено только 15 человек.

В третьей группе применялся 1% тетрацицин. Как и у больных первых двух групп, местное лечение комбинировалось здесь с механотерапией, но антибиотик вводился в конъюнкти-

важный мешок 6 раз в день. В эту группу вошло 25 взрослых больных. За исключением одного человека, у всех была III стадия трахомы, по преимуществу тяжелая и средней тяжести. После двухмесячного лечения из 25 больных было излечено 16.

Сравнивая результаты, полученные во II и III группах, мы видим, что увеличение количества лечебных процедур повышает эффективность действия антибиотика.

В четвертой группе, состоящей из 10 человек, причем все больные были с фолликулярной формой трахомы, преимущественно в III стадии, по средней тяжести, был исключен массаж. Больным этой группы, кроме шестипразового лечения 1% тетрациклином, производилась экспрессия. После двухмесячного лечения у 8 человек заболевание перешло в IV стадию.

В пятую группу вошло 20 человек, в основном дети дошкольного и школьного возраста; здесь полностью была исключена механотерапия, экспрессия и массаж. Почти у половины больных была I и II стадия трахомы. Почти у всех 11 человек с III стадией заболевание было средней тяжести. У большинства больных до начала лечения наблюдались выраженные воспалительные явления: гнойное отделяемое, у части больных — обильное; значительная гиперемия и резко выраженная инфильтрация конъюнктивы; большое количество крупных, глубоких фолликулов на переходных складках и на полулунной складке, более мелких — на конъюнктиве хряща. Гипертрофированные сосочки у некоторых больных достигали гигантских размеров, располагаясь в виде крупных папиллярных разрастаний на конъюнктиве хряща, а при острой форме трахомы — и на переходных складках.

Через 4—5 дней лечения прекращалось гнойное отделяемое, через 10 дней можно было отметить значительное уменьшение гиперемии и инфильтрации конъюнктивы, исчезновение отека, уплощение фолликулов и папиллярных разрастаний. К концу первого месяца у большинства больных наступило значительное улучшение. Многие фолликулы стали настолько плоскими, что при обычных методах исследования даже не различались и создавали впечатление небольшой очаговой инфильтрации. Часть фолликулов и папиллярных разрастаний рассосалась. Медленнее всего рассасывались фолликулы в области полулунной складки. При лечении I и II стадии заболевания на переходных складках появлялось множество мелких рубцов, ясно видимых лишь при биомикроскопическом исследовании. В свете щелевой лампы клиническая картина напоминала нежную сетку, в петлях которой располагались рубцующиеся по периферии фолликулы.

На втором месяце лечения, наряду с продолжающимся улучшением, отмечалось еще более мощное рубцевание. Фолликулы рубцевались не только по периферии, — мелкие рубцы прони-

зывали их и радиально. При папиллярной форме трахомы отмечено значительное рубцевание между сосочками.

Часть фолликулов и папиллярных разражений рассасывалась без четко видимых даже в свете щелевой лампы рубцов, главным образом при лечении острой формы трахомы и I стадии ее.

После 2 месяцев лечения из 20 больных 8 было излечено.

Тетрацилин при местном применении в 0,5% и 1% концентрации (для капель и мази) больные переносят хорошо, он не вызывает побочных явлений со стороны кожи и не раздражает конъюнктиву.

Резюмируя представленные данные, можно сказать, что лучшие результаты были получены в группах, где применялся 1% тетрацилин 6 раз в день и где местное лечение антибиотиком комбинировалось с механотерапией. Независимо от применявшейся методики улучшение процесса в конъюнктиве и роговице было отчетливо заметно уже через 7—10 дней у всех больных. К концу первого месяца наступало прогрессивное улучшение, нараставшее до окончания курса лечения. Большой эффект отмечен во всех группах при начальной форме трахомы и при выраженных формах II и III стадии.

Тетрацилин, так же как и хлоромидетин, синтомицин и биомицин, мало эффективен при III стадии трахомы с остаточной очаговой инфильтрацией, особенно у тех больных, которые до этого длительно, но нерегулярно лечились другими антибиотиками.

Из 135 больных, лечившихся в течение 2 месяцев тетрацилином по 5 различным методикам, было излечено 70 человек, что составляет 51,8%. У остальных больных осталась легкая форма III стадии. Лишь 2 человека были отнесены к больным средней тяжести; до лечения у них была тяжелая форма трахомы III стадии.

АНТИБИОТИКИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СЫПНОГО ТИФА

К. М. Лобан, Е. П. Савицкая

II Московский медицинский институт имени И. В. Сталина, Институт эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалея АМН СССР

В настоящее время для лечения сыпного тифа и других риккетсиозов применяют антибиотики: хлоромицетин (левомицетин), ауреомицин (биомицин) и тетрацилин. Клинические наблюдения в ряде клиник показали, что эти препараты быстро снимают явления интоксикации, после лечения легко протекает период реконвалесценции и почти не наблюдается осложнений. Наибольшей эффективностью, по литературным данным, обладает ауреомицин (биомицин).

Некоторые исследователи (Х. Х. Плапельес, В. Л. Тронцкий и др.) отмечают, что применение антибиотиков ведет к подавлению развития иммунных тел в организме. В связи с этим и проведена настоящая работа по изучению влияния антибиотиков, главным образом биомицина, на течение сыпного тифа, на очищение организма от риккетсий в различные сроки реконвалесценции, а также на характер иммунобиологической перестройки его.

Под нашим наблюдением находился 71 больной. Из них 43 человека мы лечили биомицином и 11 человек — синтомицином. У 17 человек были применены только симптоматические средства. Для изучения выделяемости риккетсий и иммунобиологических реакций организма у больных брали стерильно кровь из вены до начала лечения, а затем в различные дни падения температуры (5-й, 10-й, 15-й, 20-й день и т. д.). Сыворотки больных исследовались на наличие иммунных к риккетсиям антител: агглютининов, комплементсвязывающих, нейтрализующих токсическое вещество риккетсий и опсонинных. Сгустки крови после удаления сыворотки использовались для биологических проб с целью выявления наличия или отсутствия в крови риккетсий. По тяжести болезни больные распределялись примерно одинаково в группе леченных антибиотиками и в группе леченных симптоматически.

Лечение антибиотиками начиналось в первые дни поступления больного в стационар, но в связи с госпитализацией в поздние сроки введение антибиотиков начиналось обычно с 5—7-го дня заболевания. Лечение проводилось по следующей схеме: биомидин давали по 0,45 г 4 раза в сутки, синтомицин — по 0,5—0,75 г 6 раз в сутки; всего в течение суток больные обычно получали 1,8 биомидина и 3—4,5 г синтомицина. Общее количество биомидина на курс лечения было в пределах 3—6 г, синтомицина — в пределах 7—18 г. После падения температуры лечение продолжалось еще один день.

Обычно на 2—3-й день после принятия антибиотика температура у больных устанавливалась нормальная, улучшалось общее состояние и самочувствие, почти прекращались головные боли и восстанавливался аппетит. Все это отмечалось главным образом у больных, леченных биомидином, после применения которого температура возвращалась к норме в среднем через 3,5 дня. Клиническая картина у больных, леченных симптоматически, характеризовалась более поздним падением температуры (обычно на 10—11-й день болезни), после чего еще длительное время отмечались слабость и головокружение, а иногда и головная боль, пониженный аппетит, изменения сердечно-сосудистой системы в виде тахикардии и пониженного артериального давления.

Всех больных, бывших под нашим наблюдением, мы подразделили на три группы: первая группа — лихорадящие больные, вторая — реконвалесценты, получавшие симптоматическое лечение, и третья — реконвалесценты, леченные антибиотиками. Так как большинство больных получало биомидин и только 11 человек — синтомицин, мы объединили их в одну группу, тем более что существенной разницы в лечении названными антибиотиками нет.

До лечения кровь была взята у 32 больных первой группы, и в 15 исследованиях были выделены риккетсии. Во второй группе из 17 больных риккетсии выделены у 6 человек, в третьей, наиболее многочисленной группе — у 6 больных из 54.

При проведении исследований на наличие риккетсий в крови после лечения антибиотиками нас интересовала не только частота, но и длительность выделения риккетсий из крови.

У больных первой группы кровь исследовалась только в лихорадочный период. Риккетсии выделялись до 10-го дня болезни. У больных второй группы, которые не получали специфического лечения, риккетсии выделялись до 14-го дня выздоровления. Позднее этого срока исследования не проводились. Третья группа больных после лечения антибиотиками задерживалась в клинике дольше, поэтому наблюдение за ними проводилось почти до 23—27-го дня реконвалесценции. У двоих из них риккетсии были выделены на 18—19-й день после падения температуры.

Нам не удалось установить зависимости между выделением риккетсий и кратностью заболевания. Из 23 больных, у которых риккетсии были выделены в разные сроки, было 10 повторно болеющих. Не удалось установить также зависимости между тяжестью болезни и выделяемостью риккетсий. Риккетсии выделены в одинаково поздние сроки при тяжелом течении болезни, среднетяжелой форме и при легком течении.

Установленное нами наличие риккетсий в крови нелеченных больных до 14-го дня реконвалесценции соответствует литературным данным. Так, Барыкин, Станишевская, Майофис, Ратнер, М. М. Маевский, Довжик выявляли риккетсии в крови больных до 5—7-го и 10-го дня нормальной температуры.

Возможно, нам удавалось выделять риккетсии чаще и дольше, чем другим исследователям, потому, что мы пользовались иной методикой и проводили на мышах ряд «слепых пассажей», в течение которых происходит постоянное восстановление нормальной жизнедеятельности риккетсий, подвергавшихся воздействию защитных сил организма и антибиотика.

Если сравнить данные, полученные в обеих группах, то в группе леченных обычными средствами 8 положительных результатов приходится на 32 исследования, в группе леченных антибиотиками — 8 положительных результатов на 96 исследований, так как в последнем случае риккетсии подвергались двойному неблагоприятному воздействию — защитных сил организма и антибиотика. Этим и можно объяснить выделение риккетсий у меньшего числа больных в группе леченных биомицином и синтомицином, чем у нелеченных этими средствами. Наши наблюдения свидетельствуют о том, что, несмотря на высокий терапевтический эффект биомицина при лечении сыпного тифа, организм некоторых больных в период реконвалесценции все же сравнительно долго не очищается от риккетсий. Следовательно, мы можем с полным основанием считать, что биомицин и синтомицин не оказывают на риккетсии Провачека бактерицидного действия. Полное очищение организма от риккетсий как указывалось ранее, происходит под влиянием защитных сил организма в целом и иммунитета, вырабатываемого в ответ на внедрение возбудителя.

Естественно, нас интересовал вопрос, влияет ли лечение антибиотиками на иммунобиологические реакции при сыпном тифе. Признавая, что роль гуморального фактора в механизме иммунитета хотя и не решающая, но очень большая, мы изучали накопление антител в динамике в период лихорадки и в период реконвалесценции в обеих группах больных, — не получавших и получавших антибиотики. Нарастание титра антител — агглютининов, комплементсвязывающих и нейтрализующих токсическое вещество риккетсий, а также значительное повышение фагоцитарного индекса мы наблюдали у больных обеих групп. В обеих группах были больные как с низкими, так и с

высокими титрами антител в течение всего периода наблюдения. Иногда выделение риккетсий совпадало с высоким содержанием антител в крови. В разгар заболевания — содержание агглютининов выше титров других антител, но между 2-м и 4-м днем реконвалесценции наблюдается очень резкое нарастание титра антител, нейтрализующих токсическое вещество риккетсий (с 1 : 1800 до 1 : 8500 во второй группе и с 1 : 1800 до 1 : 6400 в третьей группе).

Титры нейтрализующих антител остаются выше во второй группе в течение всего периода наблюдений. Значительно нарастает титр агглютининов между 2-м и 4-м днем реконвалесценции в третьей группе, оставаясь все время выше, чем во второй. Более постепенно нарастают титры комплементфиксирующих антител в третьей группе, но к 8—10-му дню реконвалесценции они превышают соответствующие титры у больных второй группы. Опсоно-фагоцитарный индекс почти одинаков у больных обеих групп.

Из этих исследований можно заключить, что антибиотики (биомицин, синтомицин) при терапии сыпного тифа не тормозят образование специфических иммунных антител.

АНТИБИОТИКИ В ДЕРМАТО-ВЕНЕРОЛОГИИ¹

I

Проф. Н. С. Смелов

Центральный кожно-венерологический институт

Пенициллин, синтомицин и биомицин широко применяются в клинике кожных болезней. Многоформная экссудативная эритема, узловатая эритема, эризипеллоид, розовый лишай, актиномикоз, склеродермия, прогрессивная идиопатическая атрофия — вот далеко не полный перечень тех заболеваний, при которых применяются антибиотики.

Нельзя не подчеркнуть, что эффективность различных антибиотиков не одинакова при вышеуказанных заболеваниях. Так, при склеродермии и прогрессивной атрофии кожи, по нашим данным, лучше действует пенициллин, а при рецидивирующей многоформной эритеме — биомицин. Вопреки некоторым зарубежным работам мы не смогли отметить эффективности антибиотиков при хронической пузырчатке и дерматите Деринга.

Наибольшее применение антибиотики получили при пиодермитах, заболеваемость которыми должна быть резко снижена, особенно у работников промышленности и сельского хозяйства.

На протяжении десяти лет сотрудники клиники кожных болезней Центрального кожно-венерологического института занимаются изучением эффективности антибиотиков при лечении фурункулов, фурункулеза, гидраденитов и карбункулов. Я не буду останавливаться на эффективности пенициллина, так как эти материалы опубликованы. Стрептомицин оказался наименее эффективным при лечении пиодермитов. Синтомицин действует значительно лучше. При лечении вульгарного сикоза 1% и 10% эмульсиями синтомицина получены неплохие результа-

¹ В данный раздел включены статьи, подготовленные на основе выступлений в прениях на I Всесоюзной конференции по антибиотикам. *Ред.*

ты. Внутреннее применение синтомицина дало также хорошие результаты, хотя отмечалось большое число осложнений, среди которых были и токсикодермии.

Биомицин дал наилучшие результаты при пероральном лечении пиодермитов, включая сикоз и некоторые другие хронические гнойничковые заболевания кожи, однако у 25% больных были отмечены различные осложнения: у части больных во время лечения отмечались явления мониллаза, а у 15 из 134 больных наблюдалась энантема в полости рта.

Биомицин взрослым больным назначался не более 1 г в сутки.

Наш сотрудник А. А. Каламкарьян показал, что штаммы золотистого стафилококка были наиболее чувствительны к биомицину, затем к синтомицину и к пенициллину. Можно отметить известную резистентность этого микроба к антибиотикам у тех больных с рецидивами пиодермитов, которые ранее ими лечились.

II

Кандидат медицинских наук *П. Е. Маслов*

Центральный кожно-венерологический институт

В клинике сифлидологии института (зав.—проф. М. А. Розентул) ведется изучение эффективности различных антибиотиков. Особенно мы должны отметить высокоэффективное лечебное действие экмоновоциллина, открывающего широкую перспективу для амбулаторного лечения больных. Начиная с 1955 г. больным с целью профилактики «реакции обострения» перед лечением пенициллином или экмоновоциллином предварительно назначают синтомицин в продолжение первых 2—3 дней.

Дальнейшее введение даже массивных доз экмоновоциллина (по 600 000 ед в сутки) не вызывает реакции обострения, в редких случаях она наблюдается в значительно смягченном виде.

Совершенно справедливо рекомендуется проводить лечение пенициллином цикловым способом. При лечении сифилиса мы с успехом применяем так называемый хронически-перемежающий способ, когда пенициллин или экмоновоциллин чередуются с другими средствами; при этом делаются перерывы на один месяц.

Некоторые дерматозы успешно лечат биомицином. Во избежание дрожжевых стоматитов, колитов и других побочных явлений, иногда появляющихся в связи с приемом этого препарата, мы назначаем одновременно с ним рибофлавин.

В клинике отмечена целесообразность сочетания антибиотиков с внутримышечным введением 5% раствора витамина В₁ в массивных дозировках (до 300 мг в день).

По нашим наблюдениям, это способствует лучшей переносимости антибиотиков, в том числе биомитина, синтомицина и стрептомицина.

III

Проф. А. М. Ариевич

Центральный кожно-венерологический институт

За последнее время в литературе, посвященной вопросам применения антибиотиков, все чаще встречаются сообщения о поражениях слизистых оболочек, кожи, а также внутренних органов дрожжеподобными грибами из рода *Candida*. Ряд зарубежных авторов подчеркивает даже, что число дрожжевых микозов за последние годы вообще значительно возросло в связи с широким внедрением в практику антибиотической терапии. Другие авторы делают попытку отрицать какую-либо патогенетическую связь между применением антибиотиков и возникающими у ряда больных поражениями, вызванными грибами рода *Candida*.

В этом сообщении мы приводим результаты наблюдений, проведенных нами совместно с Н. С. Смеловым, З. Г. Степанисшевой и Е. Н. Турановой.

Мы имели возможность провести наблюдения над 24 больными, у которых во время лечения или после окончания лечения биомитином или синтомицином по поводу различных кожных заболеваний, гоноррех или негоноррехных заболеваний мочеполовой системы развились поражения слизистых оболочек или кожи, обусловленные дрожжеподобным грибом *Candida albicans*. У 17 больных мы наблюдали дрожжевой глоссит, т. е. клиническую картину поражения языка, известную под названием «молочницы»; у 2 больных — дрожжевую эрозию углов рта (называемую обычно *perlèche*, или «заедой»); у 1 больной — дрожжевую ангину; у 3 больных (двух девочек и одной женщины) — дрожжевой вульвовагинит (т. е. молочницу наружных половых органов) и одновременно дрожжевое поражение заднего прохода или межягодичных складок; у одной девочки возникло дрожжевое поражение кожи области промежности. У всех больных с поражениями слизистых оболочек имела место типичная клиническая картина так называемой «молочницы» в виде налета белого цвета на слизистой оболочке; в соскобе можно было без особого труда обнаружить при микроскопическом исследовании обильное количество поч-

кующихся дрожжевых клеток с характерным взаиморасположением в виде гроздьев винограда, а также большее или меньшее количество нитей мицелия.

Клиническая картина дрожжевого заболевания кожи заключалась в появлении опрелости, трещин и эрозий в области складок кожи. У всех больных при посеве патологического материала с очагов поражения была выделена культура дрожжеподобного гриба *Candida albicans*.

Все упомянутые грибковые поражения возникали обычно на 5—6-й день после начала применения синтомицина или биомитина и протекали у большинства больных легко. Так, почти у всех больных с поражениями слизистой рта налеты «молочницы» исчезали сравнительно быстро после прекращения лечения антибиотиками. Лишь у одного больного дрожжевой глоссит и стоматит, возникшие во время лечения синтомицином, не проходили в течение нескольких месяцев. В этом случае потребовалось специальное лечение — смазывание раствором ляписа, анилиновыми красками, полоскание раствором соды, прием витаминов комплекса В.

Несколько меньшую склонность к самопроизвольному излечению после прекращения приема антибиотика обнаружили поражения слизистой половых органов у девочек и женщин, а также интертригинозные дрожжевые поражения кожи, — при этих заболеваниях требовалась специальная терапия в течение нескольких дней.

У 2 больных в процессе длительного лечения антибиотиками развились дрожжевые поражения внутренних органов. В течение нескольких месяцев больной 50 лет находился на лечении в одной из подмосковных больниц. На протяжении длительного времени менялся диагноз: от холецистита до брюшного тифа и милиарного туберкулеза. Больной долго лечился пенициллином и стрептомицином, получал внутривенные вливания глюкозы. В моче, мокроте и желчи при исследовании (З. Г. Степанищева) были обнаружены нити мицелия и почкующиеся дрожжевые клетки в большом количестве. В культуре при посеве на среду Сабуро выделен *Candida albicans*. На основании рентгенограммы легких рентгенологом был поставлен диагноз милиарного туберкулеза, однако бацилл Коха в мокроте обнаружено не было, реакции Пирке и Манту оказались отрицательными. Мы поставили диагноз системного дрожжевого поражения внутренних органов. Лечение проводилось изготовленной в нашей лаборатории вакциной из выделенного у больного штамма *Candida*; применение антибиотиков было прекращено. После 5—6 инъекций дрожжевой вакцины наступило значительное улучшение, а после 10 инъекций больной смог уже сам приехать в институт. В настоящее время он работает и чувствует себя вполне удовлетворительно.

Другое наблюдение. Женщину 27 лет лечили по поводу

послеродового сепсиса и острого психоза внутримышечными инъекциями пенициллина (всего 11 млн. ед) и стрептомицина (всего 3,5 млн. ед); кроме того, ей ежедневно вводили внутривенно 40% раствор глюкозы. Через 8 дней после начала лечения пенициллином в моче больной было обнаружено большое количество дрожжевых почкующихся спор и нитей мицелия. Применение антибиотиков и глюкозы отменяли, и при последующих анализах мочи грибы ни разу обнаружены не были.

Проведенные З. Г. Степанищевой исследования подтверждают данные ряда авторов о влиянии антибиотиков, особенно с широким спектром действия, на развитие микозов.

Мы полагаем, однако, что роль антибиотиков не исчерпывается влиянием на соотношение микрофлоры слизистых оболочек, — у ряда больных, по крайней мере при более или менее длительном применении антибиотиков, особенно широкого спектра, может возникнуть и нарушение обмена витаминов комплекса В. Экспериментальными исследованиями показано, что биосинтез витаминов В₁ и В₂ и никотиновой кислоты осуществляется многими населяющими пищеварительный тракт бактериями, которые оказываются чувствительными к тем или иным антибиотикам. Известно, что недостаток указанных витаминов в организме ведет к возникновению стоматита, глоссита, эрозий углов рта. На таком фоне особенно легко развиваются и приобретают вирулентность и патогенность дрожжеподобные грибы.

Поэтому назначение витаминов комплекса В одновременно с антибиотиками почти всегда предупреждает возникновение дрожжевых поражений.

Наконец, важнейшую, а нередко решающую роль в возникновении изучаемых осложнений при лечении антибиотиками играет снижение общей сопротивляемости организма в связи с основным заболеванием.

Во время лечения антибиотиками необходимо следить за состоянием слизистых оболочек, кожного покрова и кожных складок больного и производить соответствующие лабораторные исследования.

При длительном лечении следует обращать особое внимание на микроскопическую картину осадка мочи и прекращать введение антибиотиков при обнаружении элементов дрожжеподобного гриба.

Особенно осторожно надо применять антибиотики у больных, страдающих дрожжевыми поражениями кожи и слизистых оболочек.

Борьба за ликвидацию грибковых инфекций как массовых заболеваний является в настоящее время одной из важных задач. Введение в практику лечения этих заболеваний антибиотиков, обладающих фунгицидным действием, намного облегчило бы ее выполнение.

Центральный кожно-венерологический институт

В области борьбы с венерическими заболеваниями антибиотки занимают ведущее место. Следует напомнить, что раньше гоноррею лечили в течение нескольких месяцев, а у женщин — даже ряд лет. В настоящее время установлено, что пенициллин, стрептомицин, синтомицин, биомицин дают возможность в несколько дней излечить подавляющее число больных гонореей. И все же гоноррея еще не ликвидирована. Одна из причин этого явления состоит в том, что изменчивость гонококка под влиянием антибиотиков резко затрудняет лабораторную диагностику. Без решения этой проблемы гоноррею ликвидировать не удастся, несмотря на обилие прекрасных лечебных препаратов, — оставшиеся не выявленными и не распознанными больные будут служить постоянным источником заражения.

Лечение антибиотиками сифилитической инфекции отличается от лечения ими других инфекций. З. В. Ермольева отметила, что пенициллин и стрептомицин всегда действуют синергидно. Однако опыты на модели экспериментального сифилиса показывают, что бледные спирохеты исчезают намного быстрее, когда стрептомицин и пенициллин применяются отдельно. При одновременном приеме этих препаратов шанкры рассасываются медленнее, негativaция серологических реакций происходит длительнее.

Мы изучили совместно с К. С. Кутуковой и С. Е. Корбут в эксперименте на кроликах, а также в пробирочных опытах действие альбомуцина, синтомуцина, стрептомуцина, левомицетина, биомуцина, тетрамыцина и ПАСК. В опытах *in vitro* указанные препараты в концентрации 10 и 60 γ /мл не только не убивают культуральную и тканевую бледную спирохету, а, наоборот, активизируют ее рост, и в последнее время небольшие дозы их стали добавлять в тех случаях, когда надо получить более обильный рост спирохет. Пенициллин в небольших концентрациях при воздействии в течение 1—3 часов не оказывает заметного действия на жизнеспособность спирохет. При длительном воздействии небольших концентраций пенициллина или непродолжительном применении больших концентраций спирохеты претерпевают изменения; они быстрее всего исчезают из первичных поражений под влиянием пенициллина.

Опыты на кроликах показали, что высокие дозы некоторых препаратов вызывают нестойкий ближайший терапевтический результат. Применение синтомуцина и биомуцина с профилактической целью не дало эффекта, — шанкры появились одновременно у подопытных и у контрольных кроликов.

Перечисленные выше препараты по своей эффективности при лечении сифилиса уступают пенициллину. Из всех препаратов пенициллина наиболее удобны новоциллин и экмоновоциллин, но примененные в несколько более высоких дозировках. Почти все препараты были испытаны в эксперименте как *in vitro*, так и *in vivo* по отношению к гонококку и стафилококку. Еще в 1949 г. мы пришли к таким же выводам, что и С. Д. Юдинцев, о замедленном выделении пенициллина в состоянии медикаментозного сна, о влиянии внешней температуры на выделение пенициллина и на его терапевтическую активность при экспериментальном сифилисе кроликов в состоянии медикаментозного сна и в состоянии бодрствования. Однако совершенно иные данные мы получили при изучении элиминации и терапевтической активности пенициллина при пиропенициллинотерапии. Вывод С. Д. Юдинцева о том, что во время лихорадочного состояния выделяется меньше пенициллина, не совпадает ни с нашими экспериментальными данными, ни с данными Игла и противоречит всей практике лечения больных сифилисом пиропенициллинотерапией. Венерологи проследили тысячи больных, леченных по этому методу с хорошим длительным успехом. Мы испытали одновременное применение пенициллина и кобальта при экспериментальном сифилисе кроликов и получили значительно лучший терапевтический эффект, чем при применении каждого из них в отдельности.

В 1947—1949 гг. в Институте туберкулеза кожи в Москве мы занимались изучением действия чайного гриба на туберкулезную палочку всех типов, на кишечную палочку и стафилококка. Изучению подвергалась как жидкая часть гриба, так и сам гриб. Выращивание производилось в различных условиях: в темноте, на свету, в том числе и на солнечном, при специальном освещении гриба ртутно-кварцевой лампой, на различных средах. Были сделаны попытки извлечь действующее начало спиртом, эфиром, хлороформом, дихлорэтаном, амлацетатом и т. д.; каждая из многочисленных фракций изучалась по отношению к указанным микробам. На основании опытов мы считаем, что в чайном грибе содержится несколько антибиотиков, в том числе антибиотик, действующий в опытах *in vitro* бактериостатически на туберкулезную и кишечную палочки и значительно слабее — на культуру стафилококка. В опытах на морских свинках, зараженных туберкулезной культурой и получавших ежедневно жидкость чайного гриба внутрь, не обнаружено ясной разницы между выживаемостью подопытных и контрольных морских свинок. При патоморфологическом исследовании найдена картина продуктивного процесса с отложением извести в ряде органов тех свинок, которые длительно получали жидкость гриба, т. е. сходная с той, какую мы наблюдали при назначении витамина D в течение длительного времени.

Как в самом грибе, так и в жидкости, на которой он рос, были найдены различные количества витамина D в зависимости от возраста гриба и других условий. В облученном грибе количество витамина D было больше, в отдельных случаях оно достигало 2900 МЕ в 100 г гриба. Этим, надо полагать, объясняется прирост веса цыплят при кормлении пищей с добавлением гриба, о котором сообщала З. В. Ермольева. Изменения морфологии туберкулезных палочек *in vitro* при воздействии жидкостью гриба можно отнести не только за счет витамина D, но и за счет ферментов. При отсутствии роста пленки под влиянием жидкости гриба все же в пересевах на среду Любенау удастся получить культуру туберкулезной палочки. Животные, зараженные жидкостью гриба, в которую была засеяна туберкулезная культура, несмотря на отсутствие пленки, заболели туберкулезом, но процесс развивался медленнее и пораженность органов была меньше. Таким образом, мы установили, что чайный гриб обладает бактериостатическим действием на туберкулезную и кишечную палочки и слабым действием на стафилококк.

V

А. В. Еремян

Московская клиническая инфекционная больница № 1

Особенно ценным свойством биомицина является его высокая активность при заболеваниях, вызванных пенициллино- и стрептомициноустойчивыми формами микроорганизмов.

В 1954 г. в журнале «Медицинская паразитология и паразитарные болезни» нами описан случай успешного применения биомицина при лечении клещевого возвратного тифа. Изучая время исчезновения спирохет из крови больной, мы убедились, что биомицин оказывает спирохетоцидное действие.

В течение двух лет мы проводили лечение биомицином больных сифилисом. Мы имели возможность длительное время (до 2 лет) вести клиническое и серологическое наблюдение за выписанными больными. Строгий учет и патронажное наблюдение, возможность в любую минуту вызвать больного для осмотра и исследования крови позволили нам изучить эффективность биомицина при лечении сифилиса.

Из 27 больных (19 мужчин и 8 женщин) 17 обратились в больницу во II стадии рецидивной формы сифилиса, 9 — во II стадии сифилиса свежей формы и у одного больного был сифилис I стадии.

Из 17 больных рецидивной формой сифилиса только 10 раньше получали лечение. Изучение анамнеза этих больных показало, что ни количество, ни продолжительность применения препаратов не были достаточными для предотвращения

рецидива заболевания. Так, например, один больной получил всего 4,5 г новарсенола, другой — всего 6 вливаний новарсенола и т. д.; трое больных получили ничтожные дозы пенициллина — от 200 000 до 600 000 ед. Из приведенных примеров видно, что и эти 10 человек могут быть отнесены к группе не-леченных (с момента инфицирования до начала лечения биомицином прошло от 6 до 24 месяцев).

У всех больных была характерная клиническая картина заболевания: в случаях свежего сифилиса — шанкр, розеолезные и папулезные высыпания, аденит и полиаденит, при позднем рецидиве — крупные розеола на туловище, на слизистой полости рта.

До начала лечения биомицином производились исследования крови, мочи, кала. Серологические исследования производились до начала лечения, а затем каждые 10 дней во время лечения.

Больные получали биомицины *per os* по 200 000 ед пять раз в сутки, на курс лечения — 10 млн. ед. Затем лечение прекращалось на 10 суток, после чего больной вновь получал биомицины по указанной выше схеме. Все лечение состояло из 5 таких курсов с указанными интервалами. Всего больной получал 500 млн. ед биомицина. Дальнейшее наблюдение заключалось в ежемесячных вызовах, подробном клиническом обследовании, в постановке реакции Вассермана.

Терапевтический эффект биомицина доказывается исчезновением признаков сифилиса и отсутствием положительных данных реакции Вассермана к концу лечения, а также в последующие месяцы контрольного наблюдения. Шанкр полностью эпителизировался, в среднем на 8-й день от начала лечения, и только у 3 больных — на 20-й день (гигантские шанкры от 2,5 до 4 см в диаметре). Розеолезные высыпания исчезали в среднем на 5—10-й день, а папулезные высыпания — на 10—15-й день. Относительно долго, 30—40 дней, остаются увеличенными лимфатические узлы, главным образом в паховой области. Отмечено медленное обратное развитие, 30—35 дней, явлений парафимоза и фимоза.

Большой интерес представляет динамика реакции Вассермана. До лечения, на 10-й и 20-й день лечения реакции Вассермана и Закс-Витебского были резко положительными. Начиная с 20-го дня лечения, наблюдалось падение интенсивности реакций, и на 50—60-й день реакции становились отрицательными. Реакция Вассермана становилась отрицательной несколько раньше, чем осадочные реакции.

Из побочных явлений наблюдались тошнота, понижение аппетита, боли в суставах, желтушная окраска кожи и склер; билирубин крови повышался у этих больных до 7—8% (по Бокальчуку). Печень несколько выдавалась из-под края реберной дуги и была болезненной. При продолжении лечения

количество билирубина становилось нормальным, желтушная окраска кожи и склер исчезала, не отмечалось увеличения печени и ее болезненности.

Известно, что при лечении биомидином других заболеваний не наблюдается желтушной окраски кожи и склер и повышения содержания билирубина в крови. Очевидно, это связано с сифилисом. Подробное изучение вопроса, возможно, поможет раскрыть причину появления ранней желтухи при лечении сальварсаном.

Мы ни разу не наблюдали клинического, а также серологического рецидива заболевания. Естественно, что для окончательного суждения об эффективности лечения сифилиса биомидином необходимы длительные наблюдения.

ИЗМЕНЕНИЯ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ В СВЯЗИ С ПРИМЕНЕНИЕМ АНТИБИОТИКОВ

Доктор медицинских наук *А. П. Авцын*,
кандидат медицинских наук *Е. К. Березина*

Всесоюзный научно-исследовательский институт антибиотиков
Министерства здравоохранения СССР

Успешное лечение многих тяжелых инфекционных заболеваний с помощью антибиотиков — одно из крупнейших достижений современной медицины. Эффективность такого лечения хорошо известна не только больным и врачам-клиницистам. Патологоанатомы, в особенности прозекторы инфекционных больниц, отмечают, что практически ликвидирована летальность от скарлатины, сведена к минимуму летальность от сыпного и брюшного тифа, резко уменьшена летальность от эпидемического и гнойного менингита, дизентерии, коревой пневмонии и ряда других тяжелых инфекций. Но эти бесспорные успехи все же не могут вселять в нас самоуспокоение. Известно, что антибиотическая терапия при тяжелых формах некоторых инфекционных болезней (столбняк, эпидемический гепатит, эпидемический полиомиелит) мало или вовсе не эффективна. Кроме того, время от времени регистрируются случаи, когда по тем или иным причинам антибиотическое лечение тех инфекционных болезней, где применение антибиотиков получило законное признание, оказывается безуспешным и не предотвращает летального исхода. Патологоанатомическое изучение таких, пусть даже немногочисленных случаев, а также клинико-анатомический анализ причин безуспешности антибиотической терапии имеет большое значение как для выяснения механизма действия антибиотических препаратов, так и для понимания патогенеза самих инфекционных болезней. Нельзя не отметить также, что в ряде случаев безуспешность антибиотической терапии связана не с резистентностью возбудителей болезни к данному препарату, а иными причинами: ошибочная или поздняя диагностика, запоздалое лечение, неполноценная дозировка, неправильный выбор антибиотического препарата и т. д.

В настоящее время может считаться выясненным влияние

антибиотиков на морфологический субстрат только трех инфекционных болезней: туберкулеза, септического эндокардита и крупозной пневмонии. Наибольшее количество патологоанатомических работ посвящено туберкулезному менингиту, леченному стрептомицином. Собранный нами материал свидетельствует о том, что при туберкулезном менингите, леченном стрептомицином, патологоанатомическая картина претерпевает значительные изменения: ясно уменьшается экссудативный компонент воспалительной реакции в мягкой мозговой оболочке; преобладают продуктивные воспалительные изменения со склонностью к образованию рубцов и воспалительных сращений; видоизменяется локализация воспалительных изменений. Вместо типичного для туберкулезного менингита разлитого поражения оболочек основания мозга преобладают ограниченные базиллярные формы; в отдельных случаях (по нашим данным, 6%) патологоанатомическая картина была близка к морфологической картине выздоровления. Все эти изменения говорят об определенной тенденции к снижению остроты туберкулезного менингита, что является прямым результатом лечебного действия стрептомицина. Остро текущий, преимущественно экссудативный разлитой воспалительный процесс, каким, как правило, бывает туберкулезный менингит в детском возрасте, под влиянием лечения стрептомицином переходит в подострую или хроническую форму или полностью ликвидируется. Подострый или хронический воспалительный туберкулезный менингит может протекать в течение многих недель и месяцев.

Многообразные и закономерные опасности, угрожающие больному хроническим туберкулезным менингитом, можно предвидеть на основании патологоанатомических данных. Этими опасностями являются тяжелые поражения сосудов и размягчения мозга, воспалительные сращения мозговых оболочек, поражения черепно-мозговых и спинно-мозговых нервов, туберкулезный энцефалит, туберкулезный эпендиматит, гидроцефалия и набухание головного мозга (А. П. Авцын и Т. Е. Ивановская, 1947). Своеобразной формой хронического туберкулеза головного мозга после лечения стрептомицином следует считать туберкулез сосудистого сплетения (туберкулезный хориоидит). В самые последние годы в Московской клинической инфекционной больнице № 1 мы, как правило, не отмечаем таких мощных воспалительных сращений в оболочках, какие наблюдались раньше, и ставим это в связь с более ранним и более правильным применением стрептомицина. Тяжелые поражения слухового нерва значительно чаще встречались при субокципитальном применении стрептомицина, чем при других способах введения этого препарата.

Патологическая анатомия туберкулеза легких, леченного антибиотиками, изучалась В. И. Пузик (1948, 1949, 1950, 1953),

В. Ф. Юрьевой (1952), А. И. Яковлевой (1951), Ф. Л. Абрамсон (1949) и др. В. И. Пузик приходит к выводам, что в результате применения стрептомицина прекращается перифокальное воспаление, в первые дни лечения появляется выраженный отек межтуберкулезной ткани легкого, уменьшается количество гигантских клеток в бугорках, происходит размножение фиброцитов (за счет которых идет рубцевание бугорков), отмечается также гиалиноз бугорков. Стрептомицин ускоряет процессы фиброза, но явления фагоцитоза туберкулезных палочек эпителиоидными клетками могут быть угнетены. Особый интерес представляют наблюдения В. И. Пузика о влиянии антибиотиков на процессы заживления кавернозного туберкулеза в легких. Ряд авторов отметил, что под влиянием лечения стрептомицином происходит фиброзное превращение милиарных туберкулов во внутренних органах; по данным Боговского и Кюнг, при комбинированном применении стрептомицина и ПАСК процессы заживления более обширны, чем при применении одного стрептомицина.

Вопрос о действии стрептомицина при костно-суставном туберкулезе подвергался специальному изучению (А. Н. Чистович, 1952; В. А. Соловьева, 1952). А. Н. Чистович (1952) нашел, что при длительном лечении стрептомицином репаративные изменения в области туберкулезных поражений костей бывают выражены весьма резко. Вокруг костнотуберкулезных очагов исчезает воспалительный отек, творожисто-некротические очаги подвергаются организации, инкапсуляции и обызвествлению. Эти изменения могут завершаться образованием губчатого костного вещества с костным мозгом, расположенным между костными балками.

Ф. Л. Абрамсон (1953), детально изучивший морфологические изменения при туберкулезе гортани у больных, леченных стрептомицином, установил, что процессы излечения при экссудативных, продуктивных и язвенных формах туберкулеза гортани протекают неодинаково. Наиболее ранним признаком заживления процесса является рассасывание экссудативных изменений, уменьшение отеков. Язвы быстро очищаются и эпителизируются. При продуктивных формах туберкулеза гортани процесс заживления идет параллельно исчезновению специфичности туберкулезного воспаления. А. С. Мамолат (1952) отметил, что при заживлении туберкулезных язв в кишечнике их поверхность очищается от некротических масс, разрастается неспецифическая грануляционная ткань. Фибротизация гранулом наблюдалась в отдельных, еще не изъязвившихся бугорках. Фиброзно-гиалиновое превращение бугорков в стенке кишечника отметила К. М. Данилова.

В работе Дика (1953, 1954) приведены данные о действии стрептомицина и ПАСК на туберкулезные очаги в почках. Острые туберкулезные очаги в почках под влиянием лечения

могут заживать. Эпителиоидные клетки вакуолизируются, приобретают округлую форму и превращаются в моноциты. Комбинация стрептомицина и ПАСК сопровождается развитием фиброза. Комбинация стрептомицина с изониазидом вызывает резорбцию воспалительных изменений с минимальным развитием фиброза. Таким образом, рациональным подбором антибиотических препаратов можно вызвать обратное развитие туберкулезного процесса и, более того, добиться минимального рубцевания.

Патологическая анатомия септического эндокардита, леченого пенициллином, освещена в работах Л. Я. Гершанович-Палеес (1949), В. Е. Шульц (1948), Н. Г. Шуляковской (1950) и Р. Д. Штерна (1948). По статистическим данным как отечественных, так и зарубежных авторов, заболеваемость септическим эндокардитом в послевоенные годы значительно возросла. А. А. Демин (1955), по данным трех московских больниц, установил, что число госпитализированных больных септическим эндокардитом возросло по сравнению с довоенными годами примерно в три раза. До применения пенициллина это заболевание, как правило, вело к смертельному исходу в течение 1—1½ лет. С применением пенициллина ремиссия наступает у 54% больных, а клиническое выздоровление — у 17%. Несмотря на то, что антибиотическое лечение септических эндокардитов эффективно, многие больные все же погибают, главным образом при далеко зашедшем разрушении клапанов, при позднем начале терапии, тяжелом поражении почек. Как справедливо указывает А. А. Демин, до применения антибиотиков смерть чаще всего наступала при выраженных общих инфекционно-септических явлениях. После пенициллинотерапии сепсис как причина смерти установлен только у 3,5% больных септическим эндокардитом. Основной причиной смерти леченых пенициллином таких больных является сердечно-сосудистая недостаточность (по Демину — 58%). Л. Я. Гершанович-Палеес отметила в случаях септического эндокардита, протекавшего под влиянием пенициллинотерапии со значительным улучшением, отсутствие грубых разрушений и пышных полипозных разрастаний на клапанах. Вместе с тем в этих же случаях отмечалась деформация клапанов и очаговый склероз. В 7 случаях (из 10) в клапанах было отмечено наличие своеобразных перфораций, образовавшихся в связи с очищением их от тромботических наложений и некротических участков. Данные А. А. Демина показывают, что при успешном лечении септического эндокардита пенициллином оно благоприятно сказывается и на других органах, в частности, на селезенке, размеры которой постепенно уменьшаются, имевшиеся в ней инфаркты рубцуются.

До настоящего времени неясно, возможно ли под влиянием пенициллинотерапии обратное развитие диффузного гломеру-

лонефрита, которым нередко сопровождается септический эндокардит. Учитывая значение аллергического фактора в патогенезе этого страдания, надо помнить о том, что в процессе лечения пенициллином некоторые больные приобретают повышенную чувствительность к препарату. Нельзя исключить предположения, что эта повышенная чувствительность может оказать и неблагоприятное действие на течение гломерулонефрита.

Патологическая анатомия крупозной пневмонии, леченной пенициллином и сульфонидами, в основном разработана школой В. Д. Цинзерлинга, в частности, его сотрудниками В. Н. Фадеевой (1952) и А. В. Цинзерлингом (1952). Как показал В. Д. Цинзерлинг, крупозная пневмония начинается из одного очага, расположенного в большинстве случаев в задних или в задне-нижних отделах доли. Отсюда воспалительный процесс, который вначале имеет серозный характер (причем в экссудате содержится огромное количество нефагоцитированных микробов), широко распространяется и захватывает целую долю. При успешном лечении наблюдается ранняя гибель микробов, исчезновение зоны микробного отека и прекращение прогрессирования пневмонического процесса. При пневмониях, вызванных стрептококком или стафилококком, эффективность пенициллинотерапии проявляется в аналогичных морфологических изменениях. При непродолжительном лечении отсутствует прогрессирование процесса, слабо выражены серозная экссудация и фагоцитоз кокков в центре очагов; возбудители отсутствуют при длительном лечении. Пенициллин при крупозной пневмонии, вызванной палочкой Фридлиндера, не способен остановить прогрессирование пневмонического процесса и размножение микробов.

Казалось бы, старый и решенный вопрос об антибиотической терапии при различных формах крупозной пневмонии все еще нуждается в уточнении. Мы хорошо помним годы, когда в результате применения сульфамидов, а затем пенициллина смерть от этого заболевания перестала регистрироваться патологоанатомами. Каждый случай смертельного исхода крупозной пневмонии специально обсуждался и рассматривался как дефект медицинской помощи. В последние годы мы снова начали регистрировать смертельные случаи от крупозной пневмонии, причем не только у пожилых и ослабленных больных, но также у людей среднего возраста. Очень быстро установилось неправильное мнение, что в этих случаях неэффективность пенициллинотерапии связана только с резистентностью пневмококков к пенициллину. На самом деле, по нашим наблюдениям, неуспех лечения зависит в основном от поздней диагностики заболевания и позднего начала лечения малыми дозами пенициллина или от недостаточного знакомства врачей с тем, что пенициллин неэффективен при крупозной пневмонии.

вызванной палочкой Фридлендера. Известны случаи, когда больные этой формой пневмонии получили большие дозы ненужного им пенициллина и не получили необходимого для них стрептомицина. Учитывая практическую важность указанных фактов, необходимо фридлендеровскую пневмонию диагностировать в качестве самостоятельной нозологической формы. Микрофлора в мокроте больных крупозной пневмонией должна определяться возможно скорее. Во всех тяжелых случаях крупозной пневмонии до получения ответа из лаборатории о характере возбудителя пневмонии надо проводить одновременное лечение пенициллином и стрептомицином.

Если существует довольно много работ о применении антибиотиков при туберкулезе, септическом эндокардите и крупозной пневмонии, то о применении их при многих других инфекционных заболеваниях имеются только отдельные клинико-анатомические сообщения.

Как известно, до применения сульфамидов и антибиотиков гнойные менингиты, вызванные пневмококком и палочкой Пфейффера, как правило, приводили к смерти в течение 5—10 дней. В настоящее время в связи с применением антибиотиков большинство таких больных выздоравливает.

В практике патологоанатомов ныне встречаются такие формы гнойных менингитов, которые никогда раньше не наблюдались, — это случаи пфейфферовского менингита длительностью течения в 1½ месяца, а также случаи подострого пневмококкового менингита с развитием мозговой водянки.

При микроскопическом исследовании мягких мозговых оболочек в подобных случаях обнаруживается сочетание острых воспалительных изменений (лейкоцитарная инфильтрация, фибринозный выпот) с признаками подострого воспаления в виде мощных лимфоидных инфильтратов и начинающегося склероза.

Смертельные исходы от сыпного тифа в настоящее время наблюдаются крайне редко в связи с относительной легкостью течения этой инфекции и с успешным действием антибиотиков, в первую очередь биомитина и синтомицина. За три последних года нам удалось исследовать два случая смерти от сыпного тифа. В обоих случаях это были пожилые люди, болевшие тяжелой формой тифа и леченные синтомицином. У одного из больных смерть наступила от внезапного коллапса после того, как температура под влиянием антибиотической терапии упала до нормы. Весьма вероятно, что летальный исход был обусловлен тяжелым отравлением организма эндотоксином сыпнотифозных риккетсий, которые быстро распались под влиянием синтомицина. Микроскопическое исследование центральной нервной системы и внутренних органов в этих двух случаях показало, что, несмотря на применение синтомицина, характерные грануломы в продолговатом мозгу и интерстици-

альный миокардит были выражены с полной отчетливостью. Единственной особенностью было отсутствие свежих гранулом, — это говорит о том, что с помощью синтомицина, очевидно, удалось затормозить прогрессирование инфекции. Смертельных исходов у больных сыпным тифом, лечившихся биомицином, мы не наблюдали.

Мы изучили четыре случая смерти больных брюшным тифом, которые лечились синтомицином.

Один из больных, ребенок 4½ лет, умер в разгаре болезни, получив всего 4,5 г синтомицина. Трое взрослых получили от 15 до 40 г синтомицина и умерли в относительно позднем периоде болезни, в стадии чистых язв. Судя по клиническим данным, лечение этих больных по тем или иным причинам было начато довольно поздно. В одном случае течение брюшного тифа было отягощено митральным пороком и одна больная 80 лет страдала тяжелым склерозом сердечно-сосудистой системы.

Патологоанатомическое исследование всех случаев подтвердило диагноз брюшного тифа, причем было отмечено, что кишечные язвы очистились от некротических масс и почти не имели характерной для разгара инфекции ретикуло-эндотелиальной пролиферации. В то же время в лимфатических железах и печени была обнаружена вполне отчетливая очаговая ретикуло-эндотелиальная пролиферация с образованием тифозных клеток. Это свидетельствовало о том, что тифозная инфекция не закончилась. На основании приведенных предварительных данных создается впечатление, что под влиянием синтомицина специфические процессы быстрее ликвидируются в кишечнике, чем в лимфатических узлах и во внутренних органах. Последнее имеет очевидный интерес для выяснения сроков действительного выздоровления от брюшного тифа при лечении синтомицином. Этот вопрос следует рассмотреть и в связи с несомненным учащением рецидивов у больных, получавших синтомицин.

Среди наших наблюдений особого внимания заслуживают 2 случая, когда у больных брюшным тифом, получавших синтомицин, неожиданно появились тяжелые признаки невротоксикоза, приведшего к смертельному исходу. Невротоксикоз у 27-летней больной, получившей 40 г синтомицина на фоне истощения, выразился в том, что ее речь стала невнятной и затруднилось глотание. Сознание сохранялось долго. Невротоксикоз у ребенка 4½ лет, получившего только 4,5 г синтомицина, выразился в эпилептическом статусе, который не удалось купировать¹. В обоих случаях при микроскопическом исследовании центральной нервной системы были найдены весьма

¹ В дальнейшем выяснилось, что и в прошлом у девочки бывали какие-то судорожные состояния, которые расценивались как спазмофилия.

сходные изменения, соответствующие так называемой геморрагической энцефалопатии Вернике. Это были почти симметричные кровоизлияния в определенных отделах мозгового ствола, в частности, в мозговых ножках, вокруг сильвиева водопровода, в варолиевом мосту, в продолговатом мозгу, а в одном случае, кроме того, небольшие симметричные кровоизлияния в передних бедрах внутренних капсул.

В современной литературе геморрагическую энцефалопатию Вернике, происхождение которой долго считалось загадочным, рассматривают как непосредственное проявление гиповитаминоза В₁, или как «мозговую форму бери-бери». Ее воспроизводят в экспериментальных условиях при недостаточности витамина В₁ (Александр с сотрудниками, 1938, 1940). Назначения большим энцефалопатией Вернике больших доз тиаминна и других витаминов может купировать это тяжелейшее заболевание (Жолифф, Уортис и Фейн, 1941).

Правильнее, однако, считать, что энцефалопатия Вернике связана с более широкой витаминной и обменной недостаточностью, но гиповитаминозу В₁, очевидно, принадлежит здесь особо важная роль.

Необходимо указать, что и раньше, до применения антибиотиков, мы изредка наблюдали геморрагическую энцефалопатию Вернике в ее типичной форме у крайне истощенных больных брюшным тифом. Вместе с тем напрашивается предположение, что при брюшном тифе, для которого, как показала Е. С. Кетиладзе (1948), характерны значительные расстройства обмена витамина В₁, синтомициновая терапия могла усугубить эту недостаточность. Ряд авторов (Лонг, Чандлер и др., 1949; Самнер, 1949; Сартори и др., 1951; Харрис, 1950) указывает, что хлоромицетин и ауреомицин способны вызвать определенные нарушения в витаминном обмене, в особенности в обмене витаминов комплекса В (рибофлавин, никотиновая кислота, тиамин). В происхождении витаминной недостаточности при брюшном тифе могут играть важную роль диетические ограничения, поражение тонкого кишечника, токсические и воспалительные изменения печени.

Итоги изложенных литературных и личных наблюдений могут быть сформулированы в следующих положениях:

1. Распространенное еще среди некоторых клиницистов и патологоанатомов мнение, что антибиотики способны снимать лишь интоксикацию, но не действуют на морфологический субстрат инфекционной болезни, следует признать глубоко ошибочным.

2. Антибиотики могут резко изменять морфологический субстрат инфекционных болезней. При полноценном лечении они могут содействовать быстрому обратному развитию всех или почти всех морфологических изменений (за исключением больших деструктивных и рубцовых процессов). Клинические

симптомы болезни быстрее уступают антибиотической терапии, чем ее патологоанатомические признаки.

3. Основным проявлением успешного действия антибиотиков на морфологический субстрат болезни является исчезновение признаков прогрессирования инфекции. Это хорошо заметно на примере туберкулезного и гнойного менингита, где под влиянием лечения быстро исчезает серозно-фибринозное и гнойное воспаление, а также на примере крупозной пневмонии, при которой исчезает главный признак прогрессирования — микробный отек.

4. Из всех морфологических проявлений инфекционной болезни под влиянием антибиотической терапии особенно быстро исчезают экссудативные реакции. Возврат экссудации есть признак рецидива инфекции. Эту закономерность вполне подтверждает экспериментальный материал.

5. Предположение В. Т. Талалаева (1950), что антибиотики не будут эффективными там, где инфекционная болезнь начинается с грануломатозной реакции или выражается в этой реакции, не подтверждается фактами: антибиотики оказались эффективными при брюшном тифе, который начинается первичной пролиферацией ретикуло-эндотелия, при туберкулезе и бруцеллезе, для которых характерно формирование специфических гранулом.

6. Проллиферативные реакции как проявление инфекционной болезни под влиянием антибиотической терапии также подвергаются обратному развитию, но медленнее, чем экссудативные. Под влиянием антибиотиков морфология специфических гранулом может подвергнуться существенным изменениям, что имеет большое значение для диагностики инфекционных болезней с помощью биопсии или при исследовании секционного материала.

7. Применение антибиотиков создает новые формы течения инфекционных болезней, в которых, наряду с ослаблением одних симптомов, на первый план выступают другие. Примером таких новых форм инфекционных болезней служит хронический туберкулезный менингит у больных, леченных стрептомицином, и затяжные, многократно рецидивирующие формы брюшного тифа у некоторых больных, леченных синтомицином. Изучение новых форм течения инфекционных болезней заслуживает самого пристального внимания.

8. Видоизменения морфологического субстрата инфекционной болезни в связи с применением антибиотиков связаны также с тем, что на него могут наслаиваться разнообразные токсические и аллергические реакции, вызванные самим антибиотиком или продуктами распада микробных тел, различные гиповитаминозные состояния, а также вторичные инфекции, вызванные аутогенной или гетерогенной микрофлорой.

СОДЕРЖАНИЕ

От редакции	3
Член-корреспондент АМН СССР проф. И. Г. Кочергин. Актуальные вопросы применения антибиотиков	5
Член-корреспондент АМН СССР проф. З. В. Ермольева. Современное состояние науки об антибиотиках	16
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ АНТИБИОТИКОВ	
Член-корреспондент АН СССР проф. Н. А. Красильников. О классификации актиномицетов — продуцентов антибиотиков	51
Кандидат биологических наук Г. К. Скрябин. К вопросу изыскания продуцентов новых антибиотических веществ в природных субстратах	59
Доктор медицинских наук А. М. Чернух. Роль нервной системы в механизмах действия некоторых антибиотиков на макроорганизм	65
Кандидат медицинских наук Г. С. Кан. О механизме влияния стрептомицина на нервную систему	76
Доктор биологических наук С. Д. Юдинцев. Влияние физиологического состояния организма на циркуляцию антибиотиков	81
Кандидат медицинских наук В. Н. Соловьев. Значение защитных реакций организма при пенициллинотерапии	92
В. С. Уралева. Влияние левомицетина на реактивность макроорганизма	95
Кандидат медицинских наук Л. Л. Громашевская. Химиотерапевтические препараты и содержание в организме витамина С	99
Проф. Г. Ф. Гаузе. О влиянии антибиотиков на рост вирусов и злокачественных опухолей	103
Член-корреспондент АМН СССР проф. М. М. Маевский. Некоторые вопросы отбора антибиотиков, обладающих противоопухолевым действием	110
Член-корреспондент АН СССР проф. В. Л. Рыжков. Некоторые особенности действия подавителей вирусов	118
Кандидат медицинских наук Н. А. Зейтленок. Методика исследования подавляющего действия различных веществ на вирусы гриппа и осповакцины	127
Член-корреспондент АМН СССР проф. В. Л. Троицкий. О лекарственной устойчивости микробов к антибиотикам	134

Доктор биологических наук О. И. Шевякова. Влияние экмолина на устойчивость бактерий дизентерии Флекснера к стрептомицину	139
Кандидат биологических наук А. Ф. Мороз. Устойчивость бактерий к мицерину и к комбинациям его с другими антибиотиками <i>in vitro</i>	142
Проф. Л. М. Якобсон, кандидат медицинских наук В. Л. Ширяева, кандидат медицинских наук С. И. Свирская, Е. М. Свинцова. Изменения возбудителя дизентерии под влиянием антибиотиков	148
Кандидат медицинских наук В. Г. Королева. О комбинированном действии антибиотиков в эксперименте и клинике	160
Кандидат биологических наук Н. М. Фурер и кандидат медицинских наук В. В. Квирикадзе. Действие антибиотиков и их комбинаций на микрофлору верхних дыхательных путей при острых катаррах	163
Кандидат медицинских наук Е. А. Ведьмина, С. М. Навашин. Применение биомицина и тетрациклина в сочетании с экмолином при лечении экспериментальной дизентерийной инфекции	168
Кандидат медицинских наук М. С. Станиславская. Сочетанное действие альбомуцина с биомицином и левомицетином при лечении дизентерийной, стрептококковой и стафилококковой инфекции у белых мышей	170
Проф. Н. Г. Олсуфьев, кандидат медицинских наук Е. М. Цветкова. Терапевтическое действие стрептомицина и других антибиотиков при туляремии	173
Кандидат медицинских наук Е. И. Кайтмазова. Изучение лечебного действия биомицина при экспериментальной бруцеллезной инфекции у белых мышей	180
Кандидат медицинских наук Н. Г. Кекчеева. Экспериментальная химиотерапия везикулезного риккетсиоза и Ку-лихорадки	189
Кандидат медицинских наук А. Е. Тебякина. Действие различных антибиотиков на холерный вибрион	192
Л. Н. Макаровская. Лечение экспериментальной чумы антибиотиками	199
Кандидат биологических наук А. И. Семич, кандидат медицинских наук <u>Л. К. Валединская</u> . Изучение химиотерапевтических свойств тетрациклина при экспериментальных инфекциях	203
Кандидат медицинских наук Ю. В. Соловьева, З. Н. Белова. Мицерин	207
Кандидат медицинских наук Г. Я. Кивман, кандидат ветеринарных наук Г. А. Иванова, кандидат медицинских наук З. И. Никольская, кандидат медицинских наук М. А. Брегер, И. Р. Балынь, кандидат медицинских наук З. А. Эртуганова, Н. А. Калинин. Тетрациклин	214
М. Г. Арсеньева. Натриевая соль усниновой кислоты	217
Доктор биологических наук М. Г. Бражникова. Альбомуцин	220
Доктор медицинских наук В. А. Шорин. Новые области применения альбомуцина	22

Кандидат медицинских наук Г. П. Белков. Определение чувствительности патогенных стафилококков к антибиотикам методом бумажных индикаторных дисков	227
Н. С. Певзнер, кандидат медицинских наук З. М. Михайлова. Метод определения чувствительных микробов к антибиотикам	232
Кандидат медицинских наук А. А. Фром. К вопросу о распределении пенициллина в организме	235
Кандидат медицинских наук С. И. Свирская. Распределение тетрациклина в организме белых мышей	239
Кандидат медицинских наук М. А. Брегер, И. Р. Балынь. К вопросу о связывании пенициллина с протенами плазмы	242
Проф. Б. П. Токин. Фитонциды и медицина	245
Кандидат биологических наук Е. Н. Лазарева, Л. Л. Аверьянова, Р. С. Глаговская, А. М. Рыкалева. Лекарственные формы антибиотиков	251

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИБИОТИКОВ В КЛИНИКЕ

Действительный член АМН СССР проф. Г. П. Руднев. Антибиотики в клинике инфекционных болезней	261
Член-корреспондент АМН СССР проф. Х. Х. Планельес. Проблемы практического применения антибиотиков	265
Проф. П. Н. Кашкин, кандидат биологических наук А. М. Безбородов, кандидат биологических наук Н. П. Елинов, К. П. Кашкин, Ф. Г. Марченкова, кандидат биологических наук В. А. Цыганов, В. П. Ямщиков. Материалы к анализу неудач антибиотической терапии	274
Проф. И. А. Кассирский, кандидат медицинских наук Г. Е. Вайсберг, У. А. Аскарров. Побочное действие при применении антибиотиков	291
Кандидат медицинских наук Н. Ф. Голуб, Н. В. Петровская. Кишечный дисбактериоз при лечении биомцином больных дизентерией	304
Кандидат медицинских наук С. Д. Татарникова. О влиянии антибиотиков на так называемую нормальную микрофлору человека	311
Проф. Г. И. Хоменко, кандидат медицинских наук Н. И. Риченко, кандидат медицинских наук Е. А. Дубинская. Лечение биомцином взрослых, больных дизентерией	315
Н. Г. Борисенко. Длительность течения острой дизентерии у взрослых при лечении антибиотиками	318
В. А. Рыкова, кандидат медицинских наук В. И. Абрамова. Опыт ликвидации дизентерийного бацилловыделения путем применения стрептомицина с экмолином	321
Кандидат биологических наук Б. Г. Затуловский. О синтомициноустойчивых вариантах дизентерийных и брюшнотифозных бактерий, выделенных от больных	323
Член-корреспондент АМН СССР проф. А. И. Доброхотова. Влияние антибиотиков на течение скарлатины и коклюша	327

Кандидат медицинских наук Н. И. Риченко, Е. В. Голюсова, Н. Г. Кошель. Опыт лечебного применения биомицина при скарлатине	335
Член-корреспондент АМН СССР проф. И. Л. Богданов. Применение пенициллина и других антибиотиков при скарлатине	339
Кандидат медицинских наук М. А. Жуковский. Аэрозоли антибиотиков в терапии обострений хронического тонзиллита у детей	346
Кандидат медицинских наук А. И. Искрицкая, кандидат медицинских наук К. В. Блюменталь. Изучение действия биомицина в сочетании с экмолином при экспериментальной дифтерийной инфекции и в борьбе с носительством бактерий дифтерии в клинике	350
И. И. Горненко. Лечение и профилактика гриппа и острых катаров верхних дыхательных путей антибиотиками	354
Проф. Я. Ю. Шпирт. Профилактическое применение экмоновоциллина при гриппе и остром катаре верхних дыхательных путей	357
Кандидат медицинских наук З. И. Модестова. Ингаляции сухого аэрозоля кальцевой соли пенициллина	361
Проф. А. Е. Рабухин. Значение антибиотикоустойчивых форм туберкулезных микобактерий в клинике и при лечении больных туберкулезом	363
Проф. Н. Н. Еланский, Е. М. Петрова. Различные методы применения биомицина в хирургической практике	369
Х. И. Юсуфджанов. О лечении экспериментального калового гнояного перитонита внутрибрюшинным введением биомицина	372
Кандидат медицинских наук В. Ф. Имшенецкая. Изучение совместного действия пенициллина и стрептомицина на микробы, выделенные из черепно-мозговых ран и спинномозговой жидкости	374
Проф. П. Л. Сельцовский, Т. С. Кононова. О применении альбомуцина в хирургической клинике	376
Кандидат медицинских наук Г. С. Магакян, И. С. Гвазава. Опыт парэнтерального применения биомицина с экмолином в эксперименте и в клинике	380
Кандидат медицинских наук Т. И. Воинова, Н. Д. Зацепина, А. В. Мизина. Лечебное действие тетрациклина при трахоме	385
К. М. Лобан, Е. П. Савицкая. Антибиотики при лечении сыпного тифа	388
Антибиотики в дермато-венерологии	
Проф. Н. С. Смелов	392
Кандидат медицинских наук П. Е. Маслов	393
Проф. А. М. Арневич	394
Проф. Н. М. Овчинников	397
А. В. Еремян	399
Доктор медицинских наук А. П. Авцын, кандидат медицинских наук Е. К. Березина. Изменения патологоанатомической картины инфекционных болезней в связи с применением антибиотиков	402

Редакторы *С. М. Навашин*
и *Н. М. Фурер*
Техн. редакторы *Г. А. Глухоедова* и
А. И. Захарова
Корректор *О. В. Соколова*
Переплет художника *В. Я. Батищева*

Сдано в набор 29/II 1956 г.
Подписано к печати 8/IX 1956 г.
Формат бумаги 60×92¹/₁₆ 13 бум. л. 26 печ. л.
22,94 уч.-изд. л. Тираж 5000 экз. Т 06695 МН-59

Медгиз, Москва К-31, Петровка, 12. Заказ 279.
1-я типография Профиздата, Москва,
Крутицкий вал, 18.
Цена 11 р. 50 к. Переплет 1 руб.

12 р. 50 к.